



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA KETOJENİK  
DİYETİN BİYOKİMYASAL VE ANTROPOMETRİK  
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

HANDE SEVEN AVUK

DOKTORA TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Murat Baş

İSTANBUL-2021





T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA KETOJENİK  
DİYETİN BİYOKİMYASAL VE ANTROPOMETRİK  
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

HANDE SEVEN AVUK

DOKTORA TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Murat Baş

İSTANBUL-2021

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

12.04.2021

Hande SEVEN AVUK

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Doktora eğitim sürecim ve tez danışmanlığım boyunca bilimsel açıdan pek çok değerli kazanım sağlamama katkı sağlayan değerli hocam Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölüm Başkanı Prof. Dr. Murat BAŞ'a,

Tez araştırmamın yürütülmesinde tıbbi desteğini hiç esirgmeden çalışmama destek sağlayan Prof. Dr. Rüştü SERTER, Op. Dr. Aytun AKTAN, asistanı Gamze EKİNCİ ve hemşire Şafak ÇELİK'e,

Araştırmama gönüllü katılıp, çalışmanın eksiksiz yerine getirilmesinde özverili davranan ve bu araştırmanın bilimsel literatüre katılmasına vesile olan tüm değerli katılımcılara,

Lisans ve doktora eğitim süreçlerini birlikte geçirdiğim, doktora eğitimi ve tez yazımı sürecinde desteğini her an hissettiğim değerli dostum Müge GÜZEY AKANSEL'e,

Bu çalışmanın tüm süreçlerinde koşulsuz beni destekleyen, her zaman yanımda olan Nutrist ekip arkadaşlarım, canım Uzm. Dyt. Maide KIRVELİ, Dyt. İrem HATİPOĞLU, Dyt. Ece DÖNMEZ ve Beyda KÖROĞLU'na,

Hayatım boyunca beni hep destekleyen, yüreklendiren, maddi ve manevi her konuda desteklerini her zaman hissettiğim canım annem, babam ve ablama,

Doktora eğitimim ve tez çalışmam süresince her zaman yanımda olan, yol arkadaşım Burak AVUK'a,

Doktora tez çalışmam süresince dünyaya gelen, hayatıma anlam ve ayrı bir güç katan canım kızım Sezin AVUK'a teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
RESİMLER LİSTESİ.....	xiii
TABLOLAR LİSTESİ.....	xiv
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Polikistik Over Sendromu.....	5
2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	5
2.1.2. Tanı Kriterleri.....	6
2.1.3. Etyopatogenezi.....	8
2.1.3.1.Genetik Faktörler.....	9
2.1.3.2. Steroidogenez Değişiklikleri.....	9
2.1.3.3. Gonadotropin Sekresyon Defektleri.....	11
2.1.3.4. İnsülin Etki ve Salınımın Bozuklukları Anormallikleri.....	12
2.1.4. Klinik Bulgular.....	14
2.1.4.1. Menstrual Düzensizlikler.....	15
2.1.4.2. Hiperandrojenizm ve Belirtileri.....	15
2.1.4.3. Polikistik Overler.....	16
2.1.5. Polikistik Over Sendromu ve Hastalıklarla İlişkisi.....	18
2.1.5.1. Dislipidemi, Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar.....	19
2.1.5.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	19
2.1.5.3. Jinekolojik Kanserler.....	20

2.1.5.4. İnfertilite.....	21
2.1.5.5. Obezite.....	21
2.1.5.6. Metabolik Sendrom.....	24
2.1.6. Polikistik Over Sendromunda Tedavi.....	27
2.2. Ketojenik Diyet.....	29
2.2.1. Tanımı ve Tarihçesi.....	29
2.2.2. Fizyolojik Mekanizması.....	31
2.2.3. Ketojenik Diyet Çeşitleri.....	34
2.2.4. Endikasyonları ve Kontraendikasyonları.....	37
2.2.5. Yan Etkileri.....	40
2.2.5.1. Kısa Dönem Yan Etkileri.....	41
2.2.5.2. Uzun Dönem Yan Etkileri.....	44
2.2.6. Ketojenik Diyetin Hormonlar Üzerindeki Etkisi.....	46
2.2.7. Ketojenik Diyet ve Hastalıklarla İlişkisi.....	48
2.2.7.1. Obezite.....	49
2.2.7.2. Diyabet.....	52
2.2.7.3. Kardiyovasküler Hastalıklar.....	53
2.2.7.4. Polikistik Over Sendromu.....	55
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>58</b>
3.1. Araştırma Tipi, Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi.....	58
3.2. Araştırmanın Genel Planı.....	59
3.3. Araştırma Verilerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi.....	62
3.3.1. Bireysel Özelliklerin Saptanması.....	62
3.3.2. Antropometrik Ölçümler.....	62
3.3.2.1. Vücut Ağırlığı ve Kompozisyonu.....	62
3.3.2.2. Boy Uzunluğu.....	63
3.3.2.3. Beden Kütle İndeksi.....	63
3.3.2.4. Vücut Çevre Ölçümleri.....	64
3.3.2.4.1. Bel Çevresi.....	64
3.3.2.4.2. Kalça Çevresi.....	64

3.3.2.4.3. Bel/Kalça .....	65
3.3.2.4.4. Bel/Boy .....	65
3.3.2.4.5. Üst Orta Kol Çevresi.....	65
3.3.2.4.6. Göğüs Çevresi.....	66
3.3.2.4.7. Boyun Çevresi.....	66
3.3.3. Besin Tüketim Kaydı.....	66
3.3.4. Fiziksel Aktivite Düzeyinin Saptanması.....	67
3.3.5. Ferriman-Gallwey Hirsutizm Skorlaması.....	68
3.3.6. Biyokimyasal Ölçümler.....	68
3.3.7. Ketojenik Diyet Müdahalesinin Planlanması.....	69
3.4. Verilerin Değerlendirilmesi.....	70
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>72</b>
4.1. Bireylerin Sosyodemografik Özellikleri.....	72
4.2. Bireylerin Sağlık Durumuna İlişkin Bazı Özellikleri.....	73
4.3. Bireylerin Geçmiş Gebelik Durumuna İlişkin Özellikleri.....	73
4.4. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeyine İlişkin Bilgileri.....	77
4.5. Bireylerin Beslenme Durumuna İlişkin Bilgileri.....	78
4.6. Bireylerde Ketojenik Diyet Müdahalesi Sırasında Görülen Yan Etkiler.....	82
4.7. Bireylerin Polikistik Over Sendromuyla İlişkili Özellikleri.....	83
4.8. Bireylerin Ketojenik Diyet Öncesi ve Sonrasında Enerji, Makro ve Mikro Besin Ögesi Alım Düzeyleri.....	86
4.9. Bireylerin Ketojenik Diyet Öncesi ve Sonrası Antropometrik Parametrelerin Değişimi.....	90
4.10. Bireylerin Ketojenik Diyet Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Ölçümlerinin Değişimi.....	91
4.11. Bireylerin Ketojenik Diyet Öncesi ve Sonrası Hirsutizm, Biyokimyasal ve Antropometrik Parametreleri Arasındaki İlişkiler.....	92
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>107</b>
5.1. Bireylerin Demografik, Sağlık, Beslenme ve Fiziksel Aktivite Özelliklerine İlişkin Bulguların Tartışılması.....	108

5.2. Bireylerin Polikistik Over Sendromuyla İlişkili Bulgularının Tartışılması.....	112
5.3. Bireylerin Enerji ve Makro Besin Öğesi Alımlarına İlişkin Bulguların Tartışılması.....	116
5.4. Bireylerin Ketojenik Diyet Müdahalesi Öncesi ve Sonrası Vücut Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulguların Tartışılması.....	123
5.5. Bireylerin Ketojenik Diyet Müdahalesi Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Verilerine İlişkin Bulguların Tartışılması.....	131
5.6. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	141
5.7. Sonuç ve Öneriler.....	142
5.7.1. Sonuçlar.....	142
5.7.2. Öneriler.....	149
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>151</b>
<b>7. EKLER.....</b>	<b>175</b>
EK 1. Etik Kurul İzni.....	175
EK 2. Bilgilendirilmiş Onam Formu .....	176
EK 3. Anket Formu.....	178
EK 4. Modifiye Ferriman-Gallwey Hirsutizm Ölçeği.....	186
EK 5. Biyokimyasal Bulgulara İlişkin Referans Değerler.....	189
EK 6. Ketojenik Diyet Menü Örneği.....	190
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>193</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

<b>17-a OHP</b>	17-Alfa- Hidroksiprogesteron
<b>3-BHBA</b>	3-Beta-Hidroksibütirik Asit
<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>AcAc</b>	Asetoasetat
<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropik hormon
<b>ADI</b>	İtalyan Diyetetik ve Klinik Beslenme Derneği (Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica)
<b>AE-PCOS</b>	Androjen Fazlalığı ve Polistik Over Sendromu Topluluğu
<b>AES</b>	Androjen Fazlalığı Topluluğu (Androgen Excess Society)
<b>AMH</b>	anti-Mullerian hormon
<b>ASRM</b>	Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (American Society for Reproductive Medicine)
<b>ATADEK</b>	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu
<b>ATP</b>	Adenozin Trifosfat
<b>β</b>	Beta
<b>BeBİS</b>	Beslenme Bilgi Sistemi
<b>BHB</b>	Betahidroksibütirat
<b>BİA</b>	Bio-Elektrik İmpedans
<b>BKİ</b>	Beden Kütle İndeksi
<b>Ca/Cr</b>	Kalsiyum/Kreatinin
<b>cm</b>	Santimetre
<b>ÇDKKD</b>	Çok Düşük Karbonhidratlı Ketojenik Diyet
<b>ÇDYA</b>	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
<b>DHEA</b>	Dehidroepiandrosteron
<b>DHEA-SO4</b>	Dehidroepiandrosteron Sülfat
<b>DKA</b>	Diyabetik Ketoasidoz
<b>DKD</b>	Düşük Karbonhidratlı Diyet
<b>DKKD</b>	Düşük Kalorili Ketojenik Diyet

<b>DM</b>	Diyabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EASO</b>	Avrupa Obezite Çalışmaları Derneği
<b>ESHRE</b>	Avrupa İnsan Üreme ve Embriyolojisi Derneği (European
<b>FSH</b>	Folikül Uyarıcı Hormon
<b>fT</b>	Serbest Testosteron
<b>g</b>	Gram
<b>Gİ</b>	Gastrointestinal
<b>GnRH</b>	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
<b>HbA1c</b>	Glikozillenmiş Hemoglobin
<b>HDL</b>	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>HOMA-IR</b>	Homeostatik Model Değerlendirme İnsülin Direnci
<b>IBM SPSS</b>	IBM Statistical Package for Social Sciences
<b>IDF</b>	Uluslararası Diyabet Birliği (International Diabetes Federation)
<b>IGF</b>	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
<b>IGF-1</b>	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>IGFBP-1</b>	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1
<b>İKKD</b>	İzokalorik Ketojenik Diyet
<b>KD</b>	Ketojenik Diyet
<b>kg</b>	Kilogram
<b>Kkal</b>	Kilokalori
<b>KOK</b>	Kombine Oral Kontraseptif
<b>KVH</b>	Kardiyovasküler Hastalıklar
<b>LDL</b>	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>LH</b>	Luteinleştirici Hormon
<b>mFG</b>	Modifiye Ferriman Gallwey
<b>MS</b>	Metabolik Sendrom
<b>NAFLD</b>	Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı
<b>NICE</b>	Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (National Institute for Health and Care Excellence)
<b>NIH</b>	Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health)
<b>NYHA</b>	New York Kalp Cemiyeti (New York Heart Association)

<b>OKS</b>	Oral Kontraseptif
<b>OSAS</b>	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
<b>PhA</b>	Faz Açısı (Phase Angle)
<b>PKOS</b>	Polikistik Over Sendromu
<b>PSMF</b>	Protein-Koruyucu Modifiye Hızlı Diyet (Protein-Sparing Modified Fast Diet)
<b>PTH</b>	Paratiroid Hormonu
<b>SGA</b>	Gebelik Yaşına Göre Küçük (Small Gestational Age)
<b>SGLT2</b>	Sodyum/Glukoz Kotransporter 2
<b>SHBG</b>	Seks Hormon Bağlayıcı Globülin
<b>SICOB</b>	İtalyan Obezite ve Metabolik Hastalıklar Cerrahisi Derneği (Società Italiana di Chirurgia dell'OBesità e delle malattie metaboliche)
<b>SIE</b>	İtalyan Endokrinoloji Derneği (Società Italiana Endocrinologia)
<b>SIO</b>	İtalya Obezite Topluluğu (Società Italiana Dell'obesità Society of Human Reproduction and Embryology)
<b>SYA</b>	Serbest Yağ Asidi
<b>T</b>	Testosteron
<b>T1DM</b>	Tip 1 Diabetes Mellitus
<b>T2DM</b>	Tip 2 Diyabet Mellitus
<b>T3</b>	Triiyodotironin
<b>TDYA</b>	Tekli Doymamış Yağ Asitleri
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa (Tumor Necrosis Factor-Alpha)
<b>tT</b>	Total Testosteron
<b>TÜBER</b>	Türkiye Beslenme Rehberi
<b>ÜOKÇ</b>	Üst Orta Kol Çevresi
$\bar{x}$	Ortalama

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. İnsanlardaki Temel Steroidojenik Yolak.....	10
Şekil 2.2. Polikistik Over Sendromu Patofizyolojisinin Şematik Görünümü.....	14
Şekil 2.3. Ketogenez.....	32
Şekil 2.4. Çeşitli Patolojilerde Ketojenik Diyetlerin Terapötik Etkisi İçin Önerilen Mekanizmalar.....	48
Şekil 3.1. Araştırmanın Genel Planı.....	61
Şekil 3.2. Renk Değişimine Göre İdrar Glukoz ve Keton Düzeyinin Tayini.....	70



## RESİMLER LİSTESİ

**Resim 2.1.** Normal ve Polikistik Over Ultrasonografik Görünümü.....8



## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b> Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri.....	7
<b>Tablo 2.2.</b> Rotterdam Kriterlerine Göre PKOS Fenotipleri.....	7
<b>Tablo 2.3.</b> Yaşamın Farklı Döneminde PKOS'la İlişkili Sağlık Sorunları.....	18
<b>Tablo 2.4.</b> DSÖ'ye Göre BKİ Sınıflandırılması.....	22
<b>Tablo 2.5.</b> Bazı Vücut Çevre Ölçümleri ve Oranlarının Değerlendirilmesi.....	22
<b>Tablo 2.6.</b> DSÖ, NCEP ATP III ve IDF Kriterlerine Göre Kadınlar İçin MS Tanımları.....	26
<b>Tablo 2.7.</b> Kan Keton Düzeyinin Değerlendirilmesi.....	33
<b>Tablo 2.8.</b> Normal Diyet, Ketojenik Diyet ve Diyabetik Ketoasidoz Süresince Kan Glukoz, İnsülin, pH ve Kan Basıncı Seviyeleri.....	34
<b>Tablo 2.9.</b> Karbonhidrat İçeriğine Göre Diyet Sınıflaması.....	35
<b>Tablo 2.10.</b> Enerji İçeriğine Göre Ketojenik Diyet Türleri.....	36
<b>Tablo 3.1.</b> Kadınlarda Üst Orta Kol Çevresi Persentil Değerleri.....	66
<b>Tablo 3.2.</b> Adım Sayısına Göre Fiziksel Aktivite Düzeyinin Değerlendirilmesi.....	67
<b>Tablo 4.1.</b> Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılım, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.....	72
<b>Tablo 4.2.</b> Katılımcıların Sağlık Durumuna İlişkin Bilgilerin Dağılımı.....	74
<b>Tablo 4.3.</b> Geçmiş Gebelik Sürecine İlişkin Bilgilerin Dağılım, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.....	75
<b>Tablo 4.4.</b> Canlı Doğumla Sonuçlanan Gebeliğe İlişkin Bilgilerin Dağılım, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.....	76
<b>Tablo 4.5.</b> Fiziksel Aktivite Düzeyine İlişkin Bilgilerin Dağılım, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.....	77
<b>Tablo 4.6.</b> Katılımcıların Besin Takviyesi Kullanım Durumuna Göre Dağılımı.....	78
<b>Tablo 4.7.</b> Katılımcıların Besin Alerji ve İntolerans Varlığına İlişkin Bilgilerin Dağılımı.....	79
<b>Tablo 4.8.</b> İçecek Tüketimine İlişkin Bilgilerin Dağılımı.....	80
<b>Tablo 4.9.</b> Katılımcıların Geçmiş Diyet Uygulama Durumuna İlişkin Bilgilerin Dağılım, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.....	81

<b>Tablo 4.10.</b> Ketojenik Diyet Müdahalesi Sırasında Görülen Yan Etkilerin Dağılımı.....	82
<b>Tablo 4.11.</b> Katılımcıların Polikistik Over Sendromu Klinik Bulgularına Göre Dağılımı.....	84
<b>Tablo 4.12.</b> Katılımcıların Menstrual Siklus Özelliklerine Göre Dağılımı.....	85
<b>Tablo 4.13.</b> Ketojenik Diyet Müdahalesi Öncesindeki Son Menstrual Siklus Süresi ile Ketojenik Diyet Müdahale Sırasındaki Siklus Süresine İlişkin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.....	85
<b>Tablo 4.14.</b> Ketojenik Diyet Öncesi ve Sonrası Enerji ile Makro Besin Ögelerine İlişkin Değişimlerin Değerlendirilmesi.....	87
<b>Tablo 4.15.</b> Ketojenik Diyet Öncesi ve Sonrası Mikro Besin Ögelerine İlişkin Değişimlerin Değerlendirilmesi.....	88
<b>Tablo 4.16.</b> Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberine Göre Ketojenik Diyet Öncesi ve Sonrası Mikro ve Bazı Besin Ögelerinin Yeterli Alım Düzeyini Karşılama Oranı.....	89
<b>Tablo 4.17.</b> Ketojenik Diyet Öncesine Göre Diyet Sonrası Vücut Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi.....	90
<b>Tablo 4.18.</b> Ketojenik Diyet Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Parametrelerin Dağılımları.....	93
<b>Tablo 4.19.</b> Ketojenik Diyet Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Parametrelere İlişkin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.....	94
<b>Tablo 4.20.</b> Hirsutizm Skoru ile Ketojenik Diyet Öncesi Vücut Antropometrik Ölçümlerin Arasındaki İlişki.....	96
<b>Tablo 4.21.</b> Hirsutizm Skoru ile Ketojenik Diyet Öncesi Kan Biyokimyasal Verileri Arasındaki İlişki.....	97
<b>Tablo 4.22.</b> Ketojenik Diyet Öncesine Göre Diyet Sonrası Antropometrik Ölçümlerde Görülen Değişim Miktarı ile Biyokimyasal Parametrelerde Görülen Değişim Miktarlarının Korelasyonu.....	100
<b>Tablo 4.23.</b> Ketojenik Diyet Müdahalesinde Vücut Ağırlığındaki Değişim Oranı ile Biyokimyasal Parametrelerdeki Fark Arasındaki İlişki.....	103

**Tablo 4.24.** Diyet Öncesine Göre Diyet Sonrası Çevre Ölçümlerinde Görülen Değişim Miktarı ile Biyokimyasal Parametrelerde Görülen Değişim Miktarları Arasındaki İlişki.....104



## ÖZET

Polikistik over sendromu (PKOS), kadınlarda menstrual disfonksiyon, üreme problemleriyle birlikte obezite, metabolik hastalıklar ve jinekolojik kanser risklerini artıran önemli bir endokrin bozukluktur. Bu çalışma, ketojenik diyet (KD) tedavisinin PKOS'lu bireylerde antropometrik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisinin belirlenmesi amacıyla Ekim 2019-Mart 2020 tarihlerinde 18-44 yaş arasında ( $29,77\pm 7,54$  yıl), beden kütle indeksi (BKİ)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olan, çalışmayı etkileyebilecek herhangi bir hastalık tanısı ve ilaç kullanımı olmayan, gönüllü 13 bireyle yürütülmüştür. Katılımcılara iki menstrual siklus arasında ortalama 4 hafta süresince KD müdahalesinde bulunulmuştur. Araştırma sonucunda bireylerin modifiye Ferriman–Gallwey (mFG) hirsutizm skoru ortalama  $15,46\pm 7,72$  bulunmuştur. KD müdahalesi sonrasında BKİ ortalaması  $29,28\pm 4,78$  kg/m<sup>2</sup>'den  $27,28\pm 4,59$  kg/m<sup>2</sup>'ye düşmüştür ( $p<0,05$ ). İlave olarak, KD müdahalesi sonrasında bireylerin vücut ağırlığı (kg), yağ oranı (%), vücut yağ kütlesi (kg), yağsız vücut kütlesi (kg), bel, kalça, üst orta kol, göğüs ve boyun çevresi (cm) ile bel/kalça ve bel/boy değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşmüştür ( $p<0,05$ ). KD müdahalesi öncesine göre sonrasında açlık glukoz, insülin, HOMA-IR, HDL-Kolesterol, prolaktin ve IGF-1 düzeylerindeki düşüş ile SHBG ve TNF- $\alpha$  düzeylerindeki artış anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Sonuç olarak PKOS hastalarında KD tedavisinin antropometrik ve biyokimyasal parametreler üzerinde faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Beden Kütle İndeksi, Hirsutizm, Ketojenik Diyet, Menstrual Disfonksiyon, Obezite, Polikistik Over Sendromu

## SUMMARY

### **The Effect of Ketogenic Diet on Biochemical and Anthropometric Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome.**

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is an important endocrine disorder that increases the risks of obesity, metabolic diseases and gynecological cancer alongside menstrual dysfunction and reproductive problems in women. This study was conducted to determine the effect of Ketogenic Diet (KD) treatment on anthropometric and biochemical parameters in individuals with PCOS, and was carried out between the September 2019 and March 2020 on 13 volunteers between the ages of 18 and 44 ( $29,77 \pm 7,54$  years), body mass index (BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> and with no diagnosis of any disease and usage history of any medication that could affect the study. Participants of the study underwent KD intervention for 4 weeks between two menstrual cycles. At the end of this study, the modified Ferriman–Gallwey (mFG) hirsutism score of the individuals was found to be  $15,46 \pm 7,72$  on average. After KD intervention, the mean BMI decreased from  $29,28 \pm 4,78$  kg/m<sup>2</sup> to  $27,28 \pm 4,59$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ). Additionally, following KD intervention, a statistically significant decrease was observed in the measurements of the individuals' waist/hip and waist/height ratios, body weights (kg), fat percentages (%), body fat masses (kg), lean body masses (kg) and waist, hip, upper middle arm, chest and neck circumferences (cm) ( $p < 0.05$ ). The decrease in fasting glucose, insulin, HOMA-IR, HDL-Cholesterol, prolactin and IGF-1 levels and the increase in SHBG and TNF- $\alpha$  levels following KD intervention were found to be significant when compared with before ( $p < 0.05$ ). As a result, it was concluded that KD treatment may be beneficial on anthropometric and biochemical parameters in PCOS patients.

**Keywords:** Body Mass Index, Hirsutism, Ketogenic Diet, Menstrual Dysfunction, Obesity, Polycystic Ovary Syndrome

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik Over Sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadın bireylerde en sık görülen, ovulasyon ve doğurganlıkla ilgili bozuklukların yanı sıra ilerleyen dönemlerde obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalık ile jinekolojik kanserlere neden olabilen önemli bir endokrin bozukluktur. PKOS prevalansı, farklı tanı kriterlerine göre değişiklik gösterse de üreme çağındaki kadınlarda yaklaşık %5-13 olduğu bilinmektedir (1). Hastalığın patogenezinde rol alan mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamış olsa da, dolaşımdaki yüksek androjen seviyeleri, gonodotropin değişimleri ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, PKOS'lu kadınların %65-70'inde insülin direnci veya hiperinsülinemi ve %70-80'inde obezite bulunmaktadır. Sendromda, insülinle ilişkili değişimlerin olması androjen metabolizmasında anormalliklere ve değişen gonodotropin cevaplarına neden olduğu için hastalığın klinik ve biyokimyasal bulgularını etkilemektedir (2, 3).

Ketojenik diyet (KD), genel anlamda <50 g/gün karbonhidrattan daha az karbonhidrat içeren diyetleri kapsamaktadır (4). Uzun yıllardan beri epilepsi ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde KD kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda KD'lerin ağırlık kaybı üzerinde etkili olduğuna dair güçlü destekleyici kanıtlar bulunmaktadır. İlave olarak, KD'nin ağırlık kaybının yanında düşük yoğunluklu lipoprotein (low density lipoprotein-LDL) kolesterolü ve karaciğerde total kolesterol yapımını azaltarak kardiyovasküler risk faktörünü azalttığı ve düşük karbonhidrat alımına bağlı olarak dolaşımdaki insülini etkileyerek insülin direnci ve Tip 2 diyabet tedavisinde etkili olduğunu kanıtlayan çalışmalar da mevcuttur (5).

Polikistik over sendromlu kadın bireylerde yürütülen bir araştırmada egzersiz, diyet, kilo kaybı gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile hiperandrojenizmin azaldığı ve normal yumurtalık fonksiyonlarının sürdürüldüğünü gösterilmektedir (5). Bu

doğrultuda, diyetin karbonhidrat, yağ, protein gibi makro besin bileşenleri, glisemik indeksi ve vücut kompozisyonu gibi bileşenlerinin metabolik, hormonal ve antropometrik duruma etkisi pek çok araştırma tarafından incelenmiştir (5-10). Bunların sonucunda, PKOS'lu kadınlarda, düşük karbonhidratlı diyetlerin dolaşımdaki testosteron, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü – 1 (Insulin like growth factor-1- IGF-1) seviyelerini düşürerek metabolik durumu iyileştirdiği; Tümör nekroz faktörü alfa'nın (Tumor necrosis factor-alpha-TNF- $\alpha$ ) ise folikül uyarıcı hormon (follicle stimulating hormone-FSH) sentezini baskılayıp foliküllerin büyümesini önlediği saptanmıştır (11, 12).

Bu araştırmanın amacı, hekim tarafından PKOS tanısı konulan kadınlarda ortalama 4 hafta süresince uygulanan KD tedavisinin antropometrik ve biyokimyasal parametreleri üzerindeki etkisini saptamaktır.

Çalışmanın hipotezleri;

1. Ketojenik diyet, PKOS'lu hastalarda glisemi kontrolünü iyileştirir.
2. Ketojenik diyet, PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizmi iyileştirir.
3. Ketojenik diyet, PKOS'lu hastalarda menstrual döngüyü düzenler.
4. Ketojenik diyet, PKOS'lu hastalarda vücut kompozisyonu üzerinde olumlu etki gösterir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Polikistik Over Sendromu

#### 2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

Polikistik over sendromu, üreme çağındaki kadın bireylerde en sık görülen endokrin bozukluklardan biridir. İlk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından yapılan araştırmada tanımlanmıştır (13). Androjen seviyelerinde artış, ovulatuvar fonksiyonlarda bozulma ve polikistik overlerle karakterize olan PKOS varlığında bireyler hirsutizm, akne gibi kozmetik problemlerin yanı sıra infertilite, dislipidemi, obezite, Tip 2 diyabet mellitus (T2DM), kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve çeşitli maligniteler gibi önemli kronik hastalıklar açısından risk altındadır (14).

Polikistik over sendromu, en sık görülen endokrin hastalıklardan biridir ve prevalansı %2,2'den %26,7'ye kadar değişkenlik göstermektedir (15-17). İran'da yapılan bir araştırmada Rotterdam, Androjen Fazlalığı Topluluğu (Androgen Excess Society (AES)) ve Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health (NIH)) kriterlerine göre PKOS prevalansı sırasıyla %14,1, %12 ve %4,8'dir (18). Çin'de yapılan bir araştırmada luteinleştirici hormon (LH) seviyesi ve artmış LH/FSH oranına bakılarak yapılan tanımlamada üreme çağındaki 915 kadın bireyde PKOS prevalansı %2,2 olarak bulunmuştur (15). Amerika'da NIH kriterlerine göre bir toplulukta siyah ve kadın bireylerde PKOS prevalansı sırasıyla %3,4 ve %4,7 olarak saptanmıştır (19). PKOS prevalansı yapılan araştırmalara göre Yunanistan'da %6,8, İspanya'da %6,5, Amerika'da %6,6 olarak saptanmıştır (20-22). Tanı kriterlerine göre toplum genelinde prevalans ise NIH kriterlerine göre %5-8, Rotterdam kriterlerine göre %8-13, AE-PKOS Birliği kriterlerine göre %7-13 arasındadır (1).

### 2.1.2. Tanı Kriterleri

Polikistik over sendromu tanısı için gerekli kriterler 1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health (NIH)) konferansı; 2003 yılında Rotterdam'da yapılan ESHRE/ASRM (European Society of Human Reproduction and Embryology - Avrupa İnsan Üreme ve Embriyolojisi Derneği, American Society for Reproductive Medicine- Amerikan Üreme Tıbbı Derneği) konferansı veya 2006 yılında gerçekleştirilen AE-PCOS (Androjen Fazlalığı ve Polistik Over Sendromu Topluluğu) konferansında belirlenmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) NIH tarafından yapılan konferansta PKOS tanısı için bilinen hastalıkların dışlanması durumunda, kronik anovülasyona eşlik eden klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm belirtileri gerekli olduğu sonucuna varılmıştır. Rotterdam konferansı sonucunda ise, tanı için kadınlarda hiperandrojenizm, kronik anovülasyon ve ultrasonografide polikistik yumurta görünümü varlığı kriterlerinden 2 veya daha fazlasının bulunması gereklidir (23). Ayrıca, PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerekir. Bu nedenle, konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu ve androjen sekresyonuna neden olan tümörler gibi hiperandrojeniz ve prolaktin seviyesini arttıran ya da anovülasyon için LH eksikliğine neden olan diğer durumları dışlamak gereklidir. Özellikle, hızlı gelişen hirsutizm, virilizan bulgular, neoplastik bir etiyoloji için uyarıcı olabilir. Testosteron seviyesinin  $>200$  ng/dl ve Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEA-S04)  $>7000$  ng/ml olması adrenal/over tümörünü düşündürmelidir. Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, 17-OH progesteron düzeyinin erken foliküler er fazda  $<3$  ng/ml olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değer üzerindeki bireylerde Adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarısı ile ölçülen 17-OH progesteron seviyesinin  $>10$  ng/ml olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurmaktadır. Cushing Sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında ise, 24 saatlik idrarda serbest kortizol

düzeinin ölçülmesi tarama için kullanılabilir. İlave olarak PKOS tanısını koyabilmek için, prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıklarını da ayırıcı tanıda dikkate almak gereklidir. PKOS'ta %30'a varan oranlarda hafif veya orta düzeylerde prolaktin yüksekliği görülebilir. Ayrıca, tiroid hastalıklarında menstrual düzensizlikler de görülebilir ancak, çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulguların varlığı tanıya olanak sağlar. Bununla birlikte, androjenler, progestajen ajanlar, steroidler, fenitoin gibi bazı ilaçların kullanımı hiperandrojenizme ya da hiperandrojenemik değişikliklere yol açabildiğinden bireylerin ilaç kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir. Son olarak, obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom PKOS'lu bireylerde sıklıkla görülen sağlık problemleri olsa da tanı için varlığı gerekli değildir (3). Tablo 2.1'de PKOS tanı kriterleri ve Tablo 2.2'de 2003 Rotterdam kriterlerine göre PKOS fenotipleri verilmektedir (24).

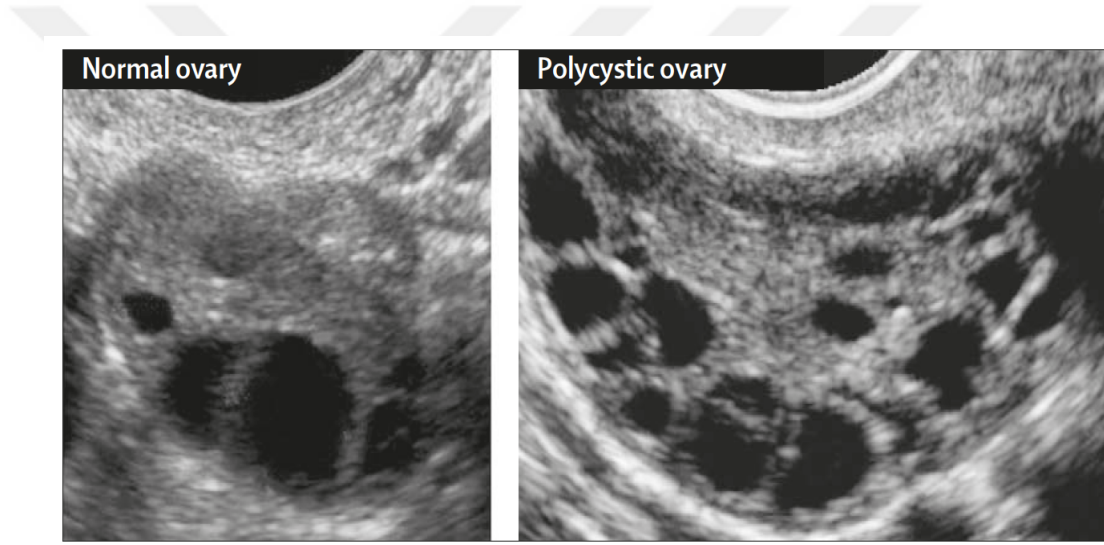
**Tablo 2.1.** Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri (24)

Bulgu	NIH	Rotterdam	AES
Hiperandrojenizm	+	+/-	+
Polikistik over görünümü	+/-	+/-	+/-
Oligo/anovulasyon	+	+/-	+/-

**Tablo 2.2.** Rotterdam Kriterlerine Göre PKOS Fenotipleri (3)

	Şiddetli PKOS	Hiperandrojenizm ve kronik anovülasyon	Ovulatuvar PKOS	Hafif PKOS
Menstrual Siklus	Düzensiz	Düzensiz	Normal	Düzensiz
Androjen Konsantrasyonu/Düzeyi	Polikistik	Normal	Polikistik	Polikistik
İnsülin Konsantrasyonu/Düzeyi	Artmış	Artmış	Artmış	Normal
Riskler	Potansiyel Uzun Süreli	Potansiyel Uzun Süreli	Bilinmeyen	Bilinmeyen
Etkilenen Prevalansı	Kadın %61	%7	%16	%16

Polikistik over sendromunun ultrasonografik tanısında ise, bir overde 2-9 mm çapında, periferik dizimli 12 veya daha fazla folikülün bulunması ve/veya over hacminin 10 ml'den daha büyük olması polikistik over olarak tanımlanmaktadır (23). Ultrasonografik değerlendirmede tek bir overde oluşan polikistik görünüm tanı için yeterlidir. Bununla birlikte, overlerde histolojik olarak fazla sayıda folikül bulunur ve içinde teka hücrelerinde hipertrofi ve luteinizasyon meydana gelmiş olup, over tunika tabakası kalınlaşmıştır (25). Normal ve polikistik overlerin ultrasonografik görüntüsü Resim 2.1'de verilmektedir.



**Resim 2.1.** Normal ve Polikistik Over Ultrasonografik Görüntümü (3)

### 2.1.3. Etyopatogenezi

Günümüzde PKOS oluşumuna ait nedenlere tam bir açıklık getirilememiş olsa da genetik ve çevresel faktörlerle birlikte, sendromun öncelikli patolojik nedenin overlerden ziyade hipotalamik-hipofiz-pitüatuar aks, insülin aktivitesindeki birincil bozukluklar olduğu düşünülmektedir (3).

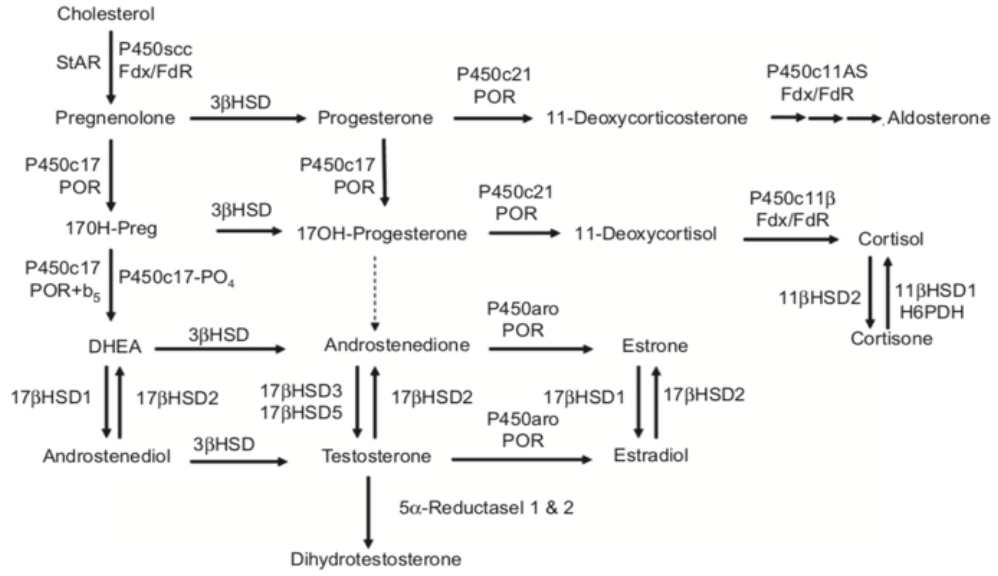
Bu bölümde PKOS'a neden olan genetik faktörler, steroidogenez değişiklikleri, gonadotropin sekresyon defektleri ile insülin etki ve salınım bozukluklarındaki anormallikler açıklanmaktadır.

### **2.1.3.1. Genetik Faktörler**

Polikistik overde ailesel öykü varlığı pek çok yıldır bilinmektedir (3). İkizler üzerinde yapılan bir araştırma, hirsutizm ve/veya akne varlığında bireylerin bildirdiği oligoamenore yaklaşık %79 olduğu ve PKOS'un %72 oranında genetik aktarıldığı bildirilmiştir (26). Ayrıca, PKOS'lu bireylerin anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrual disfonksiyon sıklığında artış bulunmasının yanı sıra, baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, PKOS'lu bireylerin birinci dereceden yakınlarında diyabet ve glukoz intolerans riski de artmaktadır (27). Polikistik over sendromuna neden olan genetik defektlerin araştırdığı çalışmalar sonucunda, PKOS'un kompleks ve poligenik bir bozukluk olduğu sonucuna varılmaktadır (28).

### **2.1.3.2. Steroidogenez Değişiklikleri**

Testosteron, androstenodion, dehidroepiandrosteron (DHEA) gibi androjen hormonlar 19C'lu steroid yapıda hormonlar olup, PKOS'ta steroidogenezde meydana gelen değişiklikler androjen konsantrasyonlarını etkileyerek hastalığı etkilemektedir. Androjenler, vücutta testis, böbrek üstü bezi ve az miktarda overlerde sentezlenmektedir. Sentezi kolesterolden pregnenolon oluşumuyla başlamaktadır (29). Şekil 2.1'de insanlardaki temel steroidojenik yolak gösterilmektedir.



**Şekil 2.1.** İnsanlardaki Temel Steroidojenik Yolak (30)

Androstenodion, DHEA ve sülfatize esteri olan DHEA-SO<sub>4</sub>, adrenal korteksten sentezlenen en önemli cinsiyet steroidleridir. Zayıf androjenik etkiye sahip olan bu steroidlerin kadınlarda kaynağı overler ve adrenallerdir. Overlerden sentezlenen steroidler başlıca; östrojenler, progestinler, androjenlerdir. Androjenler, plazma içerisinde serbest veya albümin ya da seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) gibi spesifik proteinlere bağlı olarak taşınmaktadır (29).

Fizyolojik olarak aktif olan androjenler, 17-alfa- hidroksiprogesteron (17- $\alpha$  OHP), androstenodion ve testosteron (T) olarak sıralanmaktadır. Dokularda serbest testosteron (fT) formunda fizyolojik etkinlik gösteren testosteron kan bağlayıcı SHBG ile taşınmaktadır. Testosteron'un SHBG ile bağlı formu ve fT düzeyi toplamı total Testosteron (tT)'u oluşturmaktadır. Hiperandrojenizm nedeniyle karaciğerde SHBG sentezinde azalma meydana gelmekte ve fT düzeylerinde artış gözlenmektedir. Böylece hiperandrojenizm bulguları daha da şiddetlenmektedir (31).

Hiperandrojenizm, anovülasyon üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. In vitro bir çalışmada, yumurtalık teka hücrelerinin PKOS'lu kadınlarda steroidojenik aktiviteyi artırabildiği gösterilmiştir (32). Ayrıca, PKOS'ta androjen seviyeleri hem yumurtalık hem de adrenal bezlerden kaynaklanır. LH, ACTH, insülin ve IGF'ler, yumurtalık teka-interstisyel hücrelerde ve adrenal bezde P450c17 enzimini etkileyerek androjen üretimini düzenler. Bu nedenle, P450c17 enziminin hiperaktivitesi, PKOS'lu kadınların büyük çoğunluğunda ortaya çıkan yumurtalık hiperandrojenizmiyle sonuçlanan ana mekanizmayı temsil eder. Bununla birlikte, P450c17 enziminin hiperaktivitesi androjen üretiminin birincil veya diğer periferik ya da merkezi faktörlere ikincil etken olup olmadığı açıklık kazanmamıştır (33). Ancak, steroidojenik enzimlerin ekspresyon ve aktivitelerinin artması, daha önce hastalığın patogeneğinde gösterilmemiş hücre içi sinyal yollarının bozulmasıyla ilişkili olabilir (3).

Polikistik over sendromlu kadınların %60-80'inde dolaşımdaki testosteron hormon seviyesi yüksektir ve %25'inde ise prasteron sülfat (DHEAS) düzeyi yüksektir (34-36). Bir başka araştırmaya göre ise, PKOS'lu hastaların %20-50'sinde artmış DHEAS ve 11 $\beta$ (OH) Androstenedion seviyeleri adrenal bezin artmış androjen üretimini göstermektedir. Ancak, ACTH seviyeleri normal kadınlarınkine benzer düzeylerde tespit edildiğinden farklılığın ACTH'ya yanıtta kaynaklanabileceği ya da ACTH dışı faktörler ile adrenal bezin uyarıldığı düşünülmektedir. PKOS'da DHEASO4 düzeyleri, bazal ve ACTH uyarısına artmış adrenal androjen sekresyon yanıtında genetik faktörler önemlidir. Adrenal artmış androjen sentezinin PKOS patogenezindeki yeri tam olarak bilinmemektedir (27, 37).

### **2.1.3.3. Gonadotropin Sekresyon Defektleri**

Polikistik over sendromunda, hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonlarında bozukluklar tanımlanmıştır. PKOS'lu kadınlarda, estron (E1) ve serbest estradiol

düzeyleri SHBG düzeyinin azalmasını etkilemektedir. Östrojen üretimine bağlı olarak, hipofiz hem LH salgılanması için olumlu geri bildirim, hem de FSH salgılanması için olumsuz geri bildirim alır. Sonuç olarak, LH/FSH oranı artar. İlave olarak, pulsatil modele sahip olan LH'ın PKOS'lu kadınlarda sekresyonunun sıklığı artmıştır. Bu değişiklik, hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) tarafından alınan uyarılara yanıt olarak meydana gelmekte ve hipofizden LH salgılanması daha sık ve yüksek düzeylerde olmaktadır. Yüksek LH seviyesi, yumurtalık hiperplazisine, stromal ve tekal hücrelerinden androjen üretimine yol açar. Bu durum kronik anovülasyonu düzeltir (2, 37-42). Hipotalamus-hipofiz-over aksındaki bozukluğun PKOS'a yol açtığı ve/veya bu bozukluğun PKOS'un bir sonucu olarak ortaya çıktığı net değildir (2, 38-42).

#### **2.1.3.4. İnsülin Etki ve Salınımın Bozuklukları Anormallikleri**

Polikistik over sendromu bulunan kadınlarda insülin direnci ve hiperinsülinemi vücut ağırlığına bakılmaksızın sıklıkla görülen bir bulgudur. Yaklaşık %25-60 olguda hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir (43, 44). İlk kez Burghen ve diğerleri tarafından yapılan araştırmada PKOS'lu bireylerde hiperinsülinemi ve hiperandrojenizmin pozitif lineer korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci varlığını gösterilmiş olsa da, PKOS tanı kriterleri arasında insülin direnci ölçümü yer almaz. Ayrıca, her hastada da insülin direnci gelişimi beklenmez (45).

İnsülin, hipotalamus ve hipofiz bezinin her ikisi üzerinde de direk etki göstererek hiperandrojenizm ve gonadotropin anormalliklerine neden olur (3, 46). İnsülin direnci bozulduğunda, iskelet kası gibi bazı dokuların insüline direnci oldukça yüksekken, adrenal ve over gibi bazı dokular oldukça duyarlıdır (3).

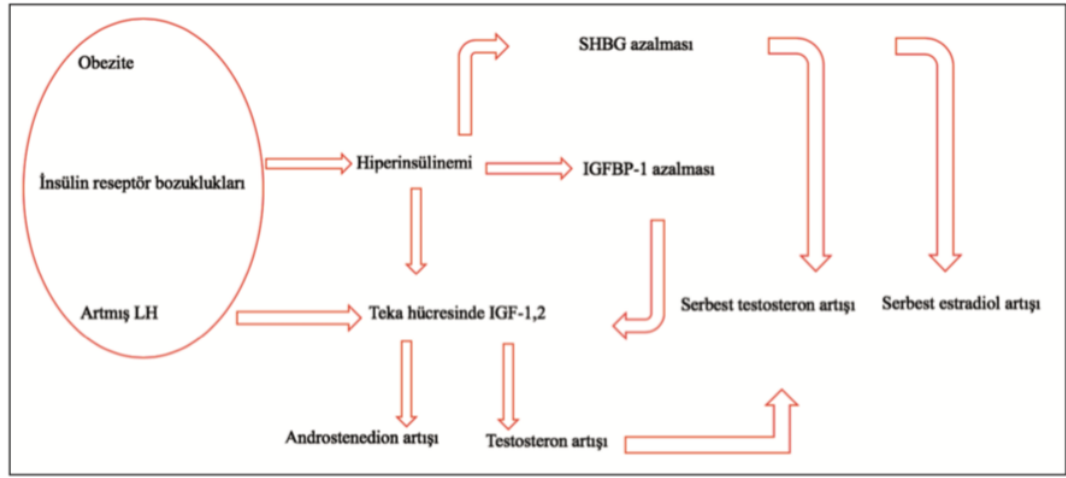
İnsülin, androjen üretimini 3 yoldan etkilemektedir. İlk olarak insülin, hipofiz hücrelerinin GnRH hareketi duyarlılığını ve LH reseptörünün sayısını artırarak, gonadotropinlere yumurtalık steroidojenik yanıtını artırdığı görülmektedir (2, 47, 48). Yumurtalık düzeyinde insülin, granüloza, teka ve stromal hücrelerde insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü tip I (IGF-1) reseptörleri ile etkileşime girerek yumurtalık steroidogenezini uyarır (2, 5, 39). Polikistik over sendromunda karaciğerden IGF-1 sentezindeki artış, androstenedion ve T'nin östradiole dönüşümünü arttırmaktadır. PKOS'lu bireylerde serum IGF-1 düzeylerindeki artış kardiyovasküler hastalıklarla ve insülin direnciyle ilişkilidir (7). İlave olarak, IGF-1'leri hedef dokulara taşıyan insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1), yumurtalık büyümesini, kist oluşumunu ve adrenal steroidogenezi düzenler (2, 33). Ayrıca, IGF-1 sekresyonu, TNF- $\alpha$  bağlıdır. TNF- $\alpha$  yumurtlama, dölleme ve embriyonun implantasyon işlemlerini etkiler ve PKOS patogenezinde önemli bir faktördür (49). PKOS'lu kadınlarda viseral adipoz dokudan TNF- $\alpha$  sentezinin artması glukoz intoleransı ve Tip 2 diyabet gelişimine neden olur. TNF- $\alpha$ , FSH sentezini engelleyerek pek çok folikülün büyümesini baskılar (7).

İnsülinin androjen üretiminde etkili olduğu ikinci yol ise; hiperinsülinemi karaciğerden SHBG üretiminin azalmasına yol açar ve sonuç olarak serbest androjen seviyesinde artışa yol açar. SHBG, serbest seks hormonlarının dolaşımdaki konsantrasyonlarını ve bunların hedef dokulara taşınmasını düzenleyen bir glikoproteindir (50). SHBG konsantrasyonları kortizol, östrojenler, iyodotironinler ve büyüme faktörleri gibi bir dizi faktör tarafından düzenlenir ve androjenler, insülin, prolaktin ve IGF-I tarafından azaltılır (51). SHBG konsantrasyonu özellikle hiperinsülinemi ile PKOS etkisi olan kadınlarda azalmıştır. Bu nedenle, serbest androjenler periferik dokularda artar. (2).

Son olarak insülinin androjen üretiminde etkili olduğu üçüncü yol ise; insülin yumurtalık folikülü olgunlaşmasını etkileyebilir, atreziye yol açabilir ve androjen düzeyini artırabilir (2, 39). PKOS'da folikül gelişimini engelleyen bir diğer

mekanizma ise artan LH düzeyi, overlerde cAMP artışına neden olarak steroidogenezi androjen üretimi yönünde etkilemesidir (2).

Şekil 2.2’de PKOS patofizyolojisinin şematik görünümü özetlenmektedir.



Şekil 2.2. Polikistik Over Sendromu Patofizyolojisinin Şematik Görünümü (24)

#### 2.1.4. Klinik Bulgular

Polikistik over sendromu olan bireylere genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrual düzensizlikler (oligo amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizmin biyokimyasal veya klinik belirtileri, polikistik overler ile karşılaşılmaktadır. Polikistik over sendromunun belirti ve bulguları; hirsutizm (%60-90), oligomenore (%50-90), infertilite (%55-75), polikistik over (%50-75), obezite (%40-60), amenore (%25-50), akne (%25), disfonksiyonel uterus kanaması (%30) olarak sıralanabilir (52, 53). Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü hastalarda, tanı biyokimyasal ve ultrasonografik bulgularla desteklenmelidir.

#### 2.1.4.1. Menstrual Düzensizlikler

Polikistik over sendromu olan bireylerde, menstrual düzensizlikler hastalığın önemli bulgularındandır. Ayrıca, kronik anovülasyonun saptanması, hiperandrojenizimin belirlenmesinden daha kolaydır. Oligomenore, menstrual döngünün bir yılda 10'den az olması veya 35 günden uzun sürmesidir. Polmenore ise menstrual döngünün  $\leq 25$  gün olmasıdır (54). Amonera, gebelik durumu dışında menstruasyonun 3 aydan daha uzun bir süredir olmamasıdır. Ancak, bireylerde menstrual geçmiş incelendiğinde hatalı değerlendirmelerin oluşması da mümkündür. Düzenli sikluslarda, menstruasyon döngüsünün luteal fazı sırasında serumda progesteron konsantrasyonu kanıtı olmadan kronik anovülasyonu dışlamaz. Kronik anovülasyon durumunda, serum prolaktin ve LH değerlendirilmesi yapılarak hiperprolaktinemi (prolaktin  $>20-30 \mu\text{g/L}$ ) ve/veya gonadotropin yetersizliği ( $\text{LH} < 2 \text{ IU/L}$ ) gibi hipotalamik ve hipofiz hastalıkları dışlanmalıdır. İlave olarak, PKOS'un neden olduğu kronik anovülasyon, düşük plazma östrojen seviyesiyle ilişkili aşırı kalori kısıtlaması ve/veya aşırı egzersiz yapma gibi fonksiyonel hipotalamik amonere türleriyle karıştırılmamalıdır. Bu durum, normal veya düşük gonadotropinle karakterizedir (3). PKOS'ta menstrual düzensizlik belirtileri hastalığın önemli bir bulgusu olsa da bazı PKOS'lu olgularda %20'lere ulaşan sıklıkta adetlerin düzenli olabileceği de bildirilmiştir (37).

#### 2.1.4.2. Hiperandrojenizm ve Belirtileri

Hiperandrojenizm, polikistik over sendromunun en önemli bulgusudur. Kadınlarda hiperandrojenizm, etnik köken, yaş ve vücut ağırlığı gibi özelliklere göre değişiklik göstererek, bireylerde hem klinik hem de biyokimyasal değişikliklere neden olabilmektedir. Polikistik over sendromunda en sık görülen hiperandrojenizm klinik bulgusu hirsutizmdir. Hirsutizm PKOS'lu kadın bireylerin %60'ını etkileyen bir

bulgudur (3). Hirsutizm modifiye Ferriman–Gallwey (mFG) metodu ile değerlendirilir. Subjektif bu yöntemle, üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz vücut bölgesinde kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam mFG skoru  $\geq 8$  hirsutizm olarak tanımlanır. PKOS'lu hastalarda etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirsutizm bulunmayabilir (55, 56). Hiperandrojenizme bağlı olarak görülen diğer semptomlar, özellikle genç kadınlarda daha sık görülen akne, ciltte yağlanma ve ileri yaş kadınlarda daha belirgin olan androjenik alopesidir. Ancak, PKOS'ta tanı için bu klinik bulguların olması şart değildir (3).

Hiperandrojenizmin biyokimyasal olarak tespitinde, androstenedion veya DHEA-SO<sub>4</sub> gibi diğer serum androjen konsantrasyonları PKOS'ta genellikle yüksektir. Ayrıca LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilir. Ancak, serum analizi hastaların yaklaşık %20-40'ında PKOS biyokimyasal hiperandrojenizmini ölçmemektedir. Bu nedenle, daha doğru ölçüm yöntemleri geliştirilinceye kadar, birçok araştırmacı biyokimyasal veya klinik hiperandrojenizmi tespit edememe durumunda klinik belirtileri olan bireylerde polikistik over sendromu tanısının dışlanmaması gerektiğini düşünmektedir (3).

#### **2.1.4.3. Polikistik Overler**

Ultrasonografik olarak polikistik over görünümü normal popülasyonda %20-25 oranında görülebilir (53). Ancak, PKOS'lu kadınların %90-100'ünde polikistik overler bulunmaktadır (57, 58). Polikistik over görünümünün yanında sendromda bir takım endokrino-metabolik değişimlerin olması bu durumu bir hastalık haline getirmektedir (24).

Polikistik over sendromunun ultrasonografik tanımlanmasında transabdominal ultrasonografiye dayanan önceki tanımlar artık yerini gelişmiş teknolojiye sahip olması nedeniyle transvajinal ultrasonografiye bırakmıştır. Foliküler fazda yumurtalıkta çapı 10 mm'den büyük foliküllerin olmaması, 2– 9 mm çapında 12 veya daha fazla folikülün varlığı veya artmış yumurtalık hacmi (> 10 mL), polikistik yumurtalıkların teşhisi için yeterlidir (3). Polikistik overlerin ultrasonografik görüntüsü Resim 2.1'de gösterilmektedir (3).

Polikistik yumurtalıklar, sağlıklı yumurtalıklardan iki ila altı kat daha fazla birincil, ikincil ve küçük antral foliküllere sahiptir (59, 60). Folikül sayısını arttıran mekanizmalar tam olarak bilinmese bile, pek çok araştırma foliküllerin sayısı, serum testosteron ve androstenedion konsantrasyonu ile pozitif ilişkili olduğunu göstermektedir (58, 61, 62). Polikistik overlerde folikül sayısının artışı, androjenlerin birincil foliküler hücrelerde trofik etkisinden kaynaklanabilir (63).

Sendromun tanımlanmasında diğer bulguların önemi olsa da görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle, folikül sayısı ve yumurtalık hacmine öncelik verilmiştir. İlave olarak, gelişmekte olan foliküllerin granuloza hücreleri tarafından salgılanan serum anti-Mullerian hormonunun (AMH) ölçümü, ultrasonografi için potansiyel bir alternatif olarak ortaya çıkmaktadır. Yapılan pilot araştırmalarda, serum AMH değerleri antral folikül sayısı ile yakından ilişkilidir (64). Bu test, ultrasonografinin uygun olmadığı veya kullanılmadığı durumlarda polikistik over sendromunun teşhisini kolaylaştırabilir, ancak test 35 yaşından büyük kadınlar için geçerli değildir (3).

Bölüm 2.1.5'te PKOS'la ilişkili hastalıklar açıklanmaktadır.

### 2.1.5. Polikistik Over Sendromu ve Hastalıklarla İlişkisi

Polikistik over sendromu pek çok açıdan farklı hastalıkla ilişkilidir. Özellikle PKOS'lu kadınlarda, obezite, Tip 2 diyabet, dislipidemi, yüksek inflamatuvar belirteçler, endotelial disfonksiyon ve artmış uyku apnesi görülmektedir (65-73). Ayrıca, polikistik over sendromu, yetişkin kadın bireylerde olduğu gibi çocukluk, adolesan ve yaşlılık dönemlerinde de farklı sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. Polikistik over sendromunun yol açabileceği sağlık sorunları Tablo 2.3'te gösterilmektedir (3).

**Tablo 2.3.** Yaşamın Farklı Döneminde PKOS'la İlişkili Sağlık Sorunları (3)

	Dönem		
Sağlık Sorunu	Prenatal veya Çocukluk	Adolesan, Üreme Çağı	Postmenopozal Dönem
Üremeye İlişkili	Gelişmemiş adrenarş Erken menarş	Menstrual düzensizlik Hirsutizm Akne İnfertilite Endometrial kanser Düşük Gebelik komplikasyonları	Gecikmiş menopoz
Metabolik	Anormal fetal büyüme	Obezite Glukoz tolerans bozukluğu İnsülin direnci Dislipidemi Tip 2 diyabet	Obezite Glukoz tolerans bozukluğu İnsülin direnci Dislipidemi Tip 2 diyabet Kardiyovasküler hastalıklar?
Diğer		Uyku apnesi Yağlı karaciğer Depresyon	

### **2.1.5.1. Dislipidemi, Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

Polikistik over sendromlu kadınlarda kardiyovasküler hastalık risklerinin arttığına dair kanıtlar henüz yetersiz olmasına karşın, hiperlipidemi, hiperandrojenemi, hipertansiyon, protrombotik durum ve inflamasyon belirteçlerini içeren kardiyovasküler hastalık riskleri artmıştır (74). PKOS'lu genç kadınlarda vasküler ve endotelial fonksiyonların değiştiği kanıtlanmıştır; ayrıca Hemşire Sağlık Çalışması'na (Nurses' Health Study) göre menstrual düzensizliği olan kadınların kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölüm oranlarının arttığı gösterilmiştir (75).

### **2.1.5.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus**

Polikistik over sendromlu kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet görülme sıklığının arttığına dair bir şüphe yoktur (44, 76). Polikistik over sendromunda glukoz toleransının normalden anormale dönüşme oranları hızlanır (44, 77, 78). PKOS'u olan obez kadınların %40'ında standart 75 g Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sonrasında glukoz toleransının bozulduğu, zayıf PKOS'lu kadınlarda daha az sıklıkta görüldüğü belirlenmiştir (44, 76, 79, 80). Normoglisemik PKOS'lularda hem açlık hem de glukozla değişen hiperinsülinemi ve periferik hücre direncinin değişik dereceleriyle karakterize yetersiz  $\beta$ -hücre kompensasyonu rol oynayarak tip 2 diyabet riski artmaktadır (43, 81, 82). Glukoz tolerans bozukluğu olan PKOS'lu kadınların %10'una kadar üçüncü veya dördüncü on yılda diyabet gelişmektedir (39, 76). İlave olarak, PKOS'lu kadınların %50'si fazla kilolu veya obez olup, çoğunluğunda abdominal obezite vardır. Abdominal yağ dokusu, insülinin salgılanmasını, metabolizmasını ve periferik etkisini etkileyebilen metabolitleri artırır (2). Polikistik overli kadınlar, tıpkı Tip 2 diyabetli kadın bireylerde olduğu gibi insülinin aracılık ettiği glukoz kullanımını %35-40 oranında düşüren periferik insülin direncine sahiptir (83).

### 2.1.5.3. Jinekolojik Kanserler

Polikistik over sendromunun yüksek prevalansı nedeniyle kanserle arasındaki ilişkilerin anlaşılması toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir (84). Günümüze uzanan araştırmalarda PKOS'lu kadınlarda endometrium, meme ve over kanserlerinin arttığı bilinmektedir. PKOS hastalarında bu jinekolojik karsinom riskinin artmasında anovülasyon, hiperandrojenizmle ilişkili karşı konulmamış östrojen uyarımı ve hiperinsülinemi rol oynayabilir (85).

Polikistik over sendromlu kadınlarda obezite, endometriumun hiperplazisini tetikleyebilen uzun süreli anovülasyona bağlı olarak östrojen maruziyeti ve infertilite endometrial kanser riskini arttırmaktadır. İlave olarak, obezite ve hiperinsülinemi de SHBG düzeylerini düşürerek, biyoaktif serbest östradiol düzeylerini yükselterek, endometriumun kalınlaşmasına katkıda bulunur. Bundan dolayı, amenorisi olan bireylerde en az üç ayda bir farmakolojik ajan kullanılarak endometriumun dökülmesi sağlanmalıdır (25).

Yumurtalık (over) kanseri riski PKOS'lu bireylerde 2,5 kat artmaktadır (86). Epitelyal maligniteler dahil olmak üzere kötü huylu yumurtalık tümörlerinin çoğunun östrojen, progesteron ve androjen içeren steroid reseptörlerine sahip olduğu görülmektedir. Sitokinler ayrıca kötü huylu (malign) dönüşümde rol oynayabilir. PKOS'un tedavisinde ovulasyonu uyaran ilaçların kullanımı da yumurtalık kanser risklerini arttırabilir (87).

Jinekolojik kanser türlerinden bir diğeri olan meme kanseri riski de PKOS'ta obezite, hiperandrojenizm ve infertiliteyle ilişkili semptomlara bağlı olarak atılmıştır (87). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, PKOS ile meme kanser riski arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır. (88). Ancak, bazı araştırmalarda PKOS'lu kadınlarda

yaş, menarş veya menopoz yaşı, oral kontraseptif (OKS) kullanımı, BKİ veya ailede meme kanseri öyküsünden bağımsız olarak iyi huylu (benign) meme kanseri riskinin 1,8 kat arttığı gösterilmiştir (26).

#### **2.1.5.4. İnfertilite**

Polikistik over sendromu, ovulatuvar disfonksiyon ve anovulasyon sebepli infertilitenin en sık nedenidir (89). Polikistik over sendromlu kadınlar, normal FSH ve östradiol konsantrasyonlarının normal olmasına karşın, kronik anovülasyon ile karakterize edilen WHO sınıf 2 ovulatuvar disfonksiyonlu en büyük kadın grubunu oluşturur. Ovulasyon indüksiyonu, bu anovulasyon sınıfı için ilk basamak tedavidir ve tek başına gebelikte birlikte tek bir dominant folikülün büyümesiyle birlikte ovulasyonunu teşvik eden bir endokrin ortamın uygulanmasını amaçlamaktadır. İnfertilitenin yanı sıra, PKOS'lu kadınlarda da erken gebelik kaybı oranları normal populusyora kıyasla iki kat fazladır. Bu durumun etiyojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır (90). PKOS'lu kadınlarda kilo kaybının doğurganlığı iyileştirdiği, yumurtlama olasılığını artırdığı, yardımcı üreme tekniklerinin başarısını artırdığı ve gebelik komplikasyonlarını azalttığı kanıtlanmıştır (6, 91).

#### **2.1.5.5. Obezite**

Son yıllarda obezite prevalansı tüm dünyada artmaktadır. Beden kütle indeksine göre Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan obezite sınıflaması Tablo 2.4'te gösterilmektedir (92). Obezite, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kas-iskelet sistemi hastalıkları ve endometrial, meme, over, prostat, karaciğer, safra kesesi, böbrek ve kolon başta olmak üzere çeşitli kanser türleri açısından büyük bir risk faktörüdür (93). İlave olarak, abdominal obezite klinik olarak bel çevresi ölçümünün 88 cm'den

fazla olması veya bel/kalça oranının 0,85'ten daha fazlası olarak tanımlanabilir (94, 95). Obezite riski açısından çeşitli çevre ölçümleri ve oranlarının değerlendirilmesi Tablo 2.5'te verilmektedir.

**Tablo 2.4.** DSÖ'ye Göre BKİ Sınıflandırılması (92)

<b>BKİ</b>	<b>Beslenme Durumu</b>
<b>&lt;18,5</b>	Zayıf
<b>18,5-24,9</b>	Normal Vücut Ağırlığı
<b>25-29,9</b>	Obezite Öncesi / Fazla Kilolu
<b>30-34,9</b>	I. Dereceden Obezite
<b>35-39,9</b>	II. Dereceden Obezite
<b>≥ 40</b>	III. Dereceden Obezite

**Tablo 2.5.** Bazı Vücut Çevre Ölçümleri ve Oranlarının Değerlendirilmesi

<b>Cinsiyet</b>	<b>Cinsiyet</b>	<b>Risk Yok</b>	<b>Artmış Risk</b>	<b>Yüksek Risk</b>	<b>Kaynak</b>
<b>Bel Çevresi</b>	Erkek	≤94 cm	94-102	≥ 102 cm	94
	Kadın	≤80 cm	80-88	≥ 88 cm	
<b>Bel/Kalça</b>	Erkek	<0,90		≥0,90 cm	95
	Kadın	<0,80		≥0,85 cm	
<b>Bel/Boy</b>		<0,5	≥0,5 ve <0,6	≥0,6	96, 97
<b>Boyun Çevresi</b>	Erkek		≥35,5 cm		98
	Kadın		≥32 cm		

Obezite, insülin ve androjen bozukluklarına neden olarak PKOS gelişiminde patojenik role sahiptir. Aşırı kilo alımı, PKOS'lu kadınlarda metabolik ve üreme sistemiyle ilişkili anormalliklere neden olur. PKOS'lu kadınların %40-80'inin fazla kilolu, obez veya santral obez olduğu bildirilmektedir (53, 99). Kuzey Amerika'da yapılan bir araştırmada, PKOS'lu kadınların %24'ü fazla kilolu ve %42'si obezdir (100). Diğer ülkelerde yapılan araştırmalarda ise, Hollanda'lı PKOS'lu kadınların ortalama beden kütle indeksi 28-29, Birleşik Krallık, Yunanistan ve Finlandiya'da ise 25-28 olduğu belirlenmiştir (20, 21, 101).

Obez ve obez olmayan PKOS hastaları arasındaki biyokimyasal ve klinik özelliklerdeki farklılıklar, obezitenin PKOS'un klinik bulgularının bilinmesine katkı sağlamaktadır. PKOS'a eşlik eden obezite, insülin direnci, glukoz tolerans bozukluğu, Tip 2 diyabet, dislipidemi, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, endometrium kanseri risklerinde artış, hiperandrojenizm, infertilite, hirsutizm gibi hastalık üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı dikkate alınmalıdır (2, 85, 102-104). Bunlara ilave olarak, obez PKOS'lu bireylerde obstrüktif uyku apnesi, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon ve gestasyonel diyabet gibi gebelik komplikasyonları daha sık görülmektedir (2, 105, 106). Obez hastalarda, obez olmayan kadınlara göre daha fazla oligamenore ve anovülasyon prevalansı görülmekte, obezlerde menstrual fonksiyon farklılıkları bildirilmiştir (2).

Obezite ve PKOS arasındaki ilişkiler genetik ve çevresel faktörleri de içermektedir. Üst vücutta lokalize olan yağ, hiperinsülinemiye katkıda bulunur ve insülinin genel klirensinin önemli ölçüde azalmasıyla ilişkilidir. Obezitenin insülin direncinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Ancak, önerilen 2 ana hipotez, serbest yağ asitlerinin (SYA) ve TNF- $\alpha$  rollerine odaklanmaktadır. Adipoz doku trigliseritlerinden lipoliz yoluyla salınan SYA'lar, bozulmuş insülin duyarlılığının aracıları olarak PKOS hastalarında yükselir. Kaynağından bağımsız olarak karaciğere artan SYA akışı, hepatik insülin ekstraksiyonunu azaltır, glukoneogenezi artırır ve hiperinsülinemi üretir (2, 107). Ek olarak, dolaşımdaki

SYA'nın yüksek konsantrasyonları iskelet kası tarafından glukoz alımını azaltarak periferik insülin direncine yol açar (107, 108). TNF- $\alpha$ , hiperandrojenik PKOS kadınlarında adipoz doku tarafından üretilir. İnsülin reseptörü substrat-1'in serin kalıntılarının fosforilasyonunu uyararak insülin direncine yol açar. Sonuç olarak, insülin reseptörü sinyal zincirinin hız sınırlayıcı bileşeni olan insülin reseptörü  $\beta$ -alt biriminin tirozin kinaz aktivitesi inhibe edilir (2, 109).

Polikistik over sendromlu tedavisi içerisinde obezitenin etkileri oldukça önemlidir. Kilo kaybı veya insülin duyarlılaştırıcı ajanlar tarafıyla hiperinsülineminin azaltılması obez PKOS'lu kadınlarda normal over fonksiyonlarının sürdürülmesini sağlar. Özellikle mevcut vücut ağırlığının %5'inin kaybı tedavideki ilk önceliktir. Bu kilo kaybıyla, obez PKOS'lu kadınlarda serum SHBG konsantrasyonu artarken, serbest testosteron konsantrasyonu miktarı azalarak hormonal, menstrual ve metabolik iyileşme sağlar. Kilo kaybının hiperandrojenizmin azalması üzerindeki mekanizması dolaşımdaki insülin seviyelerinin azalmasıyla birlikte insülin duyarlılığının artmasından kaynaklanmaktadır (110). PKOS'lu obez bireylerde insülin duyarlılaştırıcı ajan olan metformin ilaç tedavisi ikinci seçenek olmaktadır (111).

#### **2.1.5.6. Metabolik Sendrom**

Metabolik sendrom (MS), bozulmuş açlık glukozu, abdominal obezite, dislipidemi ve yüksek kan basıncını içeren bir kardiyovasküler risk faktörleri kümesidir (112). Metabolik sendrom 1988'de Reaven tarafından tanımlandığından beri farklı kuruluşlar tarafından en az altı tanım yayınlanmıştır (113). Metabolik sendrom konusunda, glukoz metabolizma anormallikleri (insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, diyabet), abdominal/santral obezite ve kardiyovasküler risk faktörlerini (hipertansiyon, artmış trigliserit düzeyi ve azalmış HDL kolesterol) içeren bazı kriterler konusunda fikir birliğine varılmıştır (112). Tablo 2.6'da DSÖ, NIH ve Uluslararası Diyabet Birliği (International Diabetes Federation – IDF) kriterlerine göre

metabolik sendrom tanımı gösterilmektedir (94, 114).

Metabolik sendrom, 20 yaşın üzerindeki yetişkinlerin yaklaşık %25'ini ve 50 yaşın üzerindeki yetişkinlerin yaklaşık %45'ini etkiler (115, 116). Bazı çalışmalar, son on yılda MS prevalansının genel popülasyonda, özellikle genç kadınlar arasında arttığını bildirmiştir (117). Metabolik sendromun altında yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır ve birden fazla etiyolojik durumun neden olabileceği bilinmektedir. Hiperinsülinemi, MS'ye neden olan en önemli kabul görmüş hipotezdir. Aşırı kalori alımı ve fiziksel aktivite azlığı sonucunda artan viseral adipozite, proinflamatuvar insülin direnci durumunun gelişimi sonucu klinik olarak MS gelişmektedir (118).

Polikistik over sendromu ve MS birbiriyle yakından ilişkilidir. Abdominal yağ, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, artmış kan basıncı ve diğer izole metabolik sendrom özellikleri, PKOS'lu kadınlarda genel popülasyona göre daha yaygındır. PKOS'lu kadınların büyük çoğunluğu MS kriterlerinden en az 1'ini taşımakta ve MS 2 kat daha fazla görülmektedir (119-121). PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom görülme mekanizması da tam olarak aydınlatılmamış olsa da muhtemel mekanizmalar şu şekildedir;

- I. İnsülin direnci hem metabolik sendrom hem de PKOS patogenezinde etkilidir.
- II. Obezite ve adipoz dokuyla ilgili faktörler insülin direncinden bağımsız bir şekilde her iki hastalığın oluşmasında etkilidir.
- III. Vasküler ve koagülasyon anormallikleri her iki hastalık için de patogenezi etkilemektedir (2).

**Tablo 2.6.** DSÖ, NCEP ATP III ve IDF Kriterlerine Göre Kadınlar İçin MS Tanımları (94, 114)

<b>WHO</b>	<b>T2D veya IFG veya IGT veya insülin direncine ilave aşağıdakilerden <math>\geq 2</math>'si:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• BKİ<math>&gt;30</math> kg/m<sup>2</sup> veya BKÇ<math>&gt;0,85</math></li><li>• HDL <math>&lt;1.0</math> mmol / L (<math>&lt;40</math> mg / dL)</li><li>• TG <math>\geq 1.7</math> mmol / L (150 mg / dL)</li><li>• Kan basıncı <math>\geq 140/90</math> mmHg veya tansiyon ilaçlarının kullanımı</li><li>• Mikroalbüminüri<math>&gt; 20</math> pg / dak</li><li>• Alb / Kreatin oranı <math>\geq 30</math> mg / g</li></ul>
<b>rNCEP ATP III</b>	<b><math>\geq</math> Aşağıdakilerden 3'ü:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• BÇ <math>\geq 88</math> cm</li><li>• HDL <math>&lt;1.3</math> mmol / L (<math>&lt;50</math> mg / dL) veya lipid anormalliği için ilaç tedavisi</li><li>• TG <math>\geq 1.7</math> mmol / L (<math>\geq 150</math> mg / dL) veya bu lipid anormalliği için ilaç tedavisi</li><li>• AKŞ <math>\geq 100</math> mg / dl (<math>\geq 5.6</math>mmol / L)</li><li>• Sistemik hipertansiyon <math>\geq 135/85</math> mmHg veya tansiyon ilaçlarının kullanımı</li></ul>
<b>IDF</b>	<b>Etnik kökene özgü sınırnın üzerinde BÇ olarak tanımlanan merkezi/santral obeziteye ilave aşağıdakilerin <math>\geq 2</math>'si:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• TG <math>\geq 1.7</math> mmol / L (<math>\geq 150</math> mg / dL) veya spesifik tedavi</li><li>• HDL <math>&lt;1.3</math> mmol / L (<math>&lt;50</math> mg / dL) veya spesifik tedavi</li><li>• Kan basıncı <math>\geq 135/85</math> mmHg veya tansiyon ilaçlarının kullanımı</li><li>• Plazma glukoza <math>\geq 5,6</math> mmol / L (100 mg / dL) veya önceden teşhis edilmiş T2D</li></ul>

Polikistik over sendromu olan kadınlarda metabolik sendrom oluşma riskini arttıran diğer faktörler de açlık insülin düzeyinin artması, obezite, ailesel diyabet hastalığı öyküsü ve insülinde bağımsız bir şekilde androjen seviyelerinin yüksek olmasıdır (122, 123).

Polikistik over sendromlu kadınlarda MS riskinin değerlendirilmesi için kan basıncının değerlendirilmesi, bel çevresi, BKİ, açlık lipit profili, açlık glukoza ve 2

saatlik oral glukoz tolerans testi ile glukoz toleransının değerlendirilmesi, kardiyovasküler risk faktörlerinin tespiti için C-reaktif protein ve homosistein düzeylerinin ölçümü önerilmektedir (124, 125). PKOS ve MS tedavileri birbirine benzer olup, yaşam tarzı değişimiyle birlikte kilo kaybı her iki hastalıkta da en güvenli ve en uzun tedavi şeklidir. Kilo kaybı ve düzenli egzersiz kan basıncını, viseral adipoziteyi ve çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol seviyesini düşürür; lipid profili ile insülin duyarlılığını iyileştirir (2, 126).

### **2.1.6. Polikistik Over Sendromunda Tedavi**

Polikistik over sendromunun tedavisinde amaç, hastalığın neden olduğu klinik ve biyokimyasal bulguların düzeltilerek, kısa ve uzun dönemde oluşabilecek sağlık risklerini ortadan kaldırmaktır. Hastalık bulgularının kişiden kişiye sıklıkla değişkenlik göstermesi nedeniyle standart bir tedavisi bulunmamaktadır. Ancak, genel olarak tedavi, androjen fazlalığına bağlı semptomların azaltılması, menstrual düzensizliklerin kontrolü, infertilitenin önlenmesi ve/veya tedavi ve mevcut metabolik hastalık bulgularına yönelik yapılacak tedavileri içermektedir.

Polikistik over sendromunun farmakolojik tedavisinde, hiperandrojenizm ve menstrual düzensizliği olan bireylerde kombine oral kontraseptifler (KOK) öncelikli ajan olarak kullanılmaktadır. KOK'un kullanımının kontraendike olduğu durumlarda siklik progestinler tercih edilir. Ayrıca, özellikle insülin direnci ve hiperinsülineminin olduğu PKOS hastalarında insülin duyarlılaştırıcı ajanlar (metformin) tercih edilmektedir. Metformin tedavisiyle, insülin seviyeleri azalarak, over ve adrenal androjen seviyeleri ile LH seviyeleri düşer; SHBG seviyeleri artar (127). Bunun sonucu olarak, metformin tedavisine bağlı PKOS'lu bireylerde kilo kaybı, menstrual sikluslarda düzelme, sistolik kan basıncı, açlık glukoz ve insülin seviyeleri, testosteron, trigliserit seviyeleri de kontrol altına alınmaktadır (128, 129). PKOS'a bağlı hiperandrojenizm belirtilerinden hirsutizmin önlenmesinde anti-androjenik

ilaçlar, GnRH agonistleri ve spironolakton ilacı kullanılmaktadır. İnfertil PKOS'lu hastaların tedavisinde ise letrozol, klomifen sitrat, metformin ve gonadotropin gibi farmakolojik ajanlar kullanılabilir (25).

Aşırı vücut ağırlığı, hiperandrojenemi, bozulmuş glukoz toleransı, menstrual düzensizlikle ve infertilite PKOS'lu kadınlarda özellikle beslenme ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliklerinin önemini daha da arttırmaktadır. PKOS'lu kadınlarda vücut ağırlığının %5'inden fazla kayıp olduğu durumlarda hiperandrojenizm bulguları, insülin direnci, lipid profili, menstrual siklusun düzeni, ovülasyon, fertilité, Tip2 diyabet ve kardiyovasküler riskler üzerinde olumlu etki görülür (130). Özellikle, kilo kaybı BKİ 25-27 aralığında olan fazla kilolu PKOS'lu kadınlar için daha etkilidir. Morbid obezitesi olan kadınlar için ise bariatrik cerrahi hastalığın kontrolünde önerilebilir (131). Vücut ağırlığındaki küçük bir azalma, anovulatuvar obez kadınların %71'inde insülin duyarlılığını arttırmaktadır (132). İnsülin direnci olan kadınlarda abdominal yağ kaybı, ovülasyonu düzenlemektedir. İlave olarak, kilo kaybı SHBG düzeyini artırır, testosteron düzeyini düşürür ve cildin androjenik uyarımı, menstrual fonksiyonunu ve gebelik oranlarını iyileştirir ve düşük oranlarını azaltır (133-135). PKOS'lu bireylerde diyabetik bireylerde kullanılan insülin duyarlılığını artırıcı ilaçların kullanılmasına rağmen, vücut ağırlığı kaybı çok daha etkili bir tedavidir (136). Diyetin makro besin ögesi bileşiminden ziyade, kalori kısıtlaması daha önemli gözükse de bazı araştırmalara göre yüksek-protein diyetlerinin yüksek-karbonhidrat diyetlerinden daha iyi olduğunu göstermektedir (135, 137, 138). İlave olarak, düşük kalorili diyetlerle akut dönemde kilo kaybı sağlansa da uzun dönem kilo korunması nadirdir ve akut kilo kaybı üreme sağlığı üzerinde tehlikeli olabilir (139).

Yaşam tarzı değişikliğinin bir diğer bileşeni olan düzenli fiziksel aktivite yapılması durumunda da PKOS'lu hastalarda insülin duyarlılığında iyileşme, lipid profili, adet döngüsü, kardiyopulmoner fonksiyonlar ve inflamasyon belirteçleri üzerinde olumlu etkiler meydana gelmektedir (25).

Sonuç olarak, PKOS bireysel farklılıkların fazla olduğu multifaktöriyel bir sendromdur. Bu nedenle, hastalığın tedavisinde klinik bulgulara göre bireysel tedavi yaklaşımı önem kazanmaktadır. PKOS'un etyolojisi ve patofizyolojisi aydınlatıldıkça yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi ve belki de hastalığın neden olduğu metabolik değişikliklerin önlenmesi de mümkün olabilecektir.

## **2.2. Ketojenik Diyet**

### **2.2.1. Tanımı ve Tarihçesi**

Ketojenik diyet (KD), uzun yıllardır metabolik tedavi amacıyla kullanılmakta olan tıbbi bir beslenme tedavisidir. İlk olarak Woodyatt ve arkadaşları, açlık veya karbonhidrat içeren diyetlere oranla yüksek yağ içeren diyetlerin keton cisimcikleri ürettiğini keşfetmişlerdir (140, 141). 1900'lerin başında, insülinin keşfinden önce kan glukoz seviyesini düşük tutmak ve insülin duyarlılığını geliştirmek için diyabetin tedavi yaklaşımında çok düşük karbonhidrat diyetleri tercih edilmekteydi (142). Daha sonraki yıllarda KD ve diyabet arasındaki ilişkileri içeren çalışmaların ardından, Mayo Klinik'teki Wilder ve meslektaşları, dirençli epilepsili çocuklar üzerinde yaptıkları araştırmada, dolaşımdaki kan ketonlarının, çocuklarda nöbet aktivitesinde azalmaya yol açtığını bildirdiler. Araştırmaya göre, hastaların yarısından fazlasının diyetten klinik fayda sağladığını ve en az aylık epileptik olay geçiren üç hastanın 8 ila 24 ay arasında nöbet geçirmediğini belirlediler (143). Ketojenik diyet 1920'lerde ve 1930'larda hem diyabet hem de epileptik nöbetler için kullanılmış olsa da 1922'de insülinin keşfi ve 1938 yılında bulunan fenitoin gibi güvenli antiepileptik ilaçlar, KD'nin klinik kullanımını azaltmıştır (144). 1925'te Peterman, ketojenik diyetin çocuklarda vücut ağırlığının kilogramı başına 1 g protein, günde 10-15 g karbonhidrat ve kalan enerji ihtiyacının yağlardan sağlandığı beslenme protokolü olarak tanımlamaktadır (144, 145). 1960'lardan itibaren ise, çok düşük karbonhidratlı ketojenik diyetler (ÇDKKD) daha yaygın olarak obezite tedavisi için kullanılan

yöntem olarak bilinmektedir (144).

1972 yılında Dr. Atkins, herhangi bir özel durumu olmayan popülasyonda KD'yi popüler hale getirerek, kilo kaybını sağlamak için ketogenezi destekleyen çok düşük karbonhidrat diyetlerini tanımladı. Dr. Atkins, ketogenezde metabolizma asetoasetat (AcAc) ve betahidroksibütirat (BHB) gibi ketonları yağ oksidasyonuna yanıt olarak üreterek, glukozdan ziyade birincil yakıt kaynağı olarak kullanılabildiğini göstermektedir. Ketojenik beslenme programı, Dr. Atkins diyet enerjisinin 1 kalori karbonhidrat kaynaklarına karşın 4 kalori karbonhidrat dışı (yağ ve protein) kaynaklarından karşılandığı 4:1 oranını savunmaktadır. Buna ilave olarak, ketozisi teşvik etmek için diyetin ilk aşamasında 20 g karbonhidrat tüketimine odaklanmıştır. Ayrıca, Dr. Atkins'in ketojenik beslenme programında kilo verildikten sonra, koruma aşamasında karbonhidrat tüketiminin günde 5 g artırılarak maksimum 100 g/gün'e çıkarılması önerilmektedir (146).

Ketojenik diyetin diğer versiyonları, ketozisi indüklemek ve sürdürmek için tüketilmesi gereken karbonhidrat eşliğini maksimum 50 g/gün ile sınırlamaktadır. Volek ve diğerleri (2002) ise "düşük karbonhidrat" diyetini günde 50 ile 150 gram karbonhidrat tüketimiyle birlikte, diyetle nişasta ve şekeri kısıtlamayı önermektedir. Bununla birlikte, pozitif nitrojen dengesi ve yağsız kas kütlelerini koruyabilmek için protein gereksinmesi ise 1-1,5 g/kg vücut ağırlığı/gün olarak belirlenmektedir (147). Bazı amino asitler de novo glukoneogenezde öncül olarak kullanılabildiğinden, önerilenden fazla protein alımı olan bireylerde ketozisi bozabilmektedir. Genel olarak, KD'nin protein tüketim önerileri 0,8-1,2 g/kg vücut ağırlığı olup, diyet yönergelerine uygundur (144).

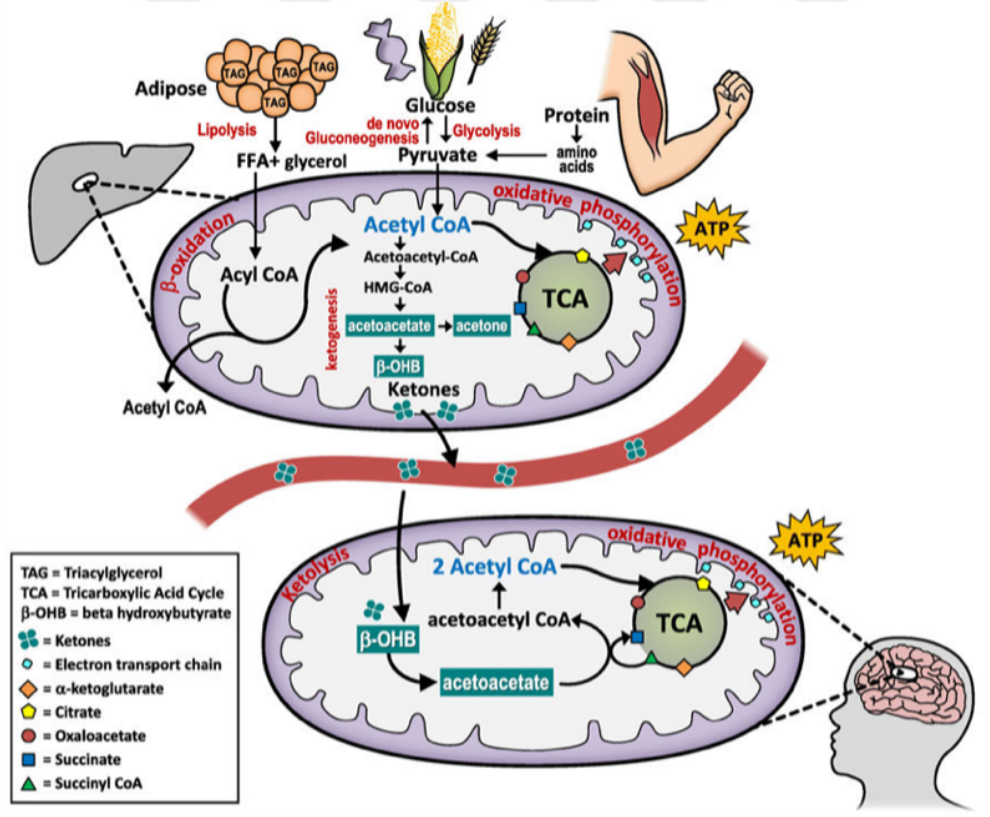
Ketojenik diyet sonucu olarak, kan ve idrar gibi vücut sıvılarında keton seviyesinin artması “ketozis” olarak tanımlanmaktadır. Ketozis durumunun devam ettirilme sürecinde bireyler arası farklılıklar vardır, bu nedenle diyet yapan bireylerin günlük ketozisin sürdürülmesi için gerekli karbonhidrat eşiğini belirlemek için ketonlarını izlemesi gerekir (144). İlave olarak, epileptik nöbet eşiğini artırmak için terapötik bir keton seviyesi gerekiyken, kilo verme amacıyla ketojenik diyet uygulandığında keton seviyesinin bir önemi bulunmamaktadır.

Ketojenik diyetin obezite, PKOS, diyabet gibi metabolik ve nörolojik (epilepsi, Alzheimer hastalığı, glioblastoma multiforme gibi) hastalıklara etkisi çok faktörlüdür; ancak, hücre sinyalizasyonu, inflamatuvar yollar, sindirim sistemi mikrobiyomu ve metabolizmada ortaya çıkan değişikliklerle birlikte dolaşımdaki ketonların induksiyonuyla sonuçlanan diyetin makro besin bileşimi ile ilişkili görünmektedir (144, 148, 149).

### **2.2.2. Fizyolojik Mekanizması**

Çoğu durumda glukoz homeostazı, insülin ve glukagonun glukoz, amino asit ve yağ asidi metabolizması üzerindeki karşı düzenleyici etkileri ile korunur. Normal beslenme koşullarında, glukoz, dokular tarafından kullanılan birincil yakıttır ve yemek sonrası artan glukoz, kan seviyelerini normalleştirmek ve glukozun hücrel enerjiye dönüştürülmesine izin vermek için hücrel glukoz alımına aracılık eden insülin salgılaması için pankreasın  $\beta$  hücrelerini uyarır. Hücreye girdikten sonra, glukoz, hemen piruvat ve adenosin trifosfat (ATP) oluşumu için glikolize uğrayabilir (151, 152). Oksijen varlığında piruvat daha sonra mitokondriye taşınır; oksidatif fosforilasyon ve elektron taşıma zinciri aracılığıyla ATP üretimi için sitrik asit döngüsüne girebilen asetil-CoA'ya dönüştürülür. Kısa süreli açlık dönemlerinde (1-3 gün), glukagonun glikojenoliz (glikojen yıkımı) ve de novo glukoneogenez (endojen glukoz üretimi) üzerindeki uyarıcı etkileri yoluyla kan şekeri korunur (144, 152).

Uzamış açlık durumlarında (>3 gün), glukagon, epinefrin ve kortizolün karşı düzenleyici etkisiyle, lipoprotein lipaz üzerindeki etkisi, yağ dokusunda depolanan trigliseritlerden SYA mobilizasyonunu uyarır. Dolaşıma salınan bu SYA'lar, daha sonra oksidatif fosforilasyon yoluyla tam metabolizma için sitrik asit döngüsüne girebilen asetil koenzim A (CoA) oluşturmak için karaciğerde  $\beta$ -oksidasyona uğrarlar (153). Beta oksidasyon sırasında bir yağ asidi zincirinden asetil-CoA olarak salınan her 2C fragmanı ATP üretimi için kullanılabilir. İnsülin düşük ve hücre içi ATP yeterli olduğunda, bu asetil grupları karaciğerden ihraç edilmek üzere keton cisimciklerine (BHB, AcAc ve aseton) dönüştürülebilir (154). Şekil 2.3'te ketogenez gösterilmektedir (155). Normal koşullarda, keton cisimleri karaciğerde günde yaklaşık 180 g üretilir ve vücut ihtiyaçlarının %2-6'sı için enerji sağlar (156). Ketonlar, birim karbon başına glukozdan %31 daha fazla enerji üretir ve 3 günlük açlıktan sonra vücut işlevi için gereken enerjinin %30-40'ını sağlar (148, 157).



Şekil 2.3. Ketogenez (155)

Keton cisimciklerinin seviyeleri kan, idrar yoluyla keton düzeyleri ölçülebilmektedir. Tablo 2.7’de kan keton seviyelerinin değerlendirilmesi verilmektedir (158). Vücutta keton düzeyleri, uzamış açlık, egzersiz, düşük insülin seviyeleri, gebelik ve çok düşük karbonhidratlı diyet tüketimi gibi fizyolojik koşullara (normalin 2-20 katı) yanıt olarak ve ayrıca insülin direncini arttıran diyabetik ketoasidoz, toksik ketoasidoz ve doğuştan gelen metabolik defektlere bağlı olarak patolojik durumlarda ( $> 50$  kat normal) artar (156, 157, 159). Bu durum, ketozisin “beslenme ketozisi” ve “diyabetik ketoasidoz (DKA)” olarak farklı iki durum olarak değerlendirilmesine neden olmaktadır. Beslenmeye bağlı ketozis oluşumunda, kan keton düzeyi 0,5-3 mg/dL olup, kan glukoz ve pH düzeyi normaldir (160). DKA durumunda ise kan keton düzeyi  $\geq 3$  mmol/L olmakla birlikte, kan glukoz düzeyi de  $\geq 240$  mg/dL ve asidik pH’tır (160). Ayrıca, DKA durumunda keton düzeyi beslenmeye bağlı ketozisten 5-10 kat daha yüksektir (160). Tablo 2.8’de normal diyet, ketojenik diyet ve diyabetik ketoasidoz durumunda kan glukoz ve insülin düzeyleriyle kan basıncı, pH’ına ilişkin bilgiler verilmektedir (5).

Ketozisin vücuttaki erken belirtileri, susama veya aşırı ağız kuruması, sık idrara çıkma, sürekli yorgunluk hissi, kuru veya kızarmış cilt, mide bulantısı, kusma veya karın ağrısı, nefes alma güçlüğü, ağız kokusu, dikkat dağınıklığı ve konfüzyon, yüksek kan glukoz düzeyidir (161).

**Tablo 2.7.** Kan Keton Düzeyinin Değerlendirilmesi (158)

<b>Kan keton düzeyi</b>	<b>Sınıflandırma</b>
$<0,6$ mmol/L	Normal
0,6 – 1,5mmol/L	Artmış keton düzeyi
1,6 – 2,9mmol/L	Yüksek keton düzeyi
$\geq 3$ mmol/L	Çok yüksek keton düzeyi

**Tablo 2.8.** Normal Diyet, Ketojenik Diyet ve Diyabetik Ketoasidoz Süresince Kan Glukoz, İnsülin, pH ve Kan Basıncı Seviyeleri (5)

	<b>Normal Diyet</b>	<b>Ketojenik Diyet</b>	<b>Diyabetik Ketoasidozis</b>
Glukoz (mg/dl)	80-120	65-80	>300
İnsülin ( $\mu$ U/l)	6-23	6,6-9,4	$\cong$ 0
KB konsantrasyonu (mM/l)	0,1	7/8	>25
pH	7,4	7,4	<7,3

### 2.2.3. Ketojenik Diyet Çeşitleri

Türkiye Beslenme Rehberi'ne (TÜBER) göre, yetişkin bireylerin günlük enerji gereksinmesinin %45-60'ı karbonhidratlardan sağlanmalıdır (162). Amerikan beslenme rehberi önerileri ise günlük enerji ihtiyacının %45-65'inin karbonhidratlardan karşılanması gerektiğini belirtmektedir (163, 164). TÜBER'e göre sağlıklı beslenme planı içerisinde karbonhidrat için yeterli alım miktarı 130 g/gün'dür (162). Bununla birlikte <130 g/gün karbonhidrat içeren diyetler "Düşük Karbonhidratlı Diyet (DKD)" olarak tanımlanır ve KD'ler bunun tipik birer örneğidir (144). Tablo 2.9'da karbonhidrat içeriğine göre diyetlerin sınıflandırılması verilmektedir (165).

**Tablo 2.9.** Karbonhidrat İçeriğine Göre Diyet Sınıflaması (165)

<b>Diyet Türü</b>	<b>Karbonhidrat İçeriği</b>
Çok düşük karbonhidratlı ketojenik diyet (ÇDKKD)	<ul style="list-style-type: none"><li>• 20-50 g/gün</li><li>• Ketozis olsun veya olmasın 2000 kkal/gün diyetin %10'u</li><li>• Pek çok kişi için ketozisi sağlayacak farklı karbonhidrat seviyeleri</li><li>• Atkins veya Protein Power diyeti gibi popüler diyetlerde erken dönem "indüksiyon" fazı gereklidir.</li></ul>
Düşük Karbonhidrat diyeti	<ul style="list-style-type: none"><li>• &lt;130 g/gün veya toplam enerjinin &lt;%26'sı</li><li>• ADA tanımına göre minimum 130 g/gün gereklidir</li></ul>
Orta Karbonhidratlı Diyet	<ul style="list-style-type: none"><li>• %26-%45 karbonhidrat</li><li>• Obezite salgın olmadan önce üst alım limiti %43</li></ul>
Yüksek Karbonhidratlı Diyet	<ul style="list-style-type: none"><li>• Enerjinin &gt;%45'i</li><li>• 2010 Amerikan Beslenme Klavuzu %45-65 önermektedir.</li></ul>

Ketojenik diyetler, çeşitli kronik rahatsızlıkların yönetimi için farmakolojik olmayan bir strateji olarak önerilmektedir. Etkinlikleri ve güvenliği, nöroloji, onkoloji ve endokrinoloji alanında kanser, demans, ilaca dirençli epilepsi, migren, obezite, polikistik over sendromu ve T2DM gibi bozukluklar için değerlendirilmiştir. KD'nin tedavide kullanıldığı tüm bu hastalıklara sahip bireylerin beslenme gereksinimlerinin önemli ölçüde farklılık göstermesi beklenmektedir. Bununla birlikte, tüm KD'ler karbonhidratları kısıtlamış olsa bile her beslenme müdahalesinin belirli bir günlük kalori alımı, makro besin bileşimi ve süresi bulunmaktadır (166).

Ketojenik diyetin, pek çok farklı türü bulunmaktadır; “çok düşük karbonhidratlı ketojenik diyet” ketojenik durumu sağlayabilmek için günde 20-50 g veya 2000 kkal/gün diyetin %10’u kadar karbonhidrat tüketimini önermektedir (162). İlave olarak, Atkins diyeti, klasik ketojenik diyet, yüksek yağlı ketojenik diyet, çok düşük kalorili ketojenik diyet (ÇDKKD) ve çok düşük karbonhidratlı ketojenik diyet dahil olmak üzere farklı bileşime sahip birkaç diyet uygulanmıştır. Aslında, heterojen bir terminoloji kullanılmış ve çeşitli yayınlar ketojenik diyetleri sanki hepsi benzermiş gibi analiz etmiştir (167, 168). Bu nedenle, terminolojiyi açıklığa kavuşturmak amacıyla, Trimboli ve diğerleri (2020) aşağıdaki Tablo 2.10’da verilen isimleri ve kısaltmaların kullanılmasını önermektedir (166).

**Tablo 2.10.** Enerji İçeriğine Göre Ketojenik Diyet Türleri (166)

<b>Diyet Tanımı</b>	<b>Kısaltma</b>	<b>Karbonhidrat</b>	<b>Kalori</b>	<b>Yağ</b>
<b>Çok Düşük Kalorili Ketojenik Diyet</b>	ÇDKKD	<30-50 g/gün	<700-800 kkal/gün	<30-40 g/gün
<b>Düşük Kalori Ketojenik Diyet</b>	DKKD	<30-50 g/gün	>700-800 kkal/gün ve <TEG*	>30-40 g/gün
<b>İzokalorik Ketojenik Diyet</b>	İKKD	<30-50 g/gün	TEG*	TEG*’nin %70-80’i

\*TEG: Toplam Enerji Gereksinmesi

Ketojenik olarak tanımlanacak bir diyet için tek gereksinim, karbonhidrat kısıtlaması ile temsil edilir, genellikle 30-50 g/gün’den azdır. Günlük kalori alımı, makro besin bileşimi ve süresi gibi diğer faktörleri değiştirerek farklı diyetler elde edilebilir. Günlük kalori alımı ÇDKKD’de 700-800 kkal/gün’e kadardır. Ancak, düşük kalorili ketojenik diyet (DKKD) ve izokalorik ketojenik diyet (İKKD) için hipokalorik veya izokalorik tanımı yalnızca toplam enerji harcamasına bağlı olarak bireysel temelde yapılabilir (169, 170). Bu bağlamda, çok düşük karbonhidrat ketojenik

diyetler gerçekleştirilen enerji kısıtlamasına göre ÇDKKD veya DKKD olarak sınıflandırılabilirdiğinden özellikle yanıtıcı olabilir (171, 172). Makro besin bileşimi ile ilgili olarak, ÇDKKD'de yağ tüketimi 30-40 g/gün'e kadar olabilir (genellikle 10-20 g/gün ile sınırlıdır) ve ideal vücut ağırlığının her bir kg'ı için yaklaşık 0,8 ila 1,2 g/gün protein sağlanır (169). Protein tüketiminin artması, glukoneogeneze neden olarak ketozisin inhibisyonuna yol açar. Bu nedenle, DKKD ve İKKD'de sadece lipit alımı, günlük kalori alımının %70-80'ine kadar artırılabilir (173). Ayrıca, ÇDKKD protokolünde biyolojik değeri yüksek proteine (süt, bezelye, peynir altı suyu ve soyadan gelen) preparatlar, diyet ve doğal yiyeceklere dayalı bir kilo verme beslenme programıdır (174).

Ketojenik beslenme şeklinin uygulama süresiyle ilgili olarak, literatürde protokole edilmiş ÇDKKD için iki yıla kadar ve İKKD için beş yıla kadar takipli çalışmalar mevcuttur (169). Bununla birlikte, bazı diyetlerde ketozis süresinin diyet takip süresiyle paralel olmayabilir. Özellikle, 12 haftaya kadar KD indüksiyon fazının ardından, hasta kademeli olarak önce düşük kalorili ve ardından dengeli beslenmeye geçirildiği çok aşamalı bir diyet protokolü olan çok düşük kalorili ketojenik diyet için geçerlidir (175).

#### **2.2.4. Endikasyonları ve Kontraendikasyonları**

Avrupa Obezite Çalışmaları Derneği (EASO) yönergeleri ÇDKKD'leri yalnızca bir obezite uzmanının veya beslenme ve diyetetik eğitimi almış başka bir hekimin gözetimi altında kapsamlı bir programın parçası olarak kullanılabileceğini belirtmektedir. ÇDKKD reçetesi belirli hastalar için ve kısa süreli kullanımı uygun görülmektedir. ÇDKKD'ler çocuklar ve adölesanlar, hamile veya emziren kadınlar, yaşlılar için yeterli bir beslenme kaynağı olarak uygun değildir (176). Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE) kılavuzuna göre, ÇDKKD, obez olan ve klinik olarak hızlı kilo verme ihtiyacı duyan kişiler için stratejik bir kilo yönetiminin

parçası olarak düşünölmelidir. Bu tıbbi durumlara örneğ olarak; eklem replasman ameliyatı ihtiyaçı olanlar veya doğurganlık planlaması durumları gösterilebilir. KD endikasyonu olan bireyler için, devam eden klinik takiple birlikte maksimum 12 hafta (sürekli veya aralıklı olarak) takip edilmelidir (174, 177).

İtalyan Diyetetik ve Klinik Beslenme Derneği'ne (Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica – ADI) göre ÇDKKD endikasyonları aşığıdaki gibidir;

1. Morbid obezite veya komplikasyonları (T2DM, dislipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom, obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), kemik hastalıkları veya şiddetli artropati);
2. Bariatrik cerrahi endikasyonu olan şiddetli obezite (ameliyat öncesi dönemde);
3. Hızlı kilo kaybına ihtiyaç duyan ciddi komorbiditeleri olan hastalar;
4. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD);
5. İlaç-dirençli epilepsi (174)

ADI'ya göre, ÇDKKD'nin kontrendikasyonları ise şu şekilde belirtilmektedir;

1. Gebelik ve emzirme
2. Ruhsal bozuklukların ve davranışsal sorunlar, alkol ve diğer maddelerin kötüye kullanılması geçmişı;
3. Karaciğer veya böbrek yetmezliği;
4. Tip 1 Diyabet;
5. Porfiri, kararsız anjin, yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü (174)

2016 yılında, ÇDKKD'nin İtalya Obezite Topluluğu (Società Italiana Dell'obesità-SIO) ve ADI'nın kendisi tarafından yayınlanan obezite bakım standartlarında benzer endikasyonlarla kullanımı bildirilmiştir. İtalyan Endokrinoloji Derneği'nin (Società Italiana Endocrinologia -SIE) yakın tarihli fikir birliği beyanı, aşağıdaki konularda ÇDKKD'leri şiddetle tavsiye etmektedir;

1. Şiddetli obezite;
2. Bariatrik cerrahi öncesi şiddetli obezite yönetimi;
3. Sarkopenik obezite;
4. T2DM ile bağlantılı obezite (korunmuş beta hücre fonksiyonu);
5. Hipertrigliseridemiye bağlı obezite;
6. Hipertansiyon ile bağlantılı obezite;
7. Epilepsi ve / veya yüksek düzeyde insülin direnci ve / veya komorbiditelerle bağlantılı, standart diyetle yanıt vermeyen pediatrik obezite (174)

Aşağıdaki endikasyonlar için ise KD kullanımında zayıf bir öneri bulunmaktadır;

1. Bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu ile ilişkili obezite;
2. Yüksek seviyelerde LDL-kolesterol ve / veya düşük HDL-kolesterol seviyeleri ile bağlantılı obezite;
3. NAFLD ile ilişkili obezite;
4. Kalp yetmezliği ile ilişkili obezite (New York Kalp Cemiyeti I-II sınıf -NYHA I – II);
5. Ateroskleroz ile bağlantılı obezite;
6. Hipogonadizme ikincil erkek obezitesi;
7. PKOS ile bağlantılı obezite;
8. Menopozal geçişle ilişkili obezite;

## 9. Sarkopenik obezite ile ilişkili nörodejeneratif bozukluklar (174)

Ketojenik diyet için mutlak kontrendikasyonlar ise şu şekildedir; Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) , yetişkinlerde gizli otoimmün diyabet, T2DM'de  $\beta$ -hücre yetmezliği, sodyum/glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörlerinin kullanımı (öglisemik diyabetik ketoasidoz riski), gebelik ve emzirme, orta-ileri böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği (NYHA III-IV), solunum yetmezliği, kararsız angina, yakın zamanda geçirilmiş inme veya miyokard enfarktüsü (<12 ay), kardiyak aritmiler, yeme bozuklukları ve diğer ciddi akıl hastalıkları, alkol ve madde kötüye kullanım, aktif/şiddetli enfeksiyonlar, zayıf yaşlı hastalar, elektif cerrahi veya invazif prosedürler ve perioperatif dönemden 48 saat önce, nadir görülen bozukluklar: porfiri, karnitin eksikliği, karnitin palmitoiltransferaz eksikliği, karnitin-açilkarnitin translokaz eksikliği, mitokondriyal yağ asidi  $\beta$ -oksidasyon bozuklukları, piruvat karboksilaz eksikliğidir (178). Son olarak, İtalyan Obezite ve Metabolik Hastalıklar Cerrahisi Derneği (Società Italiana di Chirurgia dell'OBesità e delle malattie metaboliche-SICOB) 'e göre, ÇDKKD'nin ameliyattan 15 ila 30 gün önce kullanılması, intragastrik balona göre daha az maliyet ve daha az yan etki ile daha kısa sürede tatmin edici sonuçlar elde edilmesini sağlar (174).

### 2.2.5. Yan Etkileri

Ketojenik diyetin, kısa veya uzun süreli çeşitli yan etkileri bulunmaktadır. KD'nin kısa süreli yan etkileri başlıca; dehidrasyon, baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi, uykusuzluk, egzersiz toleransında zorluk, hiponatremi, hipomagnezemi, hipoglisemi, letarji, halitozis, bulantı, kusma, ishal, kabızlık gibi gastrointestinal yan etkiler ve hiperürisemidir. Kısa dönem görülebilen bu etkiler “keto gribi” olarak da adlandırılmaktadır. Bu yan etkiler genellikle yeterli sıvı ve elektrolit alımı sonrasında düzelebilmektedir (179). Uzun dönem KD uygulanması durumunda ise hepatik steatoz, hipoproteinemi, hipokalsemi ve kemik hasarı, lipit profilinde bozukluk, safra

taşları, ürolitiazis, saç kayıpları, vitamin ve mineral eksiklikleri görülmektedir (174, 179).

#### 2.2.5.1. Kısa Dönem Yan Etkileri

**Dehidrasyon:** Dehidrasyon, ÇDKKD'nin en yaygın erken başlayan komplikasyonudur. Dehidrasyonun belirti ve semptomları çoğunlukla ağız kuruluğu, baş ağrısı, baş dönmesi (ortostatik hipotansiyon) ve görme bozukluğu ile temsil edilir (180). Bu nedenle, yeterli su alımı (günde en az 2 L şekerli sıvı) tüketilmelidir (174).

**Baş ağrısı:** Baş ağrısını hafifletmek için, şeker içerebildikleri için sıvı formülasyonlar yerine hafif analjeziklerin ilaç olarak alınması önerilir. Ancak, baş ağrısının ketozise giriş kısa süreli, geçici bir yan etki olduğuna dikkat edilmelidir; aslında, ÇDKKD'ler şu anda kronik migren tedavisinde kullanılmaktadır (174, 181).

**Hiponatremi, Hipokalemi Hipomagnezemi:** Hiponatremi ve hipomagnezemi gibi elektrolit değişiklikleri, artan dehidrasyon, keton cisimlerinin idrarla atılımı ve mikro besinlerin yetersiz alımına bağlı olarak, çoğunlukla aktif aşamada meydana gelebilir. Natriürez geçicidir. Genellikle diyetin 2-6. günleri arasında görülebilen bir yan etki olup, pik natriürez KD'nin 4. gününde görülmektedir. Natriürez takiben, KD süresince pozitif sodyum dengesine dönüş olur. Natriürezin tersine, açlığa eşlik eden kaliürez, KD'nin 5-7. günlerinde meydana gelir ve ardından pozitif potasyum dengesine geri döner. Hasta hipotansiyonla ilişkili semptomlardan şikayet ederse, kontrendikasyon olmayan yerlerde tuz alımını artırması önerilir. Magnezyum takviyesi, çoğunlukla aktif aşamada kas kramplarını, uyku güçlüğü ve sinirliliği azaltmaya yardımcı olabilir (174).

**Hipoglisemi:** Geçici hipoglisemi, genellikle protokolün ilk döneminde, ÇDKKD'nin bir komplikasyonu olabilir (182). Glukoz düşürücü etkinin çoğu kalori kısıtlamasıyla ilişkilendirilirken, kilo kaybının özellikle intraabdominal yağ dokusundaki azalmanın hipoglisemi üzerine katkısı bulunmaktadır. ÇDKKD'nin sonucunda yağ kütlesindeki azalma, lipidlerin azalmış oksidasyonu ve artan glukoz oksidasyonu ile ilişkilidir. Yakıtların oksidasyonundaki değişimin net etkisi, artmış glukoz metabolizması ve gelişmiş insülin duyarlılığıdır (183). Karbonhidrat alımındaki azalma, hepatik triaçilgliserol içeriğinde erken ve önemli bir azalma ile ilişkilidir ve bu da hepatik glukoz üretimini baskılayarak hepatik insülin duyarlılığını iyileştirir (184). Bununla birlikte, geçici hipoglisemi yaşayan çoğu hasta, yardım almadan iyileşir ve hipoglisemik semptomlar göstermez. Kan şekeri 40 mg/dL'nin altında ve hipoglisemi semptomatik ise, portakal suyu gibi karbonhidrat içeren içeceklerin tüketimi önerilir (174).

**Letarji:** Protokolün ilk günlerinde geçici letarji meydana gelebilir ve vücudun enerji ihtiyacının karbonhidrat kaynakları yerine yağ kaynaklarının kullanılması sırasında ortaya çıkar. Bununla birlikte, letarjik durum birkaç günden fazla sürerse, dehidrasyon, aşırı ketozis ve besin eksikliklerinin bir belirtisi olabileceğinden tıbbi araştırmalar önerilir. Ayrıca ketonemi/ketonüriyi ölçmek ve sonunda portakal suyu gibi karbonhidrat içeren içeceklerin tüketimi önerilmektedir (174).

**Halitozis (Ağız kokusu):** Ağız kokusu, ÇDKKD sırasında ortaya çıkabilir. Bu ketozise bağlıdır ve genellikle aseton seviyelerindeki artıştan kaynaklanır (174).

**Gastrointestinal Yan Etkiler:** ÇDKKD'nin en yaygın erken komplikasyonları, mide bulantısı, kusma, ishal veya kabızlığı içeren gastrointestinal bozukluklardır. Gastrointestinal (Gİ) rahatsızlıklar genellikle diyetin nadir görülen komplikasyonlarıdır. İshal, bu semptomların en yaygını olup, çoğu vakada geçicidir. Bazı durumlarda, kısa süreli antidiyareik kullanılarak kontrol altına alınabilir. KD'nin

yan etkisi olarak ishal görülmesi, yağların emilim bozukluğu ve/veya intoleransından kaynaklanıyor olabilir. Ek olarak, yüksek lipidli diyet ketojenik diyetin yüksek yağ içeriği, mide boşalma süresini uzatacağından gastroözofageal reflü hastalığı, mide bulantısı ve kusmayı kolaylaştırır. Sık sık, az miktarlarda beslenmek, Gİ yolu düzenleyen antiemetikler ve antiasitler gibi ilaçların kullanımıyla Gİ yan etkiler kontrol altına alınabilir. Bir diğer Gİ yan etki olan kabızlığın sebebi ise lif alımının azalması ve/veya yiyecek hacminin azalması olabilir. Kabızlık, yeterli sıvı alımı sağlanarak, düşük kalorili müshil ve/veya aralıklı lavmanlar kullanılarak kontrol edilebilir. Diyet lifi takviyesi, bağırsak hareketlerinin sayısını artırarak kabızlığı iyileştirebilir. Ketojenik diyetle başlamadan önce kabızlık, divertüklü hastalıkları veya hemoroid problemi olan bireyler için diyetle ilave lif (günde iki kez 3,5 g psyllium önerilir) eklenmesi düşünülmelidir (185).

**Akut Pankreatit ve Hepatit:** Akut pankreatit, genellikle ölümcül olan nadir fakat ciddi bir komplikasyondur (186). Pankreatite hipertrigliseridemiye neden olabilir (187). Hepatit ayrıca ölümcül olabilen nadir bir komplikasyondur (182). Antiepileptik ilaçların birlikte kullanılması durumunda bu iki durum daha sık ortaya çıkabilir. Başarılı bir iyileşme için ÇDKKD'nin kesilmesi ve yeterli destekleyici tedavi gereklidir (174).

**Hiperürisemi:** Serum ürik asidin, günde 900'den az kalori sağlayan ve özellikle karabonhidrat bakımından yetersiz bir diyet modeli olan KD'de bireylerde arttığı bilinmektedir. Ayrıca, geçmişte gut öyküsü olan hastalar atak geliştirmeye daha yatkın olabilir. Bununla birlikte, akut gut artriti atakları, ÇDKKD'yi takiben deneklerin %1'inden daha azında tanımlanmıştır (174).

### 2.2.5.2. Uzun Dönem Yan Etkileri

**Hipoproteinemi:** Hipoproteinemi, karbonhidrat kısıtlaması nedeniyle glukoneogenezin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (188). Bu yan etkiyi yönetmek için lipid/nonlipid oranı korunurken protein alımının 1 g/kg/gün'den 1,5 g/kg/gün'e çıkarılması önerilir (174).

**Hipokalsemi ve kemik hasarı:** Serum iyonize kalsiyumun yanı sıra toplam serum kalsiyum, plazma paratiroid hormonu (PTH) ve kalsitonin düzeylerinin 4 haftalık uzun ÇDKKD sırasında bile stabil kaldığı bildirilmiştir (189, 191). Özellikle yüksek kalsiyum alımının 1200 mg/gün olarak planlandığı ÇDKKD uygulayan obez hastalarda kalsiyum dengesi pozitiftir. Kalsiyum metabolizması ÇDKKD'de korunmuş gibi görünse de, çok düşük kalorili diyetin özellikle femur boynu ve daha büyük trokanterde hem kemik mineral içeriği hem de kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu bildiren çok az kanıt bulunmaktadır. Ayrıca, bu etki vücut ağırlığının yanı sıra yağ ve yağsız kütlede azalmasıyla orantılıdır (190). Bununla birlikte, KD'nin uzun vadeli kırık riskini artırdığını gösteren hiçbir veri yoktur. ÇDKKD'de herhangi bir çalışma yapılmamış olmasına rağmen, diyetin asidojenik içeriği nedeniyle aşırı kalsiyum kaybıyla ilişkili olduğu açıklanmıştır. Kalsiyum, kemiğin aktif rezorpsiyonu yoluyla iskeletten tampon olarak sağlanır; bununla beraber, kalsiüri doğrudan net asit atılımı ile ilişkilidir ve bağırsak kalsiyum emilimini artırarak telafi edilmez (181). Sonuç olarak, tüm bu gözlemler değerlendirildiğinde, ÇDKKD sırasında orta derecede kemik mineral içeriği kaybı riski hakkında bazı endişeler uyandırmaktadır. Diyetin böyle bir sonucunu önlemek için, yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini ile uygun miktarda karbonhidrat sağlanması önerilir (174).

**Lipid profili değişiklikleri:** ÇDKKD'nin obez hastalarda plazma lipoproteinleri üzerindeki etkileri, plazma trigliseritlerinde bir düşüş, LDL kolesterolünde bir artış ve

HDL-kolesterol üzerinde nötr bir etki ile karakterizedir. Yüksek lipidli diyetlerin uzun süreli alımı LDL kolesterolündeki artıştan sorumlu olabilir (178). LDL'deki artışın kendiliğinden düzeldiği daha önceki araştırmalarda bildirildiğinden dolayı, normal diyete geçiş sonrasında LDL normale dönmezse, lipid-nonlipid oranının 3:1'e düşmesi veya kolesterol düşürücü ilaç kullanımı dikkate alınmalıdır (174).

**Ürolitiyazis:** Ürolitiyazis, ÇDKKD'nin bir başka olası komplikasyonudur. Taşlar çoğunlukla ürik asit, kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat/ürik asit karışımından yapılıdır (192, 193). ÇDKKD ile ilişkili ürolitiyazisin nedeni kronik asidoz, dehidrasyon ve yağ emilim bozukluğundan kaynaklanır. Ürolitiyazis gelişiminin risk faktörleri arasında genç yaş, ailede böbrek taşı öyküsü ve >0,2'lik bir idrar Ca/Cr (kalsiyum/kreatinin) oranı yer alır (192). Ürolitiyazisin başlamasını önlemek için, yeterli günlük sıvı alımının (en az 2 L'de) ve oral potasyum sitrat kullanılarak idrarı alkalileştirmenin önerilmesi önerilir (174).

**Safra taşları:** Düşük yağ içeriği ve/veya hızlı kilo kaybı, safra taşı gelişme riskini artırır. Daha önce yapılan bir araştırma da ÇDKKD veya bariatrik cerrahi ile hızlı kilo kaybının safra taşı oluşumu için bilinen bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (194, 195). Safra taşı oluşumun altında yatan mekanizma ise, safranın kolesterol ile aşırı doygunluğu sonucunda kolesterol kristalizasyonunun artması ve safra kesesi motilitesinin bozulmasına bağlı olarak kesenin yetersiz boşalmasıdır. Her iki mekanizma da ÇDKKD'de meydana gelir: süper doyma çoğunlukla azalmış safra tuzu seviyelerine ve artan kolesterol seviyelerine bağlıdır; oysa bozulmuş motilite, düşük yağ içeriği nedeniyle azalmış safra kesesi stimülasyonuna bağlıdır (196, 197). Safra kesesi taşı riskini önlemek ve etkili bir safra kesesi boşaltımını sürdürmek için günde 7-10 g yağ tüketimi eşik miktar olarak bildirilmiştir (174, 197).

**Saç kaybı:** Saç dökülmesi, vücut ağırlığına göre en çok kilo kaybı olan bireylerde vücut hücre kütlelerinin kaybı ile ilişkilidir. Örneğin, vücut nitrojen dengesinin negatif

olduğu bireylerde sa dökölmesi sıklıkla görölren bir bulgudur. Sa dökölmesi geçici olup, kilo stabilize olduğu dönemde sa yeniden uzar. Ancak, düşük kalorili diyetlerde azot dengesini korumak için protein alımının arttırılması, sa dökölmesini neredeyse tamamen ortadan kaldırmaktadır (174).

### **2.2.6. Ketojenik Diyetin Hormonlar Üzerindeki Etkisi**

Metabolizmada lipoliz/lipogenez ve protein sentezi/degradasyonunun düzenlenmesi, endokrin sistemden büyük ölçüde etkilenir. Örneğin, insülin fizyolojik konsantrasyonlarda güçlü bir lipoliz inhibitörü iken; kortizol, tiroid hormonları ve glukagon lipolizi uyarır. Vücuttaki protein dengesi, uyarıcı (örneğin, testosteron, İGF-1) ve inhibe edici (örneğin, kortizol, glukagon) hormonlardan etkilenir. Buna karşılık, bilimsel araştırmalar karbonhidrat kısıtlı diyetlerin dolaşımdaki insülin ve triiyodotironin (T3) konsantrasyonlarını azalttığı ve glukagon, katekolaminler, büyüme hormonu ve kortizölü arttırdığı gösterilmiştir (147).

Ketojenik diyetin etkinliğini kavramak için artan yağ dokusu ve insülin direncinin rolünü anlamak önemlidir (144, 198). Vücutta artmış yağ dokusu, yağ dokusunun insülinin antilipolitik etkisine zayıf yanıt vermesi ve zayıf lipoprotein lipaz ekspresyonunun bir sonucu olarak periferel dokularda yağ asitlerinin azaltılmış kullanımının bir kombinasyonundan dolayı aşırı miktarda SYA ile sonuçlanır. Yağ dokusundan salınan artan SYA'lar, artmış miyo-hücresele adipoz birikimi ile birlikte, (1) glukozun hücresele alımını etkileyerek; (2) glukoz ve yağ asitlerinin hücresele kullanımının önlenmesi (199, 200); (3) heksokinaz II, piruvat dehidrojenaz ve fosfofruktokinazın seri inhibisyonu yoluyla glikojen sentezinin azaltılması (201); ve (4) glukoneogenezde rol oynayan enzimlerin ekspresyonunun artması (202) yoluyla insülin direncini etkiler. Viseral yağ dokusu, portal dolaşıma büyük miktarlarda SYA salgılayarak insülinin antilipolitik aktivitesine daha az yanıt verdiğinden, özellikle abdominal obezitesi olan kişilerde aşırı SYA seviyeleri görölür, bu da karaciğerde

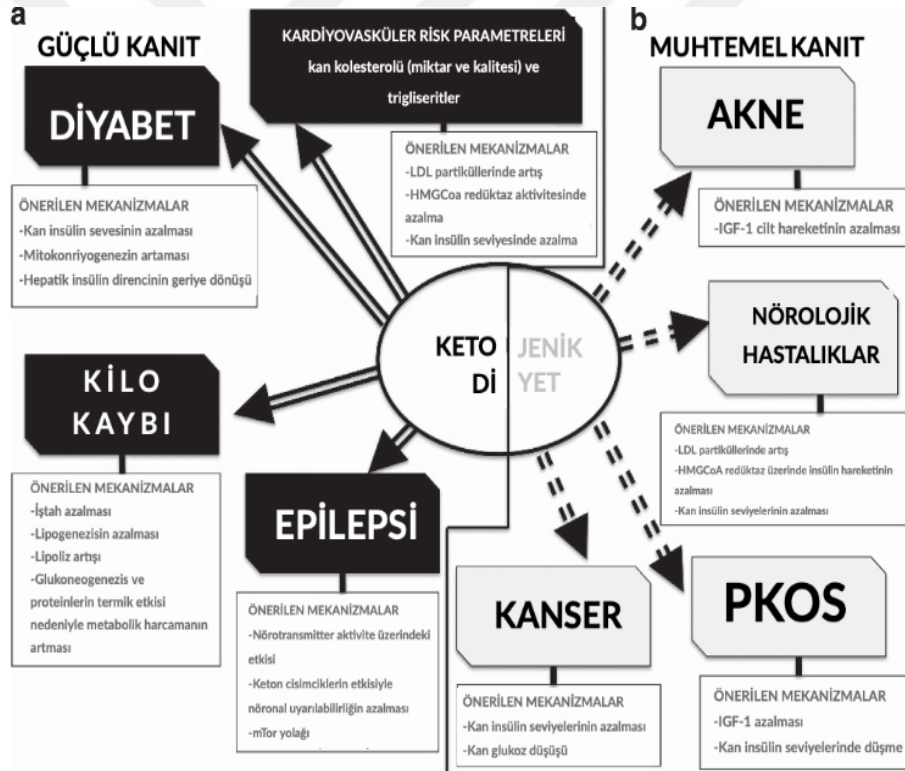
insülin direncine ve ardından periferik dokularda dirençle sonuçlanır (203). Yağ dokusu aynı zamanda, enerji homeostazını ve inflamasyonu düzenleyen adipokinler salgılayan adipositler ile çok aktif bir endokrin organdır. Yağ dokusundaki artışlar, inflamasyonu teşvik ederek makrofajların adipoz doku içine alınmasını artıran; insülin direncine gelişimini sağlayan ve ayrıca hiperglisemiye neden olan glukoneogenezi kodlayan enzimlerin ekspresyonunu artıran proinflamatuvar kemokin ve sitokinlerin artmasıyla sonuçlanabilir (204).

Açlık insülin seviyelerinin azalması, KD'nin başlamasının erken evrelerinde hızlıdır; ÇDKKD'ye yanıt olarak insülin gereksinimi azalır ve insülin üzerindeki değişiklikler kilo kaybıyla ilişkilidir. Bununla beraber, KD sadece toklukta da insülin düzeyini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda kilo ve yağ kütlesi kaybına neden olarak insülin direncini düşürerek insülinin işlevselliğini geri kazanmaya yardımcı olur (144).

Daha önceki bölümlerde anlatıldığı gibi insülin direnci ve hiperinsülinemi, yumurtalıktan artan androjen salgılanması ve dolaşımdaki azalmış seks hormonu bağlayıcı globülinin bir sonucu olarak serbest androjeni artırır. Dolayısıyla, PKOS'lu fazla kilolu, insülin direnci olan bireylerde KD müdahalesi kilo kaybını arttırarak, hastalarda insülin direncini ve androjen seviyelerini düşürebilir (205). McGrice ve Porter tarafından infertil kadınlarda düşük karbonhidratlı diyetin (tipik KD değil) etkisini değerlendiren 7 çalışmanın meta-analizi, enerji kısıtlamasının ve bunun sonucunda ortaya çıkan kilo kaybının testosteron seviyelerini düşürdüğünü ve hormonal dengeyi düzenleyerek; yumurtlama ve gebelik şansını artırdığını göstermiştir (6).

## 2.2.7. Ketojenik Diyet ve Hastalıklarla İlişkisi

Ketojenik Diyet, 1960’larda epilepsi nöbetlerinin kontrolünde çocuklarda kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde yapılan pek çok araştırma sonucunda da obezite, dislipidemi ve obezite ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerinin çoğuyla mücadele için etkili bir araç olduğu gösterilmiştir (170, 206, 207). Ketojenik diyetlerin, terapötik amaçlı kullanımına ilişkin önerilen çeşitli mekanizmalar Şekil 2.4’te verilmektedir.



Şekil 2.4. Çeşitli Patolojilerde Ketojenik Diyetlerin Terapötik Etkisi İçin Önerilen Mekanizmalar (5)

### 2.2.7.1. Obezite

Fazla kilo ve obezite son yıllarda küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir. DSÖ verilerine göre, 2016 yılında, 1,9 milyardan fazla yetişkin fazla kilolu ve bunların 650 milyondan fazlası obezdir (208). Obezite, arteriyel hipertansiyon, dislipidemi, T2DM, koroner kalp hastalığı, serebral vaskülopati, safra kesesi liyazisi, artropati, PKOS, uyku apnesi sendromu ve bazı neoplazmalar gibi hastalıklara yakalanma riskini önemli ölçüde artırır (209, 210). Bu hastalıklardan korunmak için obezitenin önlenmesi en kolay ve ucuz stratejidir.

Obezite tedavisinde beslenme, egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliği ile birlikte ilaç tedavisi ve bariatrik cerrahi seçenekleri bulunmaktadır. Ancak, ilaç ve cerrahi tedavinin pek çok komplikasyonu olmasından dolayı, beslenme tedavisini daha güvenlidir (169). Çeşitli diyet türlerinin, vücut ağırlığı kaybı üzerindeki etkinliğinin ana belirleyicisinin net kalori alımıyla ilişkili olduğu yaygın bir bilgidir (171, 211). Ancak, obezite yönetimindeki en önemli zorluklardan biri enerji alımını azaltmak ve enerji harcamasını artırmaktır. Fazla kiloyu azaltmak için en çok bilinen diyet yaklaşımı, yağ alımını kısıtlayıp, kompleks karbonhidrat alımını artırmaktır. Obez bireyler sıklıkla kompleks karbonhidratlar yerine basit şeker içeren, yüksek oranda işlem görmüş gıdaları tercih ederek diyete az uyum göstermektedir. Bu durumun ortaya çıkmasındaki en büyük etken, yüksek glisemik indeksli yiyeceklerin serotonin salgılanmasını uyarmasıdır (212). Kilo fazlalığı olan bireylerde artan karbonhidrat tüketimi sonucu artan serotonin düzeyi kişilerde iyilik hissi sağlayarak, daha fazla karbonhidrat isteği duyulmasına yol açar (212).

Obezitede karbonhidrat-insülin modeli, aşırı karbonhidrat tüketimi sonucunda insülin seviyelerindeki yükselmeye bağlı olarak, glukoz ve yağ asitlerinin vücut tarafından kullanılması yerine depolanmasına neden olduğu şeklindedir. Bu durum bireylerde, enerji harcamasını azaltıp, kilo alımına neden olmaktadır (213). Klasik

diyet yaklaşımları harcadığından daha az enerji alımı sonucu kilo kaybı olacağına odaklansa da tüketilen tüm kaloriler vücutta aynı metabolik etkiyi yaratmadığı için ketojenik diyetler standart “giren kalori, çıkan kalori” yaklaşımından bağımsız mekanizmalarla ilişkilidir (214, 215). Metabolik olarak ketojenik diyetler, glikojenoliz, glukoneogenez, lipoliz ve ketogenezi destekleyen; aynen açlık metabolizmasında olduğu gibi yüksek glukagon/insülin oranına benzer şekilde glukagon baskın fizyolojik bir durumla sonuçlanır. Bu, glukoz bağımlı (glukosantrik) bir durumdan, birincil enerjinin diyet ve endojen yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonu yoluyla ketogenezden türetildiği bir keton bağımlı duruma (ketosantrik) geçişle sonuçlanır (144, 164, 216).

Dr. Atkins, bir ÇDKKD'nin glukoz bağımlılığının kısır döngüsünü kırdığı ve metabolizmayı ketosantrik bir duruma geçiren "metabolik avantaj" hipotezini ilk ortaya atan kişiydi. Ayrıca, düşük karbonhidrat tüketimi olduğu sürece insülin seviyelerinin aynı düzeyde kalmasına bağlı olarak fazla yağ tüketilse bile kilo alınmayacağını savundu (217, 218). KD'nin etkinliği üzerine önerilen mekanizma, izokalorik yüksek karbonhidrat diyetlerine kıyasla dinlenme enerji harcaması ve yağsız kas kütlelerini koruması, yüksek yağ kütle kaybı ve artan yağ oksidasyonudur (219). Bu hipotezle benzer olarak, insanlar üzerinde yapılan küçük kontrollü metabolik beslenme çalışmaları, izokalorik yüksek karbonhidrat-düşük yağlı diyetle karşılaştırıldığında çok düşük karbonhidrat-yüksek yağlı diyetlerin hastalarda dinlenme enerji harcamasını arttırdığı ve uykuda enerji harcamasının daha yüksek olduğunu göstermiştir (144, 215, 220).

Klinik araştırmalar ve meta analizler, izokalorik ancak farklı makro besin öğeleri içeren diyetleri karşılaştırdığında KD'le kilo kaybının daha yüksek olduğunu bildirmektedir (221). Özellikle, bir sistematik derleme ve meta-analiz araştırmasında, en az dört haftaya kadar süren ketojenik fazlı çalışmalarda 10-15,6 kg'lık kilo kaybı görüldüğü bildirilmiştir (169). Bununla birlikte, Moreno ve diğerleri tarafından yapılan bir araştırmada, ÇDKKD'in standart düşük kalorili diyetle kıyasla 24 ay sonra

viseral yağ dokusunda ve bireysel hastalık yükünde azalma üzerinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır (175). Bir başka sistematik derleme ve meta-analiz araştırmasında ise, en az 12 ay veya daha uzun süren çalışmalar incelendiğinde, ÇDKD'ler klasik düşük yağ içeren diyetlere göre kilo kaybı üzerinde daha etkili bulunmuştur (170).

Bir araştırmada, benzer kalori içeren düşük kalorili diyetle karşılaştırıldığında, ÇDKKD'in 3 hafta süresince daha yüksek kilo kaybı ve drenaj çıktısı, ameliyat sonrası hemoglobin konsantrasyonları, hastanede kalış süresi gibi daha iyi cerrahi sonuçlarla ilişkili olduğu görülmüştür (222). Bununla birlikte, ÇDKKD'nin bireylerde sadece kısa süreli hafif semptomlarla iyi tolere edildiği tanımlanmıştır (169).

Ketojenik diyetin bir diğer çeşidi olan İKKD'lerin amacı ketozdur ve vücut ağırlığı kaybı özel olarak hedeflenmemekte olup, ilaca dirençli epilepsi veya kanser hastalarında kullanımı düşünülmüştür. İKKD ile ilgili bir meta-analizde, vücut ağırlığı kaybının görülmesi araştırmacılar tarafından bir yan etki olarak bildirilmiştir (223). Bu nedenle, kilo kaybında ÇDKKD ve DKKD'nin etkinliği hakkında endişelenmemeli ve obezite tedavisinde İKKD ile birlikte aynı etkide olduğu düşünülmemelidir (167).

Çok düşük kalorili ketojenik diyetler antropometrik ve metabolik parametreler ve vücut kompozisyonu üzerinde aniden faydalı etkiler sağlayan bir beslenme protokolüdür (223). Antropometrik ölçümlerin (BKİ, vücut ağırlığı, bel çevresi ve kalça çevresi), vücut kompozisyonunun ve hidrasyon durumunun (biyoelektrik empedans analizi ile) değerlendirilmesi, başlangıçta, aktif durumda ve ÇDKKD programının sonunda önerilir. ÇDKKD'nin metabolik parametreler üzerindeki etkinliğini araştırmak için glukoz, insülin, toplam kolesterol, HDL-kolesterol, LDL kolesterol, trigliseridler (serum) başlangıçta ve programının sonunda değerlendirilmelidir (174).

Ketojenik diyetle başlangıç kilo kaybının hızlı olması, insülin seviyelerindeki düşme ve glukagon, keton seviyelerindeki artışa bağlı görülen natriürez ve diürezden kaynaklanmaktadır. İlave olarak, beslenme düzeni alışılmadık olduğundan ve hastalar diyetin geçici bir süreç uygulanacağını düşünmelerinden dolayı, aynı oranda kilo vermek için daha uzun süre gerektiren beslenme modellerine göre diyete daha yüksek bir uyum göstermektedir (174).

Ketojenik diyetlerin obezite tedavisinde kullanımına ilişkin bilimsel veriler; hastalar için güvenli, ancak kalori ve mikro besinlerdeki kısıtlama göz önüne alındığında, ketojenik olmayan çok düşük kalorili diyetlerde de olduğu gibi yalnızca doğru seçilmiş hastalarda, sıkı tıbbi gözetim altında ve çok bileşenli bir stratejinin bir parçası olarak düşünülmelidir. Ayrıca, hastalarda ulaşılabilecek hedefe bağlı olarak belirli bir kalori alımı, makro besin bileşimi ve süresi belirlenebilir (166, 174). Bununla birlikte, hasta ve yakınlarının iyi bir şekilde eğitilmesiyle ketojenik diyetin ayaktan tedavide başarılı bir şekilde yürütülebildiği gözlenmiştir (144).

### **2.2.7.2. Diyabet**

Diyabetes Mellitus (DM), dünya çapında yaygın görülen önemli bir sağlık problemidir. Genetik yatkınlıkla birlikte, özellikle yaşam tarzı ve diyet değişiklikleri, diyabet prevalansını dünya genelinde arttırmaktadır (224). IDF Diyabet Atlası küresel tahminlerine göre 2015 yılında 415 milyon birey diyabetli olup, prevalansı %8,8'dir. 2040 yılı tahminlerine göre ise DM prevalansının %10,4 olacağı düşünülmektedir (225). Özellikle, dünyada yetersiz fiziksel aktivite, diyet değişiklikleri ve obeziteyle ilişkili görülen T2DM tüm diyabet hastalarının %90-95'ini oluşturmaktadır ve insülin sekresyonunda bozulma ve/veya insülin direnciyle ilişkilidir (224).

Diyabetin yönetiminde, kan glukoz seviyelerini normal aralıkta tutmak önemlidir. Diyabetik hastalarda, diyet değişiklikleri kan glukoz stabilizasyonunu sağlayan en önemli faktördür. Günümüzde pek çok bilimsel araştırma, diyabetin kontrolünde farklı diyet tedavilerinin etkilerini araştırmıştır. Düşük karbonhidrat içeriği nedeniyle de ketojenik diyetler, tıpkı epilepsi, obezite ve kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi T2DM'li bireyler için yararlı olabilir (224).

Ketojenik diyet, glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) seviyelerinin düşürülmesinde etkili olduğu gibi, gelişmiş glisemik kontrol için gerekli olan insülin seviyeleri düşmesi ve insülin duyarlılığında iyileşme ile sonuçlanmaktadır (226). Özellikle, T2DM ilaçlarının düzensiz kullanıldığı ve/veya ilaç kullanımını reddeden hastalarda glisemik kontrol için ÇDKKD tercih edilebilir (227).

Diyabetik nefropati, diyabetin görülen önemli komplikasyonlarından biridir. Poplawski ve diğerleri (2011), ketogenezin bir metabolik ürünü olan 3-beta-hidroksibütirik asit (3-BHBA)'in diyabetik nefropatili ratlarda, nefropatiyi eski durumuna döndürüp döndüremeyeceğini araştırmışlardır. 8 hafta süresince ketojenik beslenmesi sonucunda farelerde diyabetik nefropatiye ilişkin albümin/kreatinin oranı ve stresle indüklenen gen ekspresyonları tamamen eski haline dönmüştür. Ancak, nefropatiye ilişkin histolojik bulgularda kısmen bir iyileşme görülmektedir. Bu araştırmanın sonucunda da, basit diyet müdahalesiyle diyabetik nefropatinin ketojenik diyetle önlenebileceği sonucuna varılmaktadır (228).

### **2.2.7.3. Kardiyovasküler Hastalıklar**

Kardiyovasküler hastalıklar, dünyada 1. ölüm nedenini oluşturan; kalp ve kan damarlarının bir grup hastalığıdır. Yüksek kan basıncı, glukoz ve lipid düzeylerinde olduğu gibi fazla kilo ve obezite de KVH'lar için önemli risk faktörü oluşturmaktadır

(229). KVH risk faktörlerinin önlenmesi için genel diyet önerileri, düşük yağlı (enerjinin %30'undan azı), düşük doymuş yağ asidi (toplam enerjinin %7-8'i) ve düşük kolesterol içeren (<300 mg/gün) beslenme programı önermektedir (230).

Yapılan bir araştırma sonucuna göre, yüksek miktarda karbonhidrat alımının triaçilgliserol, toplam kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini artırdığı ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyini düşürdüğü bulunmuştur (231-233). Prospektif çalışmaları içeren bir meta-analiz, yüksek açlık trigliseritlerinin KVH için bağımsız bir risk olduğunu göstermiştir. Özellikle bu durum, postprandiyel artan trigliserit düzeylerinin açlık trigliseritlerine göre daha yüksek aterojenitesi olması nedeniyle önemlidir. Postprandiyel lipide mi, yüksek oranda aterojenik küçük LDL partiküllerinin üretimini hızlandırır ve HDL kolesterolde bir azalmaya neden olur; bunların tümü, KVH'ın patogenezinde ve ilerlemesinde artmış postprandiyal lipideminin nedensel rolüne katkıda bulunur (207, 234). Bununla birlikte, yüksek triaçilgliserol seviyeleri ve düşük HDL seviyeleri hiperinsülinemi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, yüksek bir triasil gliserol seviyesi, özellikle triaçilgliserollerin HDL'ye yüksek bir oranı, kalp krizinin önemli bir belirteci olduğu bildirilmektedir (235).

Günümüzde yapılan araştırmalar, karbonhidrat kısıtlamasıyla birlikte oluşan fizyolojik ketozisin kan lipit profilleri üzerinde yararlı etkileri olduğunu bildirmektedir (212, 236, 237). Sharman ve diğerleri (2002) yaptıkları araştırma sonucunda, kilo kaybından bağımsız olarak kısa süreli ketojenik diyetlerin KVH risk profili üzerinde zararlı bir etkiye sahip olmadığını ve aterojenik dislipideminin karakteristik lipid bozukluklarını iyileştirebileceğini göstermektedir (207). Başka bir araştırmada, hiperkolesterolemisi olan obez kişilerde uzun süreli ketojenik diyet müdahalesi sonrasında, serum total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit ve kan glukoz seviyelerinde düşüş ve HDL kolesterol seviyesinde ise artış olduğunu göstererek, KD'nin obez kişilerde uzun süreli uygulamasının ardından faydalı etkilerini olacağını bildirmektedir (238). Bununla birlikte, ÇDKKD'lerin etkisi özellikle kan trigliseritleri

düzeyinde belirgindir (207, 239), ancak toplam kolesterolün düşürülmesi ve HDL kolesterol artışı üzerinde de olumlu etkileri bulunmaktadır (207, 239, 240). Ayrıca, LDL partiküllerinin daha yüksek bir aterojeniteye sahip olması nedeniyle, ÇDKKD'nin LDL-kolesterol partiküllerinin boyutunu ve hacmini artırdığı bildirilmiştir (240). İlave olarak, KD'lerin genel endojen kolesterol sentezi üzerinde doğrudan etkileri bulunmaktadır. Kolesterol biyosentezinde anahtar bir enzim, insülin tarafından aktive edilen 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA redüktazdır, bu da kan şekerinde ve dolayısıyla insülin seviyelerinde bir artışın endojen kolesterol sentezinin artmasına yol açacağı anlamına gelir. Diyetteki karbonhidrata bir azalma, diyet kolesterolü ve endojen sentezi üzerindeki yağların ek inhibisyonuyla birleştiğinde, fizyolojik ketozisin lipid profillerini iyileştirebileceği mekanizma olması muhtemeldir. Bu nedenle, diyet yağlarının bir ÇDKKD'nin parçası olarak tüketildiklerinde kolesterol ve trigliseritlerin kan seviyeleri üzerindeki olumsuz etkileri konusunda güçlü şüpheler varken, ÇDKKD'nin bu kardiyovasküler risk parametreleri üzerindeki yararlı etkilerine dair güçlü işaretler vardır (207, 241).

#### **2.2.7.4. Polikistik Over Sendromu**

Polikistik Over Sendromu, menstrual düzensizlikler (oligomenore, amenore, uzun süreli düzensiz menstrual kanama), hiperandrojenizm ve infertilite gibi klinik belirtilerle ortaya çıkan, üreme çağındaki kadınların %6-15'ini etkileyen bir sağlık problemidir (7). Tanı kriterlerinde yer almayan yaygın PKOS belirtileri, insülin direnci, FSH/LH oranının artışı ve PKOS'un önemli bir klinik özelliği olan obezite ile temsil edilmektedir. PKOS'lu kadınlar, yüksek androjen seviyelerine bağlı olarak artmış iç organ ve deri altı vücut yağına sahiptir. Ayrıca, obezite PKOS'lu hastalarda görülen artmış LDL, trigliserit ve kolesterol seviyeleri ve HDL seviyelerinin düşüklüğü ile ilişkili aterojenik bir lipid profili gibi metabolik özelliklerini açıklamaktadır (242, 243). Obez bireylerin yanı sıra obez olmayan PKOS'lularda da menstrual düzensizlikler görülmektedir (244, 246).

Fazla karbonhidrat alımı ve düşük dereceli inflamasyon, PKOS'un metabolik fenotipini güçlendirmek için insülin direnci ve hiperandrojenizm ile karşılıklı etkileşime girer (245). PKOS'lu kadınlar normal kadınlara göre sızma zeytinyağı, baklagiller, deniz ürünleri, yağlı tohumlar ve kompleks karbonhidrat, lif, tekli doymamış yağ asitlerini kaynaklarını daha az tüketip, daha fazla basit karbonhidratlar, toplam yağ ve doymuş yağ asidi alımı gibi beslenme örüntüsüne sahiptir. Bu beslenme alışkanlıkları, yağsız vücut kütesinin azalmasıyla karakterize olumsuz vücut kompozisyonuyla ilişkilidir (8).

Polikistik over sendromunda, klinik ve biyokimyasal bulguların heterojenliği nedeniyle tedavi hastaların ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilmelidir. Bireyselleştirilmiş beslenme tedavisinde ise, hastaların glukoz tolerans bozukluğu, hiperinsülinemi ve insülin direnci, lipit bozuklukları, hormonal değişimlerini ve ideal vücut kompozisyonunu hedeflenmektedir. Aslında, diyet bileşiminin kendi başına üreme ve metabolik sonuçlar üzerinde bir etkisinin olup olmadığı tartışmalıdır (7). Kan glukoz seviyeleri ve pankreastan insülin salgılanması karbonhidrat tüketiminden etkilenir. Bu nedenle çok düşük karbonhidratlı diyetler, PKOS'lu kadınlarda doğurganlığı, endokrin ve metabolik parametreleri, vücut ağırlığı kaybını sağlama ve bireylerin tokluk hissini arttırma açısından standart hipokalorik diyetlerden daha üstün olabilir (88, 247).

Polikistik over sendromunda, KD'nin etkilerine dair kanıtlar azdır. Yapılan küçük kontrolsüz bir pilot çalışma, KD diyet müdahalesinden sonra vücut ağırlığı, serbest testosteron, LH/FSH oranı ve açlık insülininde anlamlı bir azalma olduğunu gösterdi. Bu çalışmada ilave olarak, hastalarda olumlu etkiler olduğunu belirtti (248). Diğer veriler, KD tedavisinin olumlu etkileri ile ilgili birkaç mekanizmayı tanımlamaktadır (6, 9, 249).

İtalyan Endokrinoloji Derneği'nin yakın tarihli bir bildirisi; insülin direncini, ovuluar disfonksiyonları ve hiperandrojenemi iyileştirmek aşırı kilolu/obez

hastaların standart diyeteye yanıt vermediğinden dolayı ÇDKKD önermektedir. Ancak, klinik bağlamda KD'nin yararlı etkilerini doğrulamak için kontrollü çalışmaların gerekli olduğu belirtilmektedir (178).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırma Tipi, Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu çalışma Ekim 2019-Mart 2020 tarihleri arasında İstanbul ilinde özel bir danışmanlık merkezine tıbbi beslenme tedavisi almak amacıyla başvuran, endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları uzmanı ve/veya kadın hastalıkları uzmanı tarafından yapılan klinik, biyokimyasal ve ultrasonografik tıbbi değerlendirme sonucu Rotterdam 2003 kriterlerine göre PKOS tanısı almış, ketojenik diyet uygulaması uygun görülen ve araştırmaya katılmaya gönüllü, 18-44 yaş arası (ortalama  $29,77 \pm 7,54$  yıl), BKİ  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olan ve PKOS tanısı almış 13 gönüllü birey ile yürütülmüştür. Deneysel araştırma olan bu çalışma için Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu (ATADEK) tarafından 2019-14/17 karar numarasıyla 12.09.2019 tarihinde etik kurul izin alınmıştır (EK 1).

Araştırmaya katılmayı kabul eden bireylerin PKOS tanısı ultrasonografik olarak kadın hastalıkları uzmanı tarafından tekrar doğrulanmıştır. Polikistik over sendromu dışında herhangi bir endokrin bozukluğu, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar, diyabet, hipertansiyon, hiperürisemi, kalp yetmezliği, enfarktüs veya serebrovasküler hastalığı olanlar, gebe ve emziciler, ağır psikiyatrik bozukluğu olanlar, onkolojik hastalıklar, biyokimyasal ve hematolojik parametreleri etkileyebilecek ilaç kullanan ve özel diyet gereksinimi olan bireyler araştırmaya dahil edilmemiştir.

Araştırma örneklerimin büyüklüğünü hesaplamak için güç analizi G\*Power isimli programda yapılmıştır. Güç analizi sonucunda BKİ düzeyinde görülen değişim parametresi için etki boyutu:1.737 ve SD:2.1 alındığında güç:0,80 ve  $\alpha$ :0,05 için tespit

edilen örneklem sayısı minimum 5 kişi olarak saptanmıştır. Etki büyüklüğü hesabında öngörülen parametreler literatürdeki benzer araştırmaların etki büyüklüklerine bakılarak kararlaştırılmıştır. Ancak, araştırmanın istatistiksel gücünü arttırmak ve araştırma süresini tamamlamadan çalışmayı terk etme riskine karşın çalışmaya dahil edilmesi uygun olan 17 kişiyle başlanmıştır. Araştırma süresince, 2 kişi ketojenik diyetle devam etmek istemediğini bildirmesi, 1 kişi yapılan kontrollerde diyetle uyum göstermediği ve 1 kişi de ilaç tedavisi uygulanması gerektiği için toplam 4 kişi çalışma dışında tutulmuş olup, araştırma 13 kişiyle ile tamamlanmıştır.

### **3.2. Araştırmanın Genel Planı**

Araştırmaya katılmayı kabul eden gönüllü bireylere son menstruasyon tarihini takip eden ilk menstruasyonun 2. veya 3. gününden itibaren ketojenik diyet müdahalesi bir sonraki menstruasyonun 2. veya 3. gününe kadar yapılmıştır. Araştırma süresince katılımcıların diyetle uyumun izlenmesi, fiziksel aktivite düzeylerinin ve vücut kompozisyonu değişimlerinin takip edilmesi için 7-10 günlük aralıklarla olmak üzere toplam 4 takip görüşmesi araştırmacı tarafından yapılmıştır.

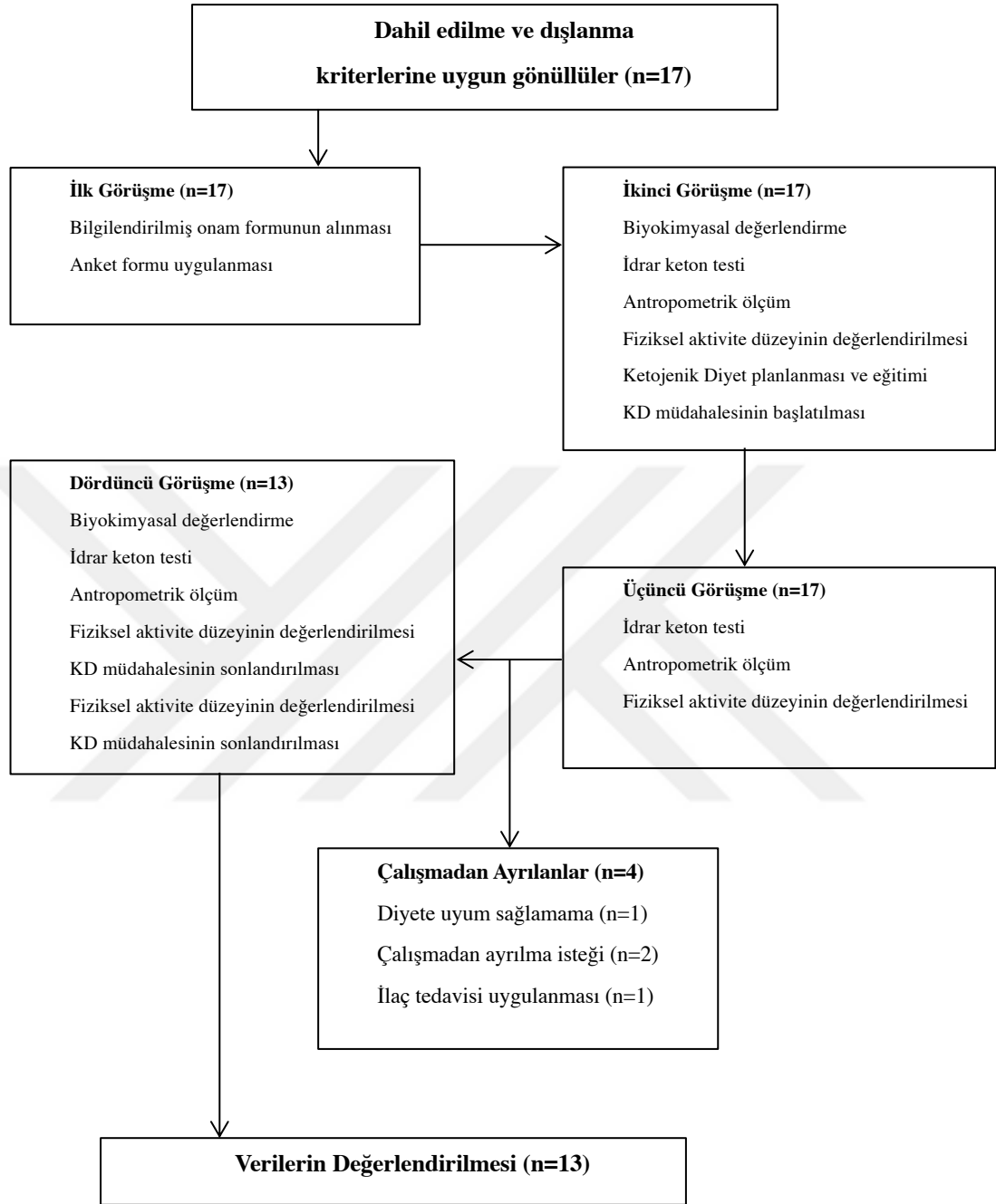
İlk görüşmede sözlü ve yazılı olarak araştırmanın amacı ve kapsamı hakkında bilgi verilmiş olup, “bilgilendirilmiş onam formu” imzalatılmıştır (EK 2). Daha sonra, bireylerin sosyodemografik bilgileri, sağlık ve beslenme durumu, içecek ve besin tüketim durumunu saptamak amacıyla yüz yüze görüşme yöntemi kullanılarak anket uygulanmıştır (EK 3). Anketin ardından bireyler, biyokimyasal tetkiklerin yapılması ve bazal hormon düzeylerinin doğru zamanda ölçülmesi, ketojenik diyet planlarının oluşturulması ve antropometrik ölçümlerinin alınması amacıyla menstrual dönemlerinin 2. veya 3. gününde ikinci görüşmeye çağırılmıştır. İkinci görüşme itibariyle KD müdahalesi başlatılmıştır.

İkinci görüşme menstruasyon döneminin 2. veya 3. gününde gerçekleştirilmiştir. Bu görüşmede, biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi amacıyla hemşire tarafından kan alımı yapılmıştır. Ayrıca, bireylerin müdahale öncesinde KD uygulamadığının tespiti amacıyla idrar keton testi Keto-Diastix keton ölçüm çubukları kullanılarak yapıp, keton seviyesinin negatif olup olmadığı kontrol edilmiştir. Ardından, yapılan antropometrik ölçüm ve fiziksel aktivite düzeyleri değerlendirilerek kişiye özel ketojenik diyet planlanmıştır. Besinlerin porsiyon, miktar ve ölçümlerine ilişkin “Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu” kullanılarak katılımcılara uygulayacakları diyet görsellerle anlatılmıştır (250).

Üçüncü görüşmede bireylerin diyetle uyumları idrar keton testi yapılarak değerlendirilmiş, ketojenik diyetle ilişkin görülebilecek klinik semptomları sorgulanmış ve varsa soruları yanıtlanmıştır. Araştırmacı tarafından, fiziksel aktivite düzeyleri ve vücut kompozisyonu değişimlerinin takip edilmiştir. Üçüncü görüşmede ketojenik diyet programında önerilenden daha fazla karbonhidrat tüketimine bağlı idrar keton düzeyi negatif olan 1 kişi, ketojenik diyetle devam etmek istemediğini bildiren 2 kişi ve ilaç tedavisi uygulanması gereken 1 kişi olmak üzere toplam 4 kişi çalışma dışı bırakılmış olup, araştırma 13 kişiyle tamamlanmıştır. Araştırma süresince bireyler, yiyecek tüketimlerinin takip edilmesi amacıyla tükettikleri yemeklere ilişkin fotoğrafları araştırmacıyla paylaşmıştır.

Dördüncü ve son görüşme ketojenik diyet müdahalesi başladıktan sonraki ilk menstruasyonun 2. veya 3. gününde gerçekleştirilmiştir. Bireylerin idrar keton düzeyi tekrar kontrol edilmiştir. Daha sonra, biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi amacıyla hemşire tarafından kan alımı yapılmış ve araştırmacı tarafından antropometrik ölçümleri alınarak ketojenik diyet müdahalesi tamamlanmıştır.

Müdahale araştırması olarak planlanan bu araştırma, deneklerin diyetle uyum süreci ve konuya ilişkin yapılan diğer benzer araştırmalar dikkate alınarak iki menstrual döngü arasında (ortalama  $30,92 \pm 4,92$  gün) yapılmıştır (7, 248). Araştırmanın genel planı Şekil 3.1’de özetlenmektedir.



**Şekil 3.1.** Araştırmanın Genel Planı

### **3.3. Araştırma Verilerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi**

#### **3.3.1. Bireysel Özelliklerin Saptanması**

Araştırmaya katılan tüm bireylerin sosyodemografik özelliklerinin saptanması amacıyla EK 3'te yer alan anket formu yüz yüze görüşme tekniği ile araştırmacı tarafından doldurulmuştur. Anket formunda, bireylerin demografik bilgileri, genel alışkanlıkları, beslenme alışkanlıkları, tıbbi öyküleri, diyet öyküleri sorgulanmış ve antropometrik ölçümleri alınarak kaydedilmiştir.

#### **3.3.2. Antropometrik Ölçümler**

Araştırmaya katılan bireylerin aç karnına hafif giysi ile vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve çevre ölçümleri (bel, kalça, boyun, üst orta kol çevresi, göğüs) standartlara uygun olarak ölçülmüştür.

##### **3.3.2.1. Vücut Ağırlığı ve Kompozisyonu**

Vücut ağırlığı ve analizinin tespitinde bio-elektrik impedans (BIA) yöntemi kullanılarak TANİTA MC780 MA marka cihaz ile 50 gram duyarlılıkla vücut ağırlığı (kg) ve vücut analizi ölçümü yapılmıştır. Vücut analizi sonucunda bireylerin, yağ kütlesi (kg), yağsız vücut kütlesi (kg), vücut su miktarı (kg) ile yüzdeleri, bazal metabolizma hızı (BMH) (kkal), iç yağlanma derecesi ve bölgesel (kol, bacaklar ve gövde) yağ-kas dağılımları, faz açısı ölçümleri yapılmıştır.

Her katılımcıda BİA ölçümü için aşağıda sağlanması gereken koşullar dikkat edilerek analiz yapılmıştır;

- 24-48 saat öncesinden ağır fiziksel aktivite yapılmaması,
- 24 saat öncesi alkol kullanılmaması,
- En az 2 saat önce yemek yenilmemiş olması,
- Test öncesi çok su içilmemiş olması,
- Testten 4 saat öncesi çay, kahve, kola içilmemiş olması
- Bireyin üzerinde metal, takı vb. bulunmaması,
- Ölçüm yapılan kişide kalp pili bulunmamalıdır (251).

### **3.3.2.2. Boy Uzunluğu**

Boy uzunluğu (cm) ölçümü, dik pozisyonda, ayaklar çıplak ve yan yana, baş Frankfurt düzleminde (göz üçgeni ve kulak kepçesi üstü aynı hizada yere paralel) olacak şekilde Mesitaş marka taşınabilir boy ölçer kullanılarak ölçülmüştür (251).

### **3.3.2.3. Beden Kütle İndeksi**

Beden Kütle İndeksi (BKİ) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) değerleri [ $\text{Vücut ağırlığı (kg)}/\text{Boy uzunluğu (m}^2\text{)}$ ] denklemi kullanılarak hesaplanmıştır. Araştırmaya  $\text{BKİ} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$  olan bireyler alınmış ve katılımcıların obezite derecesi DSÖ obezite sınıflaması kriterlerine göre yapılmıştır (Bkz. Tablo 2.4).

### **3.3.2.4. Vücut Çevre Ölçümleri**

Araştırmada bireylerin bel, kalça, üst orta kol çevresi, göğüs ve boyun çevresi ölçümleri alınmıştır. Tüm ölçümler alınırken esnemez mezura kullanılmış ve vücudun uzun eksenine dik ve yere paralel olacak şekilde ölçülmüştür. İlave olarak, çevre ölçümleri ve boy uzunluğu ölçümü sonucunda bel/kalça ile bel/boy değerlendirilmiştir. Bu araştırmada, ketojenik diyet müdahalesi öncesi ve sonrasında vücut çevre ölçümleri tekrarlanmıştır.

#### **3.3.2.4.1. Bel Çevresi**

Bel çevresi ölçümü, bireylerin kaburga kemiği ve kristailiyak kemik arasındaki orta nokta tespit edilerek, belin etrafından esnemeyen mezura aracılığı ile alınmıştır. Bel ölçümü sırasında, bireylerin ayakta, kolları yanda ve bacaklar bitişik durumda olmasına dikkat edilmiştir (251).

#### **3.3.2.4.2. Kalça Çevresi**

Kalça çevresi, bireyler ayakta ve bacakları bitişik vaziyetteyken esnemeyen mezura yardımıyla bireylerin yan tarafında durarak, kalçasının en yüksek olduğu bölgenin ölçülmesiyle yapılmıştır (251).

#### **3.3.2.4.3. Bel/Kalça**

Bel/kalça; bel çevresinin (cm), kalça çevresine (cm) bölünmesiyle elde edilmiştir. DSÖ'ne göre bel/kalça kadınlarda  $\geq 0,85$  cm yüksek risk olarak kabul edilmiştir (95) (Bkz. Tablo 2.5).

#### **3.3.2.4.4. Bel/Boy**

Bel/boy; bel çevresinin (cm), boy uzunluğuna (cm) bölünmesiyle elde edilmiştir. Bel/boy değerlendirilmesinde Ashwell ve Gibson (2016) tarafından yapılan araştırmaya göre, bel/boy bireyler için  $< 0,5$  sağlıklı ve  $\geq 0,6$  obez olarak kabul edilmiştir (96) (Bkz. Tablo 2.5).

#### **3.3.2.4.5. Üst Orta Kol Çevresi**

Üst orta kol çevresi (ÜOKÇ) ölçümü alınırken, bireyin kolu dirsekten  $90^\circ$  bükülür. Omuzda akromial çıkıntı ile dirsekte olekranon çıkıntısının arasındaki orta nokta işaretlenir ve esnemeyen mezura yardımıyla ölçülmüştür. Ölçüm alınırken bireyin ayakta durmasına dikkat edilmiştir. ÜOKÇ ölçümü, araştırmaya katılan yetişkin kadınlar için Pekcan (2008) tarafından hazırlanan Tablo 3.1'de yer alan persentil değerlerine göre değerlendirilmiştir (251).

**Tablo 3.1.** Kadınlarda Üst Orta Kol Çevresi Persentil Değerleri (251)

Yaş (yıl)	Persentiller							
	$\bar{x}$	5	10	25	50	75	90	95
18-74	29	23	24	26	29	32	35	38

#### 3.3.2.4.6. Göğüs Çevresi

Göğüs çevresi ölçümü, birey ayakta ve dik konumdayken ayaklar 5 cm genişliği açık, kollar yana uzatılmış durumdayken, 4. Kaburga üzerindeki noktanın çevresi ölçülmüştür. Göğüs çevresi ölçümü maksimum nefes verme sonunda ölçülmüştür (252).

#### 3.3.2.4.7. Boyun Çevresi

Boyun çevresi ölçümü, bireyin başı dik ve karşıya bakıyorken, laringeal çıkıntının üst kenarından yere paralel olarak esnemez mezura yardımıyla ölçülmüştür Yapılan araştırmalarda boyun çevresinin >32 cm olması, obezite için bir risk faktörü kabul edilmiştir (98) (Bkz. Tablo 2.5).

#### 3.3.3. Besin Tüketim Kaydı

Bireylerden, diyet müdahalesi öncesindeki besin tüketimini değerlendirmek için anketin son bölümünde yer alan besin tüketim formunu 24 saatlik hatırlatma yöntemi kullanılarak 2 günü hafta içi ve 1 günü hafta sonu olmak üzere toplam 3 gün boyunca kaydetmeleri istenmiştir. Anket formundan elde edilen besin tüketim kaydı verilerinin

değerlendirmesi Beslenme Bilgi Sistemi (BeBİS) 8.2 tam versiyon programında yapılmıştır (257). Katılımcıların besin tüketimlerine ilişkin enerji, karbonhidrat, protein, yağ gibi makro ve mikro besin öğeleri alımları belirlenmiş; TÜBER'e göre gereksinimleri karşılama düzeyleri saptanmıştır (162).

### 3.3.4. Fiziksel Aktivite Düzeyinin Saptanması

Araştırmaya katılan bireylerin, fiziksel aktivite düzeyi günlük adım sayısı takibi ve Ek-3'te yer alan anket formunda fiziksel aktiviteye ilişkin bilgileri değerlendirilerek belirlenmiştir. Araştırma sonucunu etkilememesi amacıyla müdahale süresince katılımcılardan fiziksel aktivite alışkanlıklarına ilişkin herhangi bir değişiklik yapmaları istenmemiştir. Katılımcılar, araştırma öncesi ve süresince günlük adım sayılarını mobil cihazlarında (telefon/akıllı saat) bulunan pedometre uygulamalarıyla takip ederek araştırmacıyla paylaşmıştır. Elde edilen bulgular, Tudor-Locke ve Bassett tarafından yapılan araştırma sonucuna göre günlük spor dışı aktivite düzeyi adım sayısına göre Tablo 3.2'de belirtilen kriterlere göre değerlendirilmiştir (253).

**Tablo 3.2.** Adım Sayısına Göre Fiziksel Aktivite Düzeyinin Değerlendirilmesi (253)

<b>Adım Sayısı/Gün</b>	<b>Fiziksel Aktivite Düzeyi</b>
<b>&lt;5000</b>	Sedanter yaşam tarzı
<b>5000-7499</b>	Düşük aktif
<b>7500-9999</b>	Biraz aktif – Orta düzey
<b>10.000-12.499</b>	Aktif
<b>&gt;12500</b>	Oldukça aktif

### 3.3.5. Ferriman-Gallwey Hirsutizm Skorlaması

Polikistik over sendromlu bireylerde hiperandrojenizme bağlık olarak hirsutizm sıklıkla gözlemlenen klinik bir bulgudur. Hirsutizm, ilk olarak 1961 yılında Ferriman–Gallwey tarafından yapılan araştırmada geliştirilen skorlama ile tanımlanmıştır (254). Ancak, Hatch ve diğerleri tarafından 1981 yılında bu skorlama geliştirilerek modifiye Ferriman–Gallwey (mFG) metodu kullanılmaya başlanmıştır (255). Subjektif bu yöntemle, üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam mFG skoru  $\geq 8$  hirsutizm olarak tanımlanmaktadır. Katılımcıların hirsutizm bulgusu EK 4’te yer alan mGF skorlaması kullanılarak değerlendirilmiştir.

### 3.3.6. Biyokimyasal Ölçümler

Araştırmaya katılan tüm bireylerden menstruasyon dönemlerinin 2. veya 3. gününe denk gelen günde 8-12 saat açlık sonrası kan örnekleri hemşire tarafından alınmıştır. Alınan kan örneklerinde, açlık insülin, açlık kan glukoz, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol, DHEA-SO<sub>4</sub>, Androstenedion, LH, FSH, estradiol, SHBG, total testosteron, prolaktin, IGF-1 ve TNF- $\alpha$  değerleri analiz edilmiştir. Açlık glukoz ve insülin düzeyleri kullanılarak, insülin direncini belirlemek amacıyla Homeostatik Model Değerlendirme İnsülin Direnci (HOMA-IR) değerleri hesaplanmıştır. HOMA-IR yöntemi, 1985 yılında Mathews ve diğerleri tarafından geliştirilmiştir (256). Aşağıdaki formüle göre hesaplanan HOMA-IR, günümüzde de geçerli ve güvenli olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

$$\text{HOMA-IR} = [\text{açlık glukoz (mg/dL)} \times \text{açlık insülin (uIU/mL)}] / 405$$

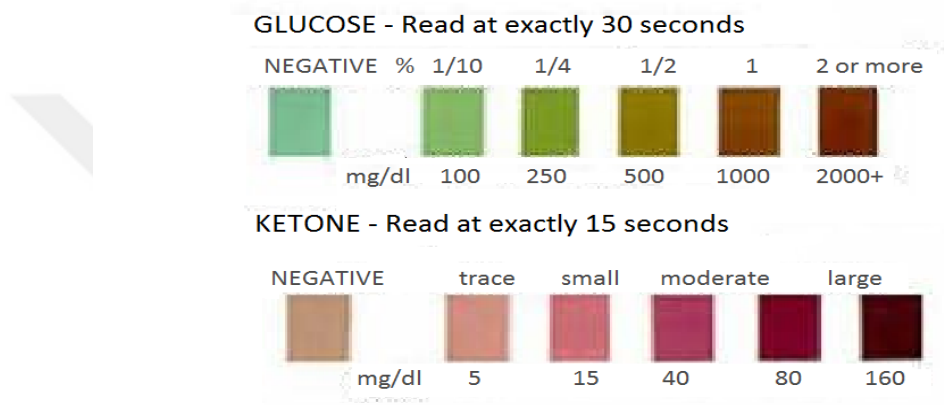
Araştırmada değerlendirilen biyokimyasal parametreler, çalışmanın başında ve sonunda olmak üzere bazal hormon düzeylerinin doğru saptanması amacıyla iki menstruasyon döneminin 2-3. günlerinde değerlendirilmiştir. Biyokimyasal parametrelere ilişkin referans değerler EK 5'te verilmiştir. Kan örneklerindeki biyokimyasal analizler, TÜRKAK TS EN ISO 151189 tarafından AB-0021-TL No'lu akredite edilmiş özel bir tanı ve araştırma laboratuvarında yapılmıştır.

### **3.3.7. Ketojenik Diyet Müdahalesinin Planlanması**

Katılımcılara iki menstruasyon arası (ortalama  $30,92 \pm 4,92$  gün) uygulanmak üzere kişiye özel ketojenik diyet planlanmıştır. Araştırmaya katılan bireylere planlanan ketojenik diyetin enerji içeriği, beslenme ve fiziksel aktivite durumunun değerlendirilmesinin ardından günlük toplam enerji gereksinmesi hesaplanarak oluşturulmuştur. Araştırmaya hafif kilolu veya obez bireylerin dahil edilmesi nedeniyle, katılımcıların ideal vücut ağırlığına ulaşmaları için günlük toplam enerji gereksinmesinden 500 kalori azaltılmıştır. Castellana ve diğerleri tarafından yapılan bir araştırmada önerildiği gibi ketojenik diyetin makro besin ögesi içeriğinde karbonhidratlar  $<20$  g/gün ve protein ise  $0,8-1,2$  g/kg/gün olarak hesaplanmıştır (169). Bireylerin, karbonhidrat ve protein ihtiyaçlarına göre toplam enerjinin kalanı yağlardan olacak şekilde hesaplanmıştır. Günlük yağ tüketimi, tipik düşük kalorili ketojenik diyetlerde de olduğu gibi  $>30-40$  g/gündür (169). EK 6'da planlanan bir ketojenik diyet menü örneği verilmektedir.

Araştırmada, katılımcıların idrar keton düzeyi Keto-Diastix (Bayer) ile KD müdahalesi öncesi ve müdahale sürecinde yapılan takip görüşmelerinde ölçülmüştür. Keto-Diastix, idrar da hem glukoz hem de keton düzeyini çubukların üzerindeki renk skalasına göre ölçmektedir. Şekil 3.1'de renk değişimine göre glukoz ve keton düzeyi verilmiştir. İdrar glukoz ve keton tayini için katılımcılar, idrar kabı içerisine bir miktar idrar yapmıştır. Daha sonra araştırmacı tarafından, ölçüm çubukları idrar kabı

içerisinde 15 saniye (s) bekletilerek keton; 30 s bekletilerek glukoz düzeyi belirlenmiştir. Müdahale öncesi tüm katılımcıların idrar keton düzeyi negatif; müdahale süresince ise pozitif bulunmuştur. İdrar glukoz düzeyi, kontrolsüz glisemi durumunda diyabetik bireylerde yükselmektedir. Diyabet hastalığı araştırmaya katılım için dışlama kriterlerinden biri olduğu için KD müdahalesi öncesi ve süresince idrar glukoz düzeyinde renk değişimi görülmemiştir.



Şekil 3.2. Renk Değişimine Göre İdrar Glukoz ve Keton Düzeyinin Tayini

### 3.4. Verilerin Değerlendirilmesi

Bireylerin günlük olarak aldığı enerji ve besin öğeleri BeBİS 8.2 tam versiyon programı kullanılarak analiz edilmiştir (257). Antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametrelerden elde edilen verilerin istatistiksel analizi için IBM Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS) 22.0 programı kullanılmıştır (258). Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra normal dağılım gösteren niceliksel verilerin öncesi ve sonrası karşılaştırmalarında Paired Sample t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin öncesi ve sonrası

karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen parametreler arasındaki ilişkinlerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon testi kullanılmıştır. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Bireylerin Sosyodemografik Özellikleri

Araştırmaya katılan bireylerin sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı Tablo 4.1’de verilmiştir. Araştırmadaki bireylerin yaşları 18 ile 44 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması  $29,77 \pm 7,54$ ’tür. Kadınların %15,4’ü evliyken, %84,6’sı bekarıdır. Ayrıca, eğitim düzeylerine bakıldığında %7,7’si lise, %76,9’u lisans ve %15,4’ü ise yüksek lisans mezunudur.

**Tablo 4.1.** Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılım, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

<b>Yaş (yıl) (n=13)</b>	$\bar{x} \pm SS$	29,77±7,54
	n	%
<b>Medeni Hal (n=13)</b>		
Evli	2	15,4
Bekar	11	84,6
<b>Eğitim Düzeyi (n=13)</b>		
Lise	1	7,7
Lisans	10	76,9
Yüksek Lisans	2	15,4

## 4.2. Bireylerin Sağlık Durumuna İlişkin Bazı Özellikleri

Araştırmaya katılan bireylerin sağlık durumuna ilişkin bazı özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmektedir. Araştırmaya katılan bireylerin %38,5'inde PKOS dışı hastalık tanısı bulunmaktayken, %61,5'ine herhangi bir farklı tanı konmamıştır. Katılımcılardan PKOS dışında herhangi bir hastalığı bulunan bireylerin %40'ına ülser gastrit ve migren, %20'sine İBS, vertigo, hiperlipidemi ve fibromiyalji tanısı konmuştur. Katılımcıların düzenli kullandığı bir ilaç bulunmamaktadır. Araştırmaya katılan bireylerin %23,1'inin sindirim siteminde belirti görülmezken, %76,9'unda kabızlık, ishal ya da gaz gibi belirtiler görülmemektedir. Sindirim siteminde belirti görülen 3 kişinin %33,3'ünde ishal ve %100'ünde gaz görülmektedir.

## 4.3. Bireylerin Geçmiş Gebelik Durumuna İlişkin Özellikleri

Araştırmaya katılan bireylerin geçmiş gebelik durumuna ilişkin özellikleri Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'te gösterilmektedir. Buna göre, araştırmadaki bireylerin %23,1'inde geçmiş gebelik görülürken, %76,9'unda görülmemektedir. Ayrıca, %7,7'sinde istemsiz gebelik ve %23,1'inde istemli gebelik görülmektedir. Araştırmaya katılan bireylerin %23,1'inde canlı doğum yapmıştır. Çalışmaya katılan kadınlar içerisinde gebelik geçmişi olan bireylerin %66,7'si gebelikte sağlık sorunu yaşarken, %33,3'ü yaşamamaktadır. Gebelik süresince yaşanan sağlık sorunları sırasıyla %33,3'ünde hiperemezis, %33,3'ünde kabızlık ve %33,3'ünde koku hassasiyeti görülmektedir (Tablo 4.3).

**Tablo 4.2.** Katılımcıların Sağlık Durumuna İlişkin Bilgilerin Dağılımı

	n	%
<b>PKOS Dışı Hastalık Durumu (n=13)</b>		
Yok	8	62
Var	5	39
<b>Hastalık Tanısı (n=5)*</b>		
Ülser- gastrit	2	40
İrritable bağırsak sendromu (İBS)	1	20
Vertigo	1	20
Hiperlipidemi	1	20
Fibromiyalji	1	20
Migren	2	40
<b>İlaç Kullanımı (n=13)</b>		
Hayır	13	100
Evet	-	-
<b>Sindirim Sistemi Belirtisi (n=13)</b>		
Hayır	10	77
Evet	3	23
<b>Sindirim Sisteminde Görülen Belirti (n=3)*</b>		
Kabızlık	-	-
İshal	1	33
Gaz	3	100

\*Çoklu veri analizi

**Tablo 4.3.** Geçmiş Gebelik Sürecine İlişkin Bilgilerin Dağılım, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

<b>Geçmiş Gebelik Sürecine İlişkin Bilgiler</b>	<b><math>\bar{X} \pm SS</math> (medyan)</b>	
<b>İstemsiz gebelik sayısı (n=1)</b>	1±0 (1)	
<b>İstemli gebelik sayısı (n=3)</b>	2±1 (2)	
<b>İstemli canlı doğum sayısı (n=3)</b>	2±1 (2)	
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Gebelik (n=13)</b>		
<b>Evet</b>	3	23,1
<b>Hayır</b>	10	76,9
<b>İstemsiz gebelik (n=13)</b>		
<b>Evet</b>	1	7,7
<b>Hayır</b>	12	92,3
<b>İstemli gebelik (n=13)</b>		
<b>Evet</b>	3	23,1
<b>Hayır</b>	10	76,9
<b>Canlı doğum (n=13)</b>		
<b>Evet</b>	3	23,1
<b>Hayır</b>	10	76,9
<b>Gebelik İçin Tedavi Görme Durumu (n=13)</b>		
<b>Evet</b>	-	-
<b>Hayır</b>	13	100
<b>Gebelikte Sağlık Sorunu Yaşama Durumu (n=3)*</b>		
<b>Evet</b>	2	66,7
<b>Hayır</b>	1	33,3
<b>Gebelik Süresince Yaşanılan Sağlık Sorunları (n=3)*</b>		
<b>Hiperemezis</b>	1	33,3
<b>Kabızlık</b>	1	33,3
<b>Koku hassasiyeti</b>	1	33,3

\*Çoklu veri analizi

Katılımcıların canlı doğumla sonuçlanan geçmiş gebeliğe ilişkin gebelik öncesi-sonrası kilo, toplam kilo, gebelik süresi, bebek doğum ağırlığı, emzirme süresi ve menstruasyon başlama süresi parametrelerinin ortalama, standart sapma ve medyan değerleri Tablo 4.4'te görüldüğü gibidir. Geçmiş gebelik öyküsü bulunan bireylerin

hepsi tekil gebelik geçmişi olduğunu bildirmektedir. Katılımcıların ilk doğumlarının %66,7'si normal spontan doğumla gerçekleştiği görülmektedir.

**Tablo 4.4.** Canlı Doğumla Sonuçlanan Gebeliğe İlişkin Bilgilerin Dağılım, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

Canlı Doğumla Sonuçlanan Gebeliğe İlişkin Bilgiler	1.Gebelik (n=3)		2.Gebelik (n=2)		3.Gebelik (n=1)	
	$\bar{x}\pm SS$ (medyan)		$\bar{x}\pm SS$ (medyan)		$\bar{x}\pm SS$ (medyan)	
<b>Gebelik Öncesi</b>						
Vücut Ağırlığı (kg)	53,67±5,69 (52)		72±5,66 (72)		77±0 (77)	
<b>Gebelik Sonrası</b>						
Vücut Ağırlığı (kg)	68,33±17,24 (65)		73±12,73 (73)		70±0 (70)	
<b>Gebelikte Toplam</b>						
Ağırlık Kazanımı (kg)	15±11,14 (13)		1±7,07 (1)		-7±0 (-7)	
<b>Gebelik Süresi (hafta)</b>	40±2 (40)		40,5±0,71 (40,5)		40±0 (40)	
<b>Bebek Doğum Ağırlığı (g)</b>	3098,33±348,94 (2925)		3690±127,28 (3690)		2950±0 (2950)	
<b>Emzirme Süresi (ay)</b>	20,33±6,35 (24)		20±5,66 (20)		24±0 (24)	
<b>Gebelik Sonrası</b>						
Menstruasyon Başlama Süresi (ay)	8±4,58 (9)		7,5±2,12 (7,5)		8±0 (8)	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Gebelik (n=3)</b>						
Tekil	3	100	2	100	1	100
<b>Doğum Şekli (n=3)</b>						
Normal Doğum	2	66,7	2	100	1	100
Sezaryen	1	33,3	-	-	-	-

#### 4.4. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeyine İlişkin Bilgileri

Katılımcıların, fiziksel aktivite düzeylerine ilişkin bilgilerin dağılımı Tablo 4.5'te verilmektedir.

**Tablo 4.5.** Fiziksel Aktivite Düzeyine İlişkin Bilgilerin Dağılım, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	n	%
<b>Fiziksel Aktivite (n=13)</b>		
Evet	3	23,1
Hayır	10	76,9
<b>Fiziksel Aktivite Türü (n=3)*</b>		
Yürüyüş	2	66,7
Fitness	1	33,3
Yoga	1	33,3
Pilates	1	33,3
<b>Egzersiz Sıklığı (n=3)*</b>		
Haftada 3-5 kez	1	33,3
Her gün	2	66,7
<b>Egzersiz Süresi (n=3)</b>		
	$\bar{x} \pm SS$ (medyan)	460±191,12 (555)
<b>Adım Sayısı (n=13)</b>		
	$\bar{x} \pm SS$ (medyan)	5465,77±1590,53 (5056)

\*Çoklu cevap analizi

Kadınların %23,1'i fiziksel aktivite yaparken, %76,9'u yapmamaktadır. Fiziksel aktivite yapan 3 kişinin %66,7'si yürüyüş yaparken, %33,3'ü fitness, yoga ve pilates yapmaktadır. %33,3'ü haftada 3-5 gün egzersiz yaparken, %66,7'si her gün yapmaktadır. Düzenli egzersiz yapan bireylerin haftalık egzersiz süresi ortalama 460±191.12'dir. İlave olarak, araştırmaya katılan bireylerin ortalama günlük adım sayıları 5465,77±1590,53'tür.

#### 4.5. Bireylerin Beslenme Durumuna İlişkin Bilgileri

Araştırmaya katılan bireylerin beslenme durumuna ilişkin bilgileri Tablo 4.6, Tablo 4.7, Tablo 4.8 ve Tablo 4.9’da gösterilmektedir. Tablo 4.6’da belirtildiği gibi katılımcıların besin takviyesi kullanım durumlarına göre dağılımı incelendiğinde %46,2’sinin besin takviyesi kullandığı ve %53,8’inin herhangi bir besin takviyesi kullanmadığı görülmektedir. Ayrıca, besin takviyesi kullanan 7 kişinin %33,3’ü magnezyum, omega 3, kollajen, D vitamini ve %16,7’si beta-glukan kullanmaktadır.

**Tablo 4.6.** Katılımcıların Besin Takviyesi Kullanım Durumuna Göre Dağılımı

	n	%
<b>Besin Takviyesi (n=13)</b>		
Hayır	7	53,8
Evet	6	46,2
<b>Besin Takviyesi Çeşidi (n=6)*</b>		
Magnezyum	2	33,3
Omega 3	2	33,3
Kollajen	2	33,3
D vitamini	2	33,3
Beta-glukan	1	16,7

\*Çoklu cevap analizi

Katılımcıların var olan besin alerji ve intoleransı durumuna ilişkin bilgilerin dağılımı Tablo 4.7’de gösterilmektedir.

**Tablo 4.7.** Katılımcıların Besin Alerji ve İntolerans Varlığına İlişkin Bilgilerin Dağılımı

	n	%
<b>Besin Alerjisi (n=13)</b>		
Yok	12	92,3
Var	1	7,7
<b>Besin İntoleransı (n=13)</b>		
Yok	12	92,3
Var	1	7,7

Katılımcıların %7,7'sinde besin alerjisi ve intoleransı olduğu görülmektedir.

Araştırmaya katılan bireylerin içecek tüketim sıklık ve miktarlarına ilişkin bilgilerin dağılımı Tablo 4.8'de verilmektedir.

Katılımcıların günlük su tüketimi ortalama  $1607,69 \pm 941,15$  ml'dir. Katılımcıların %76,9'u her gün çay tükettiğini belirtmiş ve günlük ortalama çay tüketimi  $392,31 \pm 295,7$  ml'dir. Katılımcıların %76,9'u meyve suyu tüketmemektedir. İlave olarak, araştırmaya katılan bireylerin %23,1'i haftada 1-2 kez alkol tüketmektedir. Tüm katılımcıların haftalık alkol tüketim ortalaması ise  $0,83 \pm 1,19$  ölçüdür. Bireylerin %76,9'u her gün kahve tüketmekte olup, ortalama kahve tüketimi  $2,23 \pm 1,24$  bardaktır.

Tablo 4.8. İçecek Tüketimine İlişkin Bilgilerin Dağılımı

İçecek tüketim sıklıkları	Her gün		Haftada 5-6 kez		Haftada 3-4 kez		Haftada 1-2 kez		15 günde 1 kez		Ayda 1 kez		Hiç	Miktarı	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
<b>Su</b>	13	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1607,69±941,15 (1500)	
<b>Çay</b>	10	76,9	-	-	1	7,7	1	7,7	-	-	-	1	7,7	392,31±295,7 (400)	
<b>Bitki Çayı</b>	3	23,1	-	-	4	30,8	1	7,7	1	7,7	1	7,7	23,1	261,54±229,27 (300)	
<b>Meyve Çayı</b>	1	7,7	-	-	-	-	-	-	1	7,7	1	7,7	10	61,54±119,29 (0)	
<b>Maden Suyu</b>	1	7,7	1	7,7	1	7,7	1	7,7	2	15,4	3	23,1	4	30,8	138,46±96,08 (200)
<b>Ayran</b>	2	15,4	-	-	2	15,4	6	46,2	1	7,7	-	-	2	15,4	184,62±98,71 (200)
<b>Meyve suyu</b>	-	-	1	7,7	1	7,7	1	7,7	1	7,7	-	-	10	76,9	46,15±87,71 (0)
<b>Gazlı İçecekler</b>	-	-	1	7,7	3	23,1	3	23,1	3	23,1	-	-	6	46,2	157,69±158,44 (200)
<b>Alkol</b>	-	-	-	-	-	-	3	23,1	2	15,4	1	7,7	7	53,8	0,83±1,19 (0)
<b>Kahve</b>	10	76,9	1	7,7	1	7,7	-	-	-	-	1	7,7	-	-	2,23±1,24 (3)
<b>Süt</b>	1	7,7	-	-	2	15,4	1	7,7	2	15,4	-	-	7	53,8	84,62±106,82 (0)
<b>Kefir</b>	-	-	-	-	-	-	1	7,7	1	7,7	-	-	11	84,6	92,31±278,27 (0)

Katılımcıların geçmiş diyet uygulama durumuna ilişkin bilgilerin dağılımı Tablo 4.9'da belirtilmektedir.

**Tablo 4.9.** Katılımcıların Geçmiş Diyet Uygulama Durumuna İlişkin Bilgilerin Dağılım, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	n	%
<b>Diyet Uygulama Durumu (n=13)</b>		
Hayır	3	23,1
Evet	10	76,9
<b>Kim tarafından diyet yapıldığı (n=10)*</b>		
Diyetisyen	7	70,0
Kendi Kendine Diyet Uygulaması	3	30,0
<b>Diyet türü (n=10)*</b>		
Akdeniz	7	70,0
FODMAP	1	10,0
Düşük kalori	5	50,0
IF diyeti	1	10,0
Akupunktur	2	20,0
<b>Geçmiş Diyet Deneyimi</b>		<b><math>\bar{x} \pm SS</math></b>
<b>İlk Diyet (n=10)</b>		
Diyet süresi (ay)		9,8±5,98
Başlangıç vücut ağırlığı (kg)		79,5±13,31
Bitiş vücut ağırlığı (kg)		65,4±8,46
Ağırlık kaybı		14,1±7,62
<b>İkinci Diyet (n=3)</b>		
Diyet süresi (ay)		3,25±2,63
Başlangıç vücut ağırlığı (kg)		79±22,52
Bitiş vücut ağırlığı (kg)		74±25,06
Ağırlık kaybı		5±3,61

\*Çoklu veri analizi

Katılımcıların diyet yapma durumu, diyet türü, diyet süresi başlangıç kilosu, bitiş kilosu ve kilo kaybı değerlerine ilişkin bilgiler Tablo 4.9’da görüldüğü gibidir. Araştırmaya katılan bireylerin %76,9’u diyet uygularken, %23,1’i uygulamamaktadır. Geçmiş diyet deneyimi olan kişilerin %30’u kendi kendine diyet yaparken, %70’i diyetisyen kontrolünde diyet uyguladığını bildirmiştir. Daha önce uygulanan diyet türleri sorgulandığında, diyet yapan katılımcıların %70’i akdeniz diyeti, %50’si düşük kalori diyeti, %20’si akupunktur, %10’ı FODMAP ve IF diyeti uygulamaktadır.

#### 4.6. Bireylerde Ketojenik Diyet Müdahalesi Sırasında Görülen Yan Etkiler

Ketojenik diyet müdahalesi sırasında görülen yan etkilerin dağılımı Tablo 4.10’da belirtilmektedir.

**Tablo 4.10.** Ketojenik Diyet Müdahalesi Sırasında Görülen Yan Etkilerin Dağılımı

<b>Yan Etki (n=13)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Ağız kokusu</b>		
Var	7	53,8
Yok	6	46,2
<b>Baş ağrısı</b>		
Var	10	76,9
Yok	3	23,1
<b>İshal</b>		
Var	1	7,7
Yok	12	92,3
<b>Kabızlık</b>		
Var	7	53,8
Yok	6	46,2

**Tablo 4.10.** Ketojenik Diyet Müdahalesi Sırasında Görülen Yan Etkilerin Dağılımı (Devamı)

<b>Yan Etki (n=13)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Kramp</b>		
Var	2	15,4
Yok	11	84,6
<b>Hipoglisemi</b>		
Var	4	30,8
Yok	9	69,2
<b>Laterji</b>		
Var	6	46,2
Yok	7	53,8

Ketojenik diyet müdahalesi süresince en çok görülen yan etki baş ağrısı (%76,9) ve en az ise ishal (%92,3) görülmüştür.

#### **4.7. Bireylerin Polikistik Over Sendromuyla İlişkili Özellikleri**

Araştırmaya katılan bireylerin PKOS'la ilişkili bazı özellikleri Tablo 4.11, Tablo 4.12 ve Tablo 4.13'te verilmektedir. Katılımcıların PKOS klinik bulgularına göre dağılımına bakıldığında çalışmaya katılan bireylerin mFG hirsutizm skoru ortalama  $15,46 \pm 7,72$  ve medyan 15'tir. Katılımcıların PKOS'la ilişkili bulguların dağılımına göre %84,6'sında hirsutizm, %61,5'inde saç dökülmesi, %46,2'sinde ciltte yağlanma ve %38,5'inde akne şikayeti bulunmaktadır.

**Tablo 4.11.** Katılımcıların Polikistik Over Sendromu Klinik Bulgularına Göre Dağılımı

<b>Hirsutizm Skoru* (n=13)</b>	<b><math>\bar{x}\pm SS</math> (Medyan)</b>	<b>15,46<math>\pm</math>7,72 (15)</b>
<b>Klinik Bulgu (n=13)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Hirsutizm</b>		
Var	11	84,6
Yok	2	15,4
<b>Akne</b>		
Var	5	38,5
Yok	8	61,5
<b>Cilt Yağlanma</b>		
Var	6	46,2
Yok	7	53,8
<b>Saç Dökülmesi</b>		
Var	8	61,5
Yok	5	38,5

\*mFG hirsutizm skoru  $\geq 8$  ise var

Tablo 4.12’de katılımcıların çeşitli menstrual siklus özelliklerine göre dağılımı verilmiştir. Buna göre, araştırmadaki kadınların %76,9’unun menstrual siklus süresi 25-35 gün arasındayken, %15,4’ünün 35 gün üzerindedir. Menstrual siklus süresi sorulduğunda ise, %7,7’sinin menstrual kanama süresi 3 gün altındayken, %76,9’unun 3-6 gün arasında ve %15,4’ünün 7-10 gün arasındadır.

**Tablo 4.12.** Katılımcıların Menstrual Siklus Özelliklerine Göre Dağılımı

<b>Menstrual Siklus Özellikleri (n=13)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Menstrual Siklus Süresi</b>		
<b>&lt;25 gün</b>	1	7,7
<b>25-35 gün</b>	10	76,9
<b>&gt;35 gün</b>	2	15,4
<b>Menstrual Kanama Süresi</b>		
<b>&lt;3 gün</b>	1	7,7
<b>3-6 gün</b>	10	76,9
<b>7-10 gün</b>	2	15,4

Ketojenik diyet müdahalesi öncesindeki son menstrual siklus süresi ile ketojenik diyet müdahale sırasındaki siklus süresine ilişkin ortalama ve standart sapmaya değerleri Tablo 4.13'te verilmektedir.

**Tablo 4.13.** Ketojenik Diyet Müdahalesi Öncesindeki Son Menstrual Siklus Süresi ile Ketojenik Diyet Müdahale Sırasındaki Siklus Süresine İlişkin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

<b>Menstrual Siklus Süresi (gün) (n=13)</b>	<b>Min-Max</b>	<b><math>\bar{x} \pm SS</math></b>
<b>Müdahale Öncesindeki Son Siklus</b>	22-66	36,54±13,28
<b>Müdahale Süresindeki Siklus</b>	23-40	30,92±4,92
<b>P</b>		<b>0,129</b>

Paired Samples t Test  $p < 0,05$

Katılımcıların, ketojenik diyet müdahalesi öncesi son siklus süresi değerleri 22 ile 66 gün arasında değişmekte olup, ortalaması 35,54±13,28 gündür. Ketojenik diyet müdahale süresinde ise siklus süresi 23 ile 40 gün arasında değişmekte olup, ortalaması 30,92±4,92 gündür. Müdahale yapılmadan önceki siklus süresine göre,

ketojenik diyet müdahalesi süresinde siklus süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

#### **4.8. Bireylerin Ketojenik Diyet Öncesi ve Sonrasında Enerji, Makro ve Mikro Besin Ögesi Alım Düzeyleri**

Araştırmaya katılan bireylerin ketojenik diyet öncesi ve sonrasında enerji ve besin ögesi alım düzeylerine bilgiler Tablo 4.14, Tablo 4.15 ve Tablo 4.16'da gösterilmektedir. Tablo 4.14'te verilen bireylerin ketojenik diyet öncesi ve sonrası enerji ve makro besin ögelerine ilişkin değişimlerin ortalama ve standart sapma değerlerine göre araştırmaya katılan bireyler KD müdahalesi öncesine göre enerji (kcal), protein (g), protein (g/kg), yağ (g), doymuş yağ asidi (g), tekli doymamış yağ asidi (g), çoklu doymamış yağ asidi (g), omega-6 (g), omega-3 (g), omega-6/omega-3 ve kolesterol tüketim ortalamalarında müdahale sonrasında görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Ketojenik diyet öncesi karbonhidrat (g), fruktoz (g) ve glisemik indeks ortalamasına göre diyet sonrasında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

Araştırma öncesi, diyetin makro besin ögesi dağılımına bakıldığında enerjinin ortalama  $\%37,31\pm6,52$ 'si karbonhidrat,  $\%20,64\pm3,67$ 'si protein ve  $\%41,77\pm6,13$ 'ü yağlardan sağlanmaktadır. Araştırma sonrasında ise diyetin sırasıyla karbonhidrat, protein ve yağ oranları  $\%3,62\pm0,77$ ,  $21,46\pm1,85$  ve  $75,08\pm1,85$ 'tir. KD müdahalesi öncesi ve sonrası enerjinin makro besinlerden sağlanan oranları arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

Araştırmada ketojenik diyet öncesine göre ketojenik diyet müdahalesi sonrası enerjinin yağ asidlerinden karşılanan oranına bakıldığında tekli doymamış yağ asidi

(%), çoklu doymamış yağ asidi (%), omega-6 yağ asidi (%) ve omega-3 yağ asidi (%) ortalamalarında görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.14.** Ketojenik Diyet Öncesi ve Sonrası Enerji ile Makro Besin Ögelerine İlişkin Değişimlerin Değerlendirilmesi

Besin Ögesi	KD Öncesi (n=13)	KD Sonrası (n=13)	p
	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$	
<b>Enerji (kcal)</b>	1405,82±294,21	1582,53±165,68	<sup>1</sup> <b>0,043*</b>
<b>Karbonhidrat (g)</b>	129,21±38,32	13,55±3,13	<sup>1</sup> <b>0,000*</b>
<b>Karbonhidrat (%)</b>	37,31±6,52	3,62±0,77	<sup>1</sup> <b>0,000*</b>
<b>Fruktoz (g) (medyan)</b>	7,93±3,89 (6,84)	2,94±1,01 (2,32)	<sup>2</sup> <b>0,005*</b>
<b>Şeker toplam (g)</b>	0,67±1,47	0±0	<sup>1</sup> <b>0,127</b>
<b>Lif (g)</b>	14,7±4,65	11,3±1,85	<sup>1</sup> <b>0,055</b>
<b>Protein (g)</b>	69,65±18,03	82,93±7,33	<sup>1</sup> <b>0,019*</b>
<b>Protein (g/kg)</b>	0,92±0,23	1,18±0,14	<sup>1</sup> <b>0,001*</b>
<b>Protein (%)</b>	20,64±3,67	21,46±1,85	<sup>1</sup> <b>0,546</b>
<b>Bitkisel protein (g)</b>	13,74±6,59	11,77±3,09	<sup>1</sup> <b>0,383</b>
<b>Yağ (g)</b>	65,8±15,88	133,42±16,31	<sup>1</sup> <b>0,000*</b>
<b>Yağ (%)</b>	41,77±6,13	75,08±1,85	<sup>1</sup> <b>0,000*</b>
<b>Doymuş yağ asidi (g)</b>	23,34±5,49	28,69±6,72	<sup>1</sup> <b>0,009*</b>
<b>Doymuş yağ asidi (%)</b>	15±2,27	16,25±2,91	<sup>1</sup> <b>0,146</b>
<b>Tekli doymamış yağ asidi (g)</b>	27,53±8,39	62,27±8,02	<sup>1</sup> <b>0,000*</b>
<b>Tekli doymamış yağ asidi (%)</b>	17,64±3,5	35,41±2,74	<sup>1</sup> <b>0,000*</b>
<b>Çoklu doymamış yağ asidi (g)</b>	10,02±2,74	33,6±6,4	<sup>1</sup> <b>0,000*</b>
<b>Çoklu doymamış yağ asidi (%)</b>	6,51±1,5	19,01±2,23	<sup>1</sup> <b>0,000*</b>
<b>Omega 6 (g)</b>	8,33±2,04	30,33±5,22	<sup>1</sup> <b>0,000*</b>
<b>Omega 6 (%)</b>	5,44±1,27	17,21±2,06	<sup>1</sup> <b>0,000*</b>
<b>Omega 3 (g) (medyan)</b>	1,29±0,75 (0,89)	3,1±1,92 (3,11)	<sup>2</sup> <b>0,006*</b>
<b>Omega 3 (%)</b>	0,82±0,38 (0,7)	1,71±0,85 (1,7)	<sup>2</sup> <b>0,0007*</b>
<b>Omega-6/Omega-3</b>	7,57±2,8	12,16±5,91	<sup>1</sup> <b>0,037*</b>
<b>Kolesterol (mg) (medyan)</b>	305,58±121,02 (256,7)	486,43±150,94 (555,6)	<sup>2</sup> <b>0,019*</b>
<b>Glisemik İndeks</b>	166,22±71,41	2,11±1,19	<sup>1</sup> <b>0,000*</b>

<sup>1</sup>Paired Samples t Test

<sup>2</sup>Wilcoxon Sign Test

\* $p<0.05$

**Tablo 4.15.** Ketojenik Diyet Öncesi ve Sonrası Mikro Besin Ögelerine İlişkin Değişimlerin Değerlendirilmesi

Besin Ögesi	KD Öncesi (n=13)	KD Sonrası (n=13)	p
	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$	
A Vitamini ( $\mu\text{g}$ ) (medyan)	1428,1 $\pm$ 2025,55 (877,5)	1603,3 $\pm$ 652,94 (1301)	<sup>2</sup> 0,173
Karoten (mg) (medyan)	3,3 $\pm$ 1,98 (2,98)	6,49 $\pm$ 3,65 (4,85)	<sup>2</sup> 0,087
B1 Vitamini (mg)	0,72 $\pm$ 0,2	0,78 $\pm$ 0,13	<sup>1</sup> 0,457
B2 Vitamini (mg)	1,27 $\pm$ 0,48	1,51 $\pm$ 0,43	<sup>1</sup> 0,152
B3 Vitamini (mg)	13,79 $\pm$ 6,29	16,87 $\pm$ 4,52	<sup>1</sup> 0,106
B6 Vitamini (mg)	1,12 $\pm$ 0,4	1,25 $\pm$ 0,3	<sup>1</sup> 0,295
B12 Vitamini ( $\mu\text{g}$ ) (medyan)	6,84 $\pm$ 6,9 (5,59)	7,94 $\pm$ 3,59 (9,9)	<sup>2</sup> 0,087
C Vitamini (mg)	92,89 $\pm$ 42,36	121,15 $\pm$ 48,97	<sup>1</sup> 0,192
D Vitamini ( $\mu\text{g}$ ) (medyan)	2,4 $\pm$ 1,25 (2,37)	3,75 $\pm$ 3,04 (3,1)	<sup>2</sup> 0,116
E Vitamini (mg) (medyan)	10,85 $\pm$ 3,67 (11,39)	35,3 $\pm$ 5,25 (34,8)	<sup>2</sup> 0,001*
Folat ( $\mu\text{g}$ ) (medyan)	247,6 $\pm$ 110,23 (210,4)	382,23 $\pm$ 84,68 (358,4)	<sup>2</sup> 0,005*
Sodyum (mg)	3136,28 $\pm$ 631,6	3682,23 $\pm$ 768,04	<sup>1</sup> 0,053
Potasyum (mg)	2097,18 $\pm$ 627,71	2135,13 $\pm$ 215,61	<sup>1</sup> 0,847
Kalsiyum (mg)	660,27 $\pm$ 163,3	881,89 $\pm$ 229,95	<sup>1</sup> 0,025*
Magnezyum (mg) (medyan)	217,51 $\pm$ 72,81 (190,64)	238,52 $\pm$ 65,45 (200,2)	<sup>2</sup> 0,507
Fosfor (mg)	1050,95 $\pm$ 249,24	1216,8 $\pm$ 167,17	<sup>1</sup> 0,047*
Demir (mg)	8,78 $\pm$ 2,07	12,08 $\pm$ 3,41	<sup>1</sup> 0,012*
Selenyum ( $\mu\text{g}$ ) (medyan)	4,23 $\pm$ 8,44 (0)	0 $\pm$ 0	<sup>2</sup> 0,027*
Çinko (mg) (medyan)	8,95 $\pm$ 1,8 (9,11)	11,81 $\pm$ 4,52 (13,5)	<sup>2</sup> 0,055

<sup>1</sup>Paired Samples t Test

<sup>2</sup>Wilcoxon Sign Test

\*p<0.05

Araştırmaya katılan bireylerin ketojenik diyet müdahalesi öncesine göre folat, E vitamini, kalsiyum, fosfor, demir tüketimi ortalamasına göre, müdahale sonrasında tüketimlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Mikro besin ögelerinden selenyum ( $\mu\text{g}$ ) için ketojenik diyet öncesine göre sonrasında tüketim ortalamasında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Ketojenik diyet öncesine göre diyet sonrasında diğer besin tüketim kayıtlarında anlamlı bir değişim görülmemektedir (p>0,05).

**Tablo 4.16.** Türkiye’ye Özgü Beslenme Rehberine Göre Ketojenik Diyet Öncesi ve Sonrası Mikro ve Bazı Besin Öğelerinin Yeterli Alım Düzeyini Karşılama Oranı

Besin Ögesi	KD Öncesi (n=13)	KD Sonrası (n=13)	p
	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	
<b>A Vitamini (µg)</b> ( <i>medyan</i> )	219,71±311,62 (135)	246,66±100,45 (200,2)	<sup>2</sup> <b>0,173</b>
<b>B1 Vitamini (mg)</b>	65,25±18,02	70,49±12,04	<sup>1</sup> <b>0,457</b>
<b>B2 Vitamini (mg)</b>	115,45±43,37	137,41±39,07	<sup>1</sup> <b>0,152</b>
<b>B3 Vitamini (mg)</b>	205,84±93,84	251,82±67,43	<sup>1</sup> <b>0,106</b>
<b>B6 Vitamini (mg)</b>	85,92±30,68	96,51±23,26	<sup>1</sup> <b>0,295</b>
<b>B12 Vitamini (µg)</b> ( <i>medyan</i> )	56,99±57,54 (46,6)	198,42±89,66 (246,3)	<sup>2</sup> <b>0,007*</b>
<b>C Vitamini (mg)</b>	97,78±44,59	127,52±51,55	<sup>1</sup> <b>0,192</b>
<b>D Vitamini (µg)</b> ( <i>medyan</i> )	15,98±8,31 (15,8)	25,03±20,24 (20,7)	<sup>2</sup> <b>0,116</b>
<b>E Vitamini (mg)</b> ( <i>medyan</i> )	98,62±33,32 (103,6)	320,95±47,72 (316,3)	<sup>2</sup> <b>0,001*</b>
<b>Folat (µg)</b> ( <i>medyan</i> )	75,03±33,4 (63,8)	115,83±25,66 (108,6)	<sup>2</sup> <b>0,005*</b>
<b>Sodyum (mg)</b>	209,08±42,11	245,48±51,2	<sup>1</sup> <b>0,053</b>
<b>Potasyum (mg)</b>	44,62±13,36	45,43±4,59	<sup>1</sup> <b>0,847</b>
<b>Kalsiyum (mg)</b>	66,03±16,33	88,19±23	<sup>1</sup> <b>0,025*</b>
<b>Magnezyum (mg)</b> ( <i>medyan</i> )	72,5±24,27 (63,6)	79,5±21,82 (66,7)	<sup>2</sup> <b>0,507</b>
<b>Fosfor (mg)</b>	191,08±45,32	221,24±30,39	<sup>1</sup> <b>0,047*</b>
<b>Demir (mg)</b>	54,89±12,93	75,53±21,33	<sup>1</sup> <b>0,012*</b>
<b>Selenyum (µg)</b> ( <i>medyan</i> )	6,04±12,06 (0)	0±0 (0)	<sup>2</sup> <b>0,027*</b>
<b>Çinko (mg)</b> ( <i>medyan</i> )	81,32±16,34 (82,8)	107,35±41,1 (122,5)	<sup>2</sup> <b>0,055</b>
<b>Bitkisel protein (g)</b>	19,79±8,67	14,13±3,48	<sup>1</sup> <b>0,073</b>
<b>Lif (g)</b>	58,79±18,6	45,19±7,4	<sup>1</sup> <b>0,055</b>
<b>Kolesterol (mg)</b> ( <i>medyan</i> )	101,86±40,34 (85,6)	162,14±50,31 (185,2)	<sup>2</sup> <b>0,019*</b>

<sup>1</sup>Paired Samples t Test

<sup>2</sup>Wilcoxon Sign Test

\*p<0.05

Araştırmaya katılan bireylerin ketojenik diyet öncesi ve sonrasında tüketilen bazı besin öğeleri ve mikro besinlerin TÜBER’e göre yeterli alım düzeyini karşılama oranlarına bakıldığında, ketojenik diyet müdahalesi sonrasında B12 vitamini, E vitamini, folat, kalsiyum, fosfor, demir ve kolesterol yeterli alım düzeyini karşılama oranında görülen artış ve selenyum yeterli alım düzeyini karşılama oranında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

#### 4.9. Bireylerin Ketojenik Diyet Öncesi ve Sonrası Antropometrik Ölçümlerinin Değişimi

Katılımcıların ketojenik diyet öncesine göre diyet sonrasında bazı antropometrik ölçümlerinin ortalama±standart sapma değerleri Tablo 4.17’de görülmektedir.

**Tablo 4.17.** Ketojenik Diyet Öncesine Göre Diyet Sonrası Vücut Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Antropometrik Ölçümler	KD Öncesi (n=13)	KD Sonrası (n=13)	P
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	
<b>Boy Uzunluğu (cm)</b>	162,08±6,36		
<b>Vücut Ağırlığı (kg)</b> (medyan)	77,13±14,24 (74,4)	71,83±13,62 (68,1)	<sup>1</sup> 0,001*
<b>Vücut Ağırlığı (%)</b>	-	6,90±2,04	-
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b> (medyan)	29,28±4,78 (27,2)	27,28±4,59 (25,6)	<sup>1</sup> 0,001*
<b>BMH (kkal/gün)</b> (medyan)	1529,08±183,94 (1472)	1456,92±176,69 (1406)	<sup>1</sup> 0,002*
<b>Yağ Oranı (%)</b> (medyan)	35,43±4,66 (33,5)	33,89±4,56 (32,43)	<sup>1</sup> 0,007*
<b>Yağ kütlesi (kg)</b> (medyan)	27,85±9,28 (24,4)	24,85±8,65 (22)	<sup>1</sup> 0,001*
<b>Yağsız Kütle (kg)</b>	49,28±5,57	46,98±5,47	<sup>2</sup> 0,000*
<b>Kas Kütleli (kg)</b>	46,78±5,3	44,58±5,19	<sup>2</sup> 0,000*
<b>Sıvı Kütleli (kg)</b>	35,43±4,02	33,78±3,93	<sup>2</sup> 0,000*
<b>İç Yağlanma Oranı</b> (medyan)	5,77±2,28 (6)	4,77±2,28 (5)	<sup>1</sup> 0,000*
<b>Bölgesel Yağ Analizi</b>			
Sağ Kol Yağ (kg) (medyan)	1,76±0,82 (1,4)	1,5±0,74 (1,3)	<sup>1</sup> 0,002*
Sol Kol Yağ (kg) (medyan)	1,67±0,68 (1,4)	1,44±0,62 (1,2)	<sup>1</sup> 0,001*
Sağ Bacak Yağ (kg) (medyan)	5,64±1,59 (5,1)	5,06±1,42 (4,7)	<sup>1</sup> 0,002*
Sol Bacak Yağ (kg) (medyan)	5,71±1,61 (5,3)	5,12±1,45 (4,7)	<sup>1</sup> 0,001*
Gövde Yağ (kg)	13,08±4,71	11,73±4,56	<sup>2</sup> 0,000*
<b>Bölgesel Kas Analizi</b>			
Sağ Kol Kas (kg)	2,27±0,33	2,12±0,32	<sup>2</sup> 0,001*
Sol Kol Kas (kg)	2,16±0,24	2,03±0,22	<sup>2</sup> 0,002*
Sağ Bacak Kas (kg) (medyan)	7,66±1,02 (7,5)	7,32±1 (7)	<sup>1</sup> 0,010*
Sol Bacak Kas (kg) (medyan)	7,73±0,95 (7,5)	7,41±0,95 (7,1)	<sup>1</sup> 0,012*
Gövde Kas (kg)	26,95±2,89	25,71±2,81	<sup>2</sup> 0,001*

<sup>1</sup>Wilcoxon Sign Test

<sup>2</sup>Paired Samples t Test

\*p<0.05

**Tablo 4.17.** Ketojenik Diyet Öncesine Göre Diyet Sonrası Vücut Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi (Devamı)

Antropometrik Ölçümler	KD Öncesi (n=13)	KD Sonrası (n=13)	p
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	
<b>Faz Açısı (PhA°)**</b>			
<b>H-L</b>	5,57±0,54	5,64±0,5	<b>20,239</b>
<b>RL</b>	5,63±0,49	5,68±0,52	<b>20,559</b>
<b>LL</b>	5,65±0,53	5,75±0,59	<b>20,315</b>
<b>RH</b>	5,88±0,56	6,04±0,49	<b>20,052</b>
<b>LH</b>	5,72±0,63	5,82±0,54	<b>20,278</b>
<b>L-L</b>	5,75±0,46	5,86±0,51	<b>20,289</b>
<b>Çevre ölçümleri</b>			
Bel Çevresi	98,69±9,72	92±9,32	<b>20,000*</b>
Kalça Çevresi	112,23±9,09	107,92±9,86	<b>20,000*</b>
Bel Kalça	0,88±0,05	0,85±0,05	<b>20,021*</b>
Bel/Boy	0,61±0,06	0,57±0,06	<b>20,000*</b>
Üst Orta Kol Çevresi	33,46±2,4	31,54±2,37	<b>20,000*</b>
Göğüs Çevresi	102,31±6,38	98,54±6,78	<b>20,000*</b>
Boyun Çevresi <sub>(medyan)</sub>	34,85±2,3 (35)	33,19±2,34 (33)	<b>10,002*</b>

<sup>1</sup>Wilcoxon Sign Test

<sup>2</sup>Paired Samples t Test

\*p<0.05

\*\*PhA: H-L: Hand to Leg; RL: Right Leg; LL: Left Leg; RH: Right Hand; LH: Left Hand; L-L: Leg to leg

Diyet öncesi vücut ağırlığı (kg), BKİ (kg/m<sup>2</sup>), BMH (kkal), vücut yağ oranı (%), yağ kütlesi (kg), yağsız kütle (kg), kas kütlesi (kg), sıvı kütlesi (kg), iç yağlanma oranı değerlerine göre diyet sonrasında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). İlave olarak, katılımcıların diyet öncesi ve sonrası bölgesel yağ kütlesi değerleri karşılaştırıldığında, diyet öncesi sağ kol (kg), sol kol (kg), sağ bacak (kg), sol bacak (kg) ve gövdedeki (kg) yağ kütlesi kayıplarında meydana gelen diyet sonrası düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Ketojenik diyet müdahalesi sonrası katılımcıların vücut ağırlığı kayıp oranı ortalama %6,90±2,04'tür.

Diyet öncesi faz açısı (°) parametreleri değerlerine göre diyet sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0,05).

Tablo 4.17’de görüldüğü gibi antropometrik ölçümlerden çevre ölçümleri için, ketojenik diyet öncesi bel (cm), kalça (cm), üst orta kol (cm), göğüs (cm) ve boyun çevresi (cm) değerlerine göre diyet sonrasında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). İlave olarak, diyet öncesi bel/kalça ve bel/boy değerlerine göre diyet sonrasında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

#### **4.10. Bireylerin Ketojenik Diyet Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Parametrelerin Değişimi**

Araştırmaya katılan bireylerin ketojenik diyet öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerin dağılım ve ortalama±standart sapma değerlerinin değişimine ilişkin bulgular Tablo 4.18 ve Tablo 4.19’da verilmektedir.

Biyokimyasal parametrelere ilişkin referans değerler EK 5’te verilmiştir. Araştırmaya katılan bireylerin ketojenik diyet müdahalesi öncesinde %46,2’inde HOMA-IR yüksekken, müdahale sonrasında %15,4’tür. İlave olarak, LH/FSH oranı katılımcıların %23,1’inin yüksekken, ketojenik diyet sonrasında %15,4 olduğu görülmektedir. Biyokimyasal değerlendirmede ketojenik diyet müdahalesi öncesi katılımcıların %61,5’inin TNF- $\alpha$  düzeyi normalken, müdahale sonrasında %76,9 olduğu görülmektedir.

**Tablo 4.18.** Ketojenik Diyet Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Parametrelerin Dağılımları

Biyokimyasal Parametre (n=13)		KD Öncesi		KD Sonrası	
		n	%	n	%
Glukoz (mg/dL)	Normal	12	92,3	12	92,3
	Yüksek	1	7,7	1	7,7
İnsülin (mU/L)	Düşük	0	0	1	7,7
	Normal	12	92,3	12	92,3
HOMA-IR (İndeks)	Yüksek	1	7,7	0	0
	Normal	7	53,8	11	84,6
Total Kolesterol (mg/dL)	Yüksek	6	46,2	2	15,4
	Normal	8	61,5	9	69,2
Trigliserit (mg/dL)	Yüksek	5	38,5	4	30,8
	Normal	13	100	13	100
HDL-Kolesterol (mg/dL)	Yüksek	0	0	0	0
	Düşük	12	92,3	13	100
LDL-Kolesterol (mg/dL)	Normal	1	7,7	0	0
	Yüksek	7	53,8	8	61,5
FSH (U/L)	Yüksek	6	46,2	5	38,5
	Düşük	1	7,7	2	15,4
LH (U/L)	Normal	12	92,3	11	84,6
	Yüksek	11	84,6	12	92,3
LH/FSH	Yüksek	2	15,4	1	7,7
	Normal	10	76,9	11	84,6
Prolaktin (µg/L)	Yüksek	3	23,1	2	15,4
	Normal	8	61,5	11	84,6
DHEA-SO4 (µg/dL)	Yüksek	5	38,5	2	15,4
	Normal	6	46,2	6	46,2
Total Testosteron (µg/L)	Yüksek	7	53,8	7	53,8
	Normal	6	46,2	6	46,2
SHBG (nmol/L)	Yüksek	7	53,8	7	53,8
	Düşük	1	7,7	1	7,7
IGF-1 (µg/L)	Normal	12	92,3	12	92,3
	Yüksek	9	69,2	11	84,6
Androstenedion (µg/L)	Yüksek	4	30,8	2	15,4
	Normal	5	38,5	7	53,8
Estradiol (ng/L)	Yüksek	8	61,5	6	46,2
	Normal	13	100	13	100
TNF-α (%)	Yüksek	0	0	0	0
	Düşük	5	38,5	3	23,1
	Normal	8	61,5	10	76,9

Katılımcıların ketojenik diyet müdahalesi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelere ilişkin ortalama±standart sapma değerleri Tablo 4.19'da gösterilmektedir.

**Tablo 4.19.** Ketojenik Diyet Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Parametrelere İlişkin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	KD Öncesi (=13)	KD Sonrası (n=13)	p
	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$	
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	88±9,31	78,54±12,39	<sup>1</sup> <b>0,001*</b>
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	181,54±46	178,38±38,37	<sup>1</sup> <b>0,619</b>
<b>HDL-Kolesterol (mg/dL)</b>	48,62±13,46	40,92±7,95	<sup>1</sup> <b>0,004*</b>
<b>LDL-Kolesterol (mg/dL)</b>	128,85±41,29	128±37,64	<sup>1</sup> <b>0,901</b>
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	93±37,93	94,92±32,8	<sup>1</sup> <b>0,832</b>
<b>İnsülin (mU/L)</b>	12,26±6,28	7,06±4,73	<sup>1</sup> <b>0,001*</b>
<b>HOMA-IR (İndeks)</b>	2,73±1,56	1,43±1,11	<sup>1</sup> <b>0,001*</b>
<b>FSH (U/L)</b>	5,42±1,69	5,82±2,13	<sup>1</sup> <b>0,391</b>
<b>LH (U/L)</b>	8,07±3,81	7,52±2,92	<sup>1</sup> <b>0,612</b>
<b>LH/FSH</b>	1,56±0,6	1,39±0,54	<sup>1</sup> <b>0,158</b>
<b>Prolaktin (µg/L)</b>	24,42±17,19	15,95±7,77	<sup>1</sup> <b>0,021*</b>
<b>DHEA-SO4 (µg/dL)</b>	388,07±125,66	419,63±177,39	<sup>1</sup> <b>0,358</b>
<b>Total testosteron (µg/dL)</b>	0,49±0,18	0,51±0,22	<sup>1</sup> <b>0,559</b>
<b>SHBG (nmol/L)</b>	34,81±15,42	60,58±28,44	<sup>1</sup> <b>0,000*</b>
<b>IGF-1 (µg/L)</b>	196,92±63,71	156,04±59,15	<sup>1</sup> <b>0,001*</b>
<b>Androstenedion (µg/L)</b>	3,95±1,55	3,19±1,72	<sup>1</sup> <b>0,127</b>
<b>Estradiol (E2) (ng/L) (medyan)</b>	56,01±31,79 (48,4)	53,61±21,22 (49,6)	<sup>2</sup> <b>0,972</b>
<b>TNF-α (%) (medyan)</b>	3,02±1,59 (2,7)	4,5±3,07 (2,9)	<sup>2</sup> <b>0,039*</b>

<sup>1</sup>Paired Samples t Test

<sup>2</sup>Wilcoxon Sign Test

\*p<0.05

Tablo 4.19'a göre ketojenik diyet müdahalesi öncesi glukoz, insülin, HOMA-IR, HDL, prolaktin ve IGF-1 değerlerine göre diyet sonrasında görülen düşüş istatistiksel

olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Ketojenik diyet öncesi SHBG ve TNF- $\alpha$  değerlerine göre diyet sonrasında görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). İlave olarak, ketojenik diyet öncesi total kolesterol, LDL, trigliserit, FSH, LH, LH/FSH, DHEA-SO<sub>4</sub>, total testosteron, androstenedion ve estradiol parametreleri değerlerine göre diyet sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

#### **4.11. Bireylerin Ketojenik Diyet Öncesi ve Sonrası Hirsutizm, Biyokimyasal ve Antropometrik Parametreleri Arasındaki İlişkiler**

Araştırmaya katılan bireylerin ketojenik diyet öncesi ve sonrası hirsutizm, biyokimyasal ve antropometrik parametreleri arasındaki ilişkiler Tablo 4.20, Tablo 4.21, Tablo 4.22, Tablo 4.23 ve Tablo 4.24'te belirtilmektedir.

Hirsutizm skoru ile ketojenik diyet müdahalesi öncesi vücut ağırlığı arasında ters yönlü, orta düzeyde (%50,3) ve yağ kütlesi arasında ters yönlü, orta düzeyde (%52,3) bir ilişki bulunmakla birlikte, bu ilişkiler anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Hirsutizm skoru ile diğer ketojenik diyet öncesi antropometrik ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.20.** Hirsutizm Skoru ile Ketojenik Diyet Öncesi Vücut Antropometrik Ölçümlerin Arasındaki İlişki

Antropometrik Ölçümler	Hirsutizm Skoru (n=13)	
	r	p
<sup>1</sup> Vücut ağırlığı (kg)	-0,503	0,079
<sup>1</sup> BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-0,248	0,414
<sup>1</sup> BMH (kkal/gün)	-0,258	0,394
<sup>1</sup> Yağ Oranı (%)	-0,368	0,216
<sup>1</sup> Yağ kütlesi (kg)	-0,523	0,067
<sup>2</sup> Yağsız Kütle (kg)	-0,227	0,456
<sup>2</sup> Kas Kütleli (kg)	-0,224	0,461
<sup>2</sup> Sıvı kütlesi (kg)	-0,212	0,487
<sup>1</sup> İç Yağlanma Oranı	-0,281	0,352
<b>Çevre ölçümleri</b>		
<sup>2</sup> Bel Çevresi (cm)	-0,383	0,196
<sup>2</sup> Kalça Çevresi (cm)	-0,079	0,796
<sup>2</sup> Bel/Kalça	-0,377	0,204
<sup>2</sup> Bel/Boy	-0,254	0,401
<sup>2</sup> Üst Orta Kol Çevresi (cm)	0,152	0,621
<sup>2</sup> Göğüs Çevresi (cm)	-0,353	0,236
<sup>1</sup> Boyun Çevresi (cm)	0,128	0,678

<sup>1</sup>Spearman's rho korelasyon analizi      <sup>2</sup>Pearson korelasyon analizi

Hirsutizm skoru ile KD öncesi biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler Tablo 4.21'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.21.** Hirsutizm Skoru ile Ketojenik Diyet Öncesi Kan Biyokimyasal Verileri Arasındaki İlişki

Biyokimyasal Parametre	Hirsutizm Skoru (n=13)	
	r	p
Glukoz (mg/dL)	0,315	0,294
Total kolesterol (mg/dL)	0,015	0,960
HDL-Kolesterol (mg/dL)	-0,336	0,262
LDL-Kolesterol (mg/dL)	0,124	0,687
Trigliserit (mg/dL)	0,109	0,723
İnsulin (mU/L)	-0,061	0,842
HOMA-IR (İndeks)	0,001	0,996
FSH (U/L)	0,270	0,372
LH (U/L)	0,317	0,292
LH/FSH	0,070	0,819
Prolaktin (µg/L)	0,137	0,656
DHEA-SO4 (µg/dL)	0,179	0,559
Total testosteron (µg/dL)	-0,011	0,971
SHBG (nmol/L)	-0,523	0,067
IGF-1 (µg/L)	0,373	0,209
Androstenedion (µg/L)	0,291	0,335
+Estradiol (E2) (ng/L)	-0,137	0,655
+ TNF-α (%)	0,490	0,089

<sup>1</sup> Pearson korelasyon analizi

<sup>2</sup> Spearman's rho korelasyon analizi

\*p<0,05

Hirsutizm skoru ile ketojenik diyet müdahalesi öncesi SHBG arasında ters yönlü, orta düzeyde (%52,3) bir ilişki bulunmakla birlikte, bu ilişki anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Hirsutizm skoru ile ketojenik diyet öncesi biyokimyasal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 4.22’de ise ketojenik diyet öncesine göre diyet sonrası antropometrik ölçümlerde görülen değişim miktarı ile biyokimyasal parametrelerde görülen değişim miktarlarının korelasyonu verilmektedir.

Ketojenik diyet öncesi vücut ağırlığına göre diyet sonrası vücut ağırlığında görülen değişim miktarı ile insülin (%78,1) ve HOMA-IR (%85,5) düzeyinde görülen değişim arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Benzer şekilde, ketojenik diyet öncesi BKİ’ye göre diyet sonrası BKİ’de görülen değişim miktarı ile insülin (%75) ve HOMA-IR (%83,2) düzeyinde görülen değişim arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p<0,05$ ).

Ketojenik diyet öncesi BMH’ye göre diyet sonrası BMH’de görülen değişim miktarı ile insülin (%64,3) ve HOMA-IR (%71,8) düzeyinde görülen değişim arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Ketojenik diyet öncesi BMH’ye göre diyet sonrası BMH’de görülen değişim miktarı ile FSH düzeyinde görülen değişim arasında ters yönlü, yüksek düzeyde (%74,8) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p:0,003$ ;  $p<0,05$ ).

Ketojenik diyet öncesi yağ oranına göre diyet sonrası yağ oranında görülen değişim miktarı ile FSH düzeyinde görülen değişim arasında pozitif yönlü, orta düzeyde (%58,8) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p:0,035$ ;  $p<0,05$ ).

Ketojenik diyet öncesi yağsız kütle, kas ve sıvı kütesine göre diyet sonrası yağsız kütle ile kas ve sıvı kütesinde görülen değişim miktarı ile FSH düzeyinde görülen

değişim arasında ters yönlü, yüksek düzeyde (%64,8) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p:0,017$ ;  $p<0,05$ ).



**Tablo 4.22.** Ketojenik Diyet Öncesine Göre Diyet Sonrası Antropometrik Ölçümlerde Görülen Değişim Miktarı ile Biyokimyasal Parametrelerde Görülen Değişim Miktarlarının Korelasyonu

Biyokimyasal Parametre	Vücut ağırlığı (kg)	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	BMH (kkal/gün)	Yağ Oranı (%)	Yağ kütlesi (kg)	Yağsız Kütle (kg)	Kas Kütlesi (kg)	Sıvı kütlesi (kg)
Glukoz (mg/dL)	r 0,114	0,195	-0,014	0,245	0,182	-0,044	-0,044	-0,044
Total Kolesterol (mg/dL)	p 0,71	0,523	0,964	0,42	0,553	0,886	0,886	0,886
HDL-Kol (mg/dL)	r -0,072	-0,066	-0,071	0,066	0,137	-0,072	-0,072	-0,072
LDL-Kol (mg/dL)	p 0,816	0,829	0,817	0,831	0,655	0,816	0,816	0,816
Trigliserit (mg/dL)	r -0,191	-0,146	-0,313	0,377	0,449	-0,445	-0,445	-0,445
İnsülin (mU/L)	p 0,531	0,633	0,298	0,204	0,124	0,127	0,127	0,127
HOMA-IR (İndeks)	r -0,143	-0,075	0,06	-0,247	-0,269	0,171	0,171	0,171
FSH (U/L)	p 0,641	0,808	0,845	0,415	0,374	0,577	0,577	0,577
	r -0,146	-0,172	0,06	-0,253	0,005	0,127	0,127	0,127
	p 0,635	0,575	0,845	0,405	0,986	0,68	0,68	0,68
	r 0,781	0,75	0,643	0,005	0,511	0,418	0,418	0,418
	p 0,002*	0,003*	0,018*	0,986	0,074	0,155	0,155	0,155
	r 0,855	0,832	0,718	-0,058	0,454	0,511	0,511	0,511
	p 0,000*	0,000*	0,006*	0,851	0,119	0,074	0,074	0,074
	r -0,568	-0,513	-0,748	0,588	0,246	-0,648	-0,648	-0,648
	p 0,043	0,073	0,003*	0,035*	0,419	0,017*	0,017*	0,017*

Spearman's rho korelasyon testi

\*p<0,05

**Tablo 4.22.** Ketojenik Diyet Öncesine Göre Diyet Sonrası Antropometrik Ölçümlerde Görülen Değişim Miktarı ile Biyokimyasal Parametrelerde Görülen Değişim Miktarlarının Korelasyonu (Devamı)

Biyokimyasal Parametre	Vücut ağırlığı (kg)	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	BMH (kkal/gün)	Yağ Oranı (%)	Yağ kütlesi (kg)	Yağsız Kütle (kg)	Kas Kütlesi (kg)	Sıvı kütlesi (kg)
Estradiol (ng/L)	r	-0,278	-0,44	0,418	0,22	-0,418	-0,418	-0,418
	p	0,358	0,133	0,156	0,471	0,155	0,155	0,155
TNF- $\alpha$ (%)	r	0,184	0,176	-0,198	-0,132	0,256	0,256	0,256
	p	0,547	0,566	0,517	0,668	0,399	0,399	0,399

Spearman's rho korelasyon testi

\*p<0,05

**Tablo 4.22.** Ketojenik Diyet Öncesine Göre Diyet Sonrası Antropometrik Ölçümlerde Görülen Değişim Miktarı ile Biyokimyasal Parametrelerde Görülen Değişim Miktarlarının Korelasyonu (Devamı)

Biyokimyasal Parametre	Vücut ağırlığı (kg)	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	BMH (kcal/gün)	Yağ Oranı (%)	Yağ kütlesi (kg)	Yağsız Kütle (kg)	Kas Kütlesi (kg)	Sıvı kütlesi (kg)
LH (U/L)	r -0,118	-0,168	-0,338	0,415	0,374	-0,293	-0,293	-0,293
	p 0,7	0,584	0,258	0,158	0,208	0,331	0,331	0,331
LH/FSH	r 0,27	0,202	-0,016	0,335	0,357	-0,088	-0,088	-0,088
	p 0,373	0,508	0,957	0,263	0,231	0,775	0,775	0,775
Prolaktin (µg/L)	r 0,066	-0,003	0,148	-0,396	-0,225	0,248	0,248	0,248
	p 0,83	0,993	0,629	0,181	0,459	0,415	0,415	0,415
DHEA-SO4 (µg/dL)	r -0,256	-0,069	-0,308	0,423	0,302	-0,294	-0,294	-0,294
	p 0,399	0,822	0,306	0,15	0,316	0,329	0,329	0,329
Total	r -0,123	0,068	-0,21	0,425	0,292	-0,228	-0,228	-0,228
Testosteron (µg/L)	p 0,689	0,825	0,492	0,148	0,332	0,454	0,454	0,454
SHBG (nmol/L)	r -0,118	-0,243	-0,093	-0,016	0,236	-0,058	-0,058	-0,058
	p 0,7	0,423	0,762	0,957	0,437	0,851	0,851	0,851
IGF-1 (µg/L)	r -0,045	-0,119	0,27	-0,547	-0,322	0,336	0,336	0,336
	p 0,883	0,698	0,373	0,053	0,284	0,262	0,262	0,262
Androstenedion (µg/L)	r -0,077	0,058	-0,192	0,385	0,209	-0,209	-0,209	-0,209
	p 0,802	0,85	0,529	0,194	0,494	0,493	0,493	0,493

Spearman's rho korelasyon testi

\*p<0,05

Tablo 4.23'te ketojenik diyet müdahalesinde vücut ağırlığındaki kayıp oranı ile biyokimyasal parametrelerdeki fark arasındaki ilişkiler gösterilmektedir.

Ketojenik diyet müdahalesinde vücut ağırlığı kaybı oranı (%) ile diyet öncesine göre sonrasında biyokimyasal parametrelerde görülen fark arasında istatistik anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.23.** Ketojenik Diyet Müdahalesinde Vücut Ağırlığındaki Kaybı Oranı ile Biyokimyasal Parametrelerdeki Fark Arasındaki İlişki

Biyokimyasal Parametre	Vücut Ağırlık Kaybı (%)	
	r	p
Glukoz (mg/dL)	-0,323	0,281
Total Kolesterol (mg/dL)	0,176	0,566
HDL-Kolesterol (mg/dL)	0,199	0,516
LDL-Kolesterol (mg/dL)	-0,108	0,724
Trigliserit (mg/dL)	0,287	0,343
İnsülin (mU/L)	-0,426	0,146
HOMA-IR (İndeks)	-0,492	0,088
FSH (U/L)	0,272	0,368
LH (U/L)	0,045	0,883
LH/FSH	-0,061	0,842
Prolaktin (µg/L)	-0,355	0,235
DHEA-SO4 (µg/dL)	0,316	0,293
Total testosteron (µg/L)	0,072	0,816
SHBG (nmol/L)	0,202	0,507
IGF-1 (µg/L)	0,177	0,562
Androstenedion (µg/L)	-0,137	0,655
Estradiol <sup>+</sup> (ng/L)	0,223	0,464
TNF- $\alpha$ <sup>+</sup> (%)	-0,028	0,929

Pearson Korelasyon Analizi

<sup>+</sup>Spearman Rho Korelasyon Analizi

$p<0,05$

Ketojenik diyet öncesine göre diyet sonrası çevre ölçümlerinde görülen değişim miktarı ile biyokimyasal parametrelerde görülen değişim miktarlarının korelasyonu Tablo 4.24'te gösterilmektedir.

**Tablo 4.24.** Diyet Öncesine Göre Diyet Sonrası Çevre Ölçümlerinde Görülen Değişim Miktarı ile Biyokimyasal Parametrelerde Görülen Değişim Miktarları Arasındaki İlişki

<b>Biyokimyasal Parametre</b>		<b>Bel Çevresi (cm)</b>	<b>Kalça Çevresi (cm)</b>	<b>Bel/Kalça</b>	<b>Bel/Boy</b>	<b>Üst Orta Kol Çevresi (cm)</b>	<b>Göğüs Çevresi (cm)</b>	<b>Boyun Çevresi (cm)</b>
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	r	-0,208	0,306	-0,341	-0,206	-0,543	0,304	-0,208
	p	0,496	0,309	0,254	0,5	0,055	0,313	0,494
<b>Total Kolesterol (mg/dL)</b>	r	0,12	-0,061	0,045	0,217	-0,302	0,006	0,183
	p	0,697	0,843	0,884	0,476	0,316	0,985	0,549
<b>HDL-Kol (mg/dL)</b>	r	0,234	-0,421	0,308	0,298	-0,126	-0,112	-0,473
	p	0,441	0,152	0,305	0,323	0,681	0,715	0,103
<b>LDL-Kolesterol (mg/dL)</b>	r	-0,025	-0,006	-0,076	0,136	-0,106	0,086	0,312
	p	0,935	0,986	0,806	0,658	0,729	0,781	0,3
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	r	0,281	-0,317	0,412	0,133	0,394	-0,183	-0,05
	p	0,352	0,291	0,161	0,665	0,183	0,55	0,872
<b>İnsülin (mU/L)</b>	r	-0,083	0,092	-0,115	-0,217	-0,173	0,166	0,294
	p	0,786	0,765	0,708	0,476	0,573	0,588	0,329
<b>HOMA-IR (İndeks)</b>	r	-0,125	0,185	-0,212	-0,291	-0,183	0,235	0,316
	p	0,683	0,545	0,487	0,334	0,55	0,44	0,292

Spearman's rho korelasyon testi

\*p<0,05

**Tablo 4.24.** Diyet Öncesine Göre Diyet Sonrası Çevre Ölçümlerde Görülen Değişim Miktarı ile Biyokimyasal Parametrelerde Görülen Değişim Miktarları Arasındaki İlişki (Devamı)

<b>Biyokimyasal Parametre</b>		<b>Bel Çevresi (cm)</b>	<b>Kalça Çevresi (cm)</b>	<b>Bel/Kalça</b>	<b>Bel/Boy</b>	<b>Üst Orta Kol Çevresi (cm)</b>	<b>Göğüs Çevresi (cm)</b>	<b>Boyun Çevresi (cm)</b>
<b>FSH (U/L)</b>	r	-0,056	0,221	-0,211	-0,045	-0,654	0,069	-0,092
	p	0,856	0,469	0,488	0,884	0,015*	0,823	0,765
<b>LH (U/L)</b>	r	0,061	0,241	-0,111	-0,004	-0,519	0,037	0,405
	p	0,842	0,428	0,718	0,989	0,069	0,904	0,169
<b>LH/FSH</b>	r	-0,067	0,092	-0,118	-0,177	-0,083	0,046	0,457
	p	0,828	0,765	0,701	0,564	0,786	0,882	0,116
<b>Prolaktin (µg/L)</b>	r	0,504	0,473	0,084	0,417	-0,279	0,366	0,192
	p	0,079	0,103	0,785	0,157	0,356	0,219	0,529
<b>DHEA-SO4 (µg/dL)</b>	r	-0,125	-0,209	-0,042	-0,087	-0,291	0,137	-0,047
	p	0,684	0,494	0,891	0,778	0,336	0,655	0,88
<b>Total Testosteron (µg/L)</b>	r	-0,309	-0,137	-0,244	-0,237	-0,364	0,19	-0,165
	p	0,305	0,656	0,422	0,436	0,222	0,535	0,59
<b>SHBG (nmol/L)</b>	r	0,292	0,209	0,143	0,119	-0,311	-0,103	0,178
	p	0,333	0,494	0,641	0,699	0,302	0,738	0,562
<b>IGF-1 (µg/L)</b>	r	0,482	-0,05	0,504	0,606	0,161	0,000	0,031
	p	0,095	0,871	0,079	0,028*	0,599	1,000	0,921
<b>Androstenedion (µg/L)</b>	r	-0,476	0,172	-0,527	-0,391	-0,555	0,046	0,052
	p	0,1	0,573	0,064	0,187	0,049*	0,882	0,865
<b>Estradiol (ng/L)</b>	r	-0,086	0,195	-0,152	-0,185	-0,293	0,069	0,023
	p	0,779	0,524	0,621	0,545	0,331	0,824	0,94
<b>TNF-α (%)</b>	r	0,064	0,448	-0,112	-0,096	-0,043	0,149	0,489
	p	0,835	0,125	0,715	0,756	0,889	0,628	0,09

Spearman's rho korelasyon testi

\*p<0,05

Ketojenik diyet öncesine göre diyet sonrası bel, kalça çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı, üst orta kol, göğüs, boyun çevresinde görülen değişim miktarı ile biyokimyasal parametrelerde görülen değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Ketojenik diyet öncesi bel/boy oranına göre diyet sonrası bel/boy oranında görülen değişim miktarı ile IGF-1 düzeyinde görülen değişim arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde (%60,6) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p:0,028$ ;  $p<0,05$ ).

Ketojenik diyet öncesi üst orta kol çevresine göre diyet sonrası üst orta kol çevresinde görülen değişim miktarı ile FSH (%65,4) ve androstenedion (%55,5) düzeyinde görülen değişim arasında ters yönlü, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p<0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Polikistik over sendromu, menstual düzensizlik, hirsutizm, akne vb. bulgularla birlikte, infertilite, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve obezite gibi önemli kronik hastalıklara neden olan üreme çağındaki kadın bireylerde en sık görülen endokrin bozukluktur (1, 9). PKOS'lu kadınlarda kan insülin, androjen seviyeleri, kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterol yüksekliği ile HDL-kolesterol düşüklüğü gibi önemli biyokimyasal değişimler görülmektedir (2, 74, 83). PKOS'lu bireylerdeki biyokimyasal değişimlere ek olarak, özellikle abdominal obezite başta olmak üzere vücut kompozisyonundaki değişimler de hastalığın klinik bulgularını etkileyebilmektedir (53, 101). Hastalığın farmakolojik olmayan tedavisinde ideal vücut kompozisyonunun sağlanması, beslenme ve fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı müdahaleleri öne çıkmaktadır (130, 131). Bu nedenle, geçmişten günümüze yapılan pek çok araştırma PKOS'un klinik ve biyokimyasal semptomlarını iyileştirecek tıbbi beslenme tedavisi seçeneklerini araştırmıştır (330, 331).

Bu araştırmaya, hekim tarafından PKOS tanısı almış fazla kilolu veya obez olan 13 bireyle, 4 hafta süren ketojenik diyet müdahalesinin biyokimyasal ve antropometrik parametreler üzerine etkilerinin incelenmesi amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür. KD müdahalesinin PKOS'lu kadın bireylerin vücut kompozisyonunu ve metabolik, hormonal bulgularını iyileştirerek hastalara yarar sağlayacağı düşüncesiyle yürütülen araştırmada elde edilen bulgular bu bölümde tartışılmaktadır.

## 5.1.Bireylerin Demografik, Sağlık, Fiziksel Aktivite ve Beslenme Durumuna İlişkin Bulguların Tartışılması

Araştırmada, hekim tarafından PKOS tanısı almış, kan parametrelerini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanımı ve hastalık öyküsü olmayan, PKOS teşhisi ultrasonografik olarak doğrulanmış, gönüllü hastaların dahil edildiği basit tesadüfi örneklem seçimi ile çalışma popülasyonu oluşturulmuştur.

Polikistik over sendromu, genellikle peripubertal dönemden başlayan üreme çağındaki kadın bireyleri etkileyen bir hastalıktır (14). Bu çalışmada yer alan kadın bireylerin yaşları 18 ile 44 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması  $29,77\pm 7,54$ 'tür. Çalışmadaki bireylerin %15,4'ü evliyken, %84,6'sı bekadır (Tablo 4.1).

Düşük sosyoekonomik duruma sahip bireylerin sigara içme, düşük fiziksel aktivite, sağlıksız beslenme gibi alışkanlıkları daha sık görülmektedir (259). Bununla birlikte, sigara ve obezite insülin direncine neden olduğundan dolayı PKOS gelişiminde sosyoekonomik durum önem taşımaktadır. Yapılan bir araştırmada, yaşları 34-39 aralığında olan 1163 kadın bireyde çocukluk çağında düşük sosyoekonomik durumu olan kadınlarda PKOS riskinin arttığını gösterilmektedir (259). Ayrıca, bu araştırmada obez kadınlar arasında ailesinin eğitim düzeyi düşük, ancak kendi eğitim düzeyleri yüksek olan bireylerde PKOS riskinin 4,4 kat arttığı da gösterilmiştir (259). Bu araştırmaya alınan bireylerin eğitim düzeyleri sorgulandığında %7,7'sinin lise, %76,9'unun lisans ve %15,4'ünün ise yüksek lisans mezunu olduğu ve benzer şekilde lisans ve üstü eğitim seviyesinin olduğu görülmüştür (Tablo 4.1).

Bu araştırmaya KD müdahalesini etkileyebilecek hastalık öyküsü ve ilaç kullanımı olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Ancak, KD müdahalesinin

uygun olduğu PKOS dışı hastalıklar çalışmaya dahil edilmiştir. Buna göre, araştırmaya katılan bireylerin %38,5'inde PKOS dışı hastalık tanısı bulunmaktayken, %61,5'inin herhangi bir farklı tanısı bulunmamaktadır. Katılımcılardan PKOS dışında herhangi bir hastalığı bulunan bireylerin %40'ını ülser gastrit ve migren, %20'sine İBS, vertigo, hiperlipidemi ve fibromyalji tanısı olduğu görülmektedir. Katılımcıların düzenli kullandığı bir ilaç bulunmamaktadır. Araştırmaya katılan bireylerin %23,1'inin sindirim sisteminde belirti görülmezken, %76,9'unda konstipasyon, diyare ya da gaz gibi belirtiler görülmemektedir. Sindirim sisteminde belirti görülen 3 kişinin %33,3'ünde ishal ve %100'ünde gaz görülmektedir (Tablo 4.2).

Polikistik over sendromlu kadınlar subfertil olabilir. Bu durum, obezite ve/veya metabolik, inflamatuvar ve endokrin anormalliklerin ovulatuvar fonksiyon, oosit kalitesi ve endometrium üzerindeki etkileriyle açıklanabilir. Yumurtalık hiperandrojenizmi ve hiperinsülinemi prematüre granüloza hücre luteinizasyonunu artırabilir ve büyüme faktörlerinin parakrin düzensizliği intrafoliküler ortamını, oositlerin sitoplazmik ve/veya nükleer olgunlaşmasını bozabilir (265, 266). Ancak, bu durumun genellenmesi doğru olmamakla birlikte PKOS'lu bir kadında oosit kalitesi, döllenme ve implantasyon oranları normal olabilir (267). PKOS'lu kadınlarda düşük yapma riski ile ilgili veriler çelişkili olmakla birlikte, düşük oranlarının genellikle diğer subfertil popülasyonlarla karşılaştırılabilir olduğu düşünülmektedir (266, 268). Araştırmaya katılan bireylerin geçmiş gebelik sürecine ilişkin bilgiler Tablo 4.3'te verilmektedir. Bu çalışmaya katılan bireylerin %23,1'inde istemli gebelik ve canlı doğum olduğu görülmüştür. Bununla birlikte katılımcılar gebelik için herhangi bir tedavi uygulanmadan spontan gebelik oluşumunu bildirmişlerdir. Daha önce Mavropoulos ve diğerleri (2005) tarafından hafif kilolu 5 PKOS'lu bireyde 24 hafta süresince ÇDKKD'nin etkilerinin değerlendirildiği bir araştırma sonucunda, infertilite problemi olan 2 bireyin spontan gebelik oluştuğunu bildirmişlerdir (248).

Alwahab ve diğerleri (2018) tarafından 24-19 yaş aralığında, obez ve 1-4,5 yıl aralığında infertilite problemi olan 4 kadın bireylere toplam karbonhidrat alımı <20 g,

yağ alımı <50 g ve 1,5 g/kg/gün protein içeren protein-koruyucu modifiye hızlı diyet (protein-sparing modified fast diet-PSMF) olarak tanımlanan bir tür KD 6 ay süresince uygulanmıştır. Bu araştırmanın sonucunda, diyet müdahalesi öncesi menstrual düzensizliği olan 4 bireyinde menstruasyonlarının 4-8 hafta içerisinde düzene girdiği ve 2 bireyin spontan gebe olduğu bildirilmiştir (269).

Polikistik over sendromlu kadınlarda gebelik oluştuğunda, daha yüksek gebelik diyabeti (GDM) insidansı (%40-50) ve ilişkili fetal makrozomi, preeklampsi ve gebeliğe bağlı hipertansiyon gibi gestasyonel hipertansif bozukluklar (%5) ve gebelik yaşına göre küçük (SGA) bebeklerin doğumu (%10-15) riski bulunmaktadır (270). Araştırmamızda, çalışmaya katılan kadınlar içerisinde gebelik geçmişi olan bireylerin %66,7'si gebelikte sağlık sorunu yaşadığını bildirmiştir. Bununla birlikte, gebelik süresince yaşanan sağlık sorunları sırasıyla %33,3'ünde hiperemesis, %33,3'ünde kabızlık ve %33,3'ünde koku hassasiyeti olduğu görülmektedir (Tablo 4.3). İlave olarak, katılımcıların canlı doğumla sonuçlanan gebeliklerine ilişkin bilgiler de Tablo 4.4'te verilmektedir.

Polikistik over sendromunda, obezite, insülin direncin önlenmesi için düzenli fiziksel aktivite yapılması önem taşımaktadır. Bilimsel literatür fiziksel aktivitenin insülin direncini azaltarak, glukoz toleransını arttırdığını ve böylelikle obezite, T2DM oluşumunun önlenmesi ve tedavisinde etkili olduğunu desteklemektedir (260). Araştırmaya katılan bireylerin fiziksel aktivite durumlarına ilişkin bilgiler Tablo 4.5'te gösterilmektedir. Buna göre, kadınların %23,1'i düzenli fiziksel aktivite yaparken, %76,9'u yapmadığı görülmüştür. DSÖ, yetişkin bireylerin haftada en az 150-300 dk orta yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite veya en az 75-150 dk şiddetli yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite veya her ikisinin kombinasyonunun yapılmasını önermektedir. Buna ilave olarak, DSÖ önerileri doğrultusunda en az haftada 2 gün kas gruplarının çalıştırıldığı orta-yüksek yoğunluklu kuvvet egzersizleri de yapılması bildirilmektedir (261). Bu araştırmadaki bireylerden düzenli fiziksel aktivite yaptığını bildiren 3 kişinin %66,7'si yürüyüş yaparken, %33,3'eri fitness, yoga ve pilates

yaptığı görülmüştür. Katılımcıların egzersiz yapma sıklığı incelendiğinde, düzenli egzersiz yapanların %33,3'ü haftada 3-5 gün egzersiz yaparken, %66,7'si her gün yapmadığı saptanmıştır. Ayrıca, düzenli egzersiz yapan bireylerin haftalık egzersiz süresi ortalama  $460 \pm 191,12$ 'dir (Tablo 4.5).

Tudor-Locke ve Bassett tarafından yapılan araştırmada günlük spor dışı aktivite düzeyinin adım sayısına göre sınıflandırılması Tablo 3.2'de gösterilmektedir (253). Araştırmamıza katılan bireylerin ortalama günlük adım sayıları  $5465,77 \pm 1590,53$ 'tür ve düşük aktivite düzeyinde olduğu görülmektedir.

Tablo 4.6'da katılımcıların besin takviyesi kullanım durumlarına göre dağılımı verilmektedir. Buna göre, katılımcıların %46,2'si besin takviyesi kullanırken, %53,8'i kullanmamaktadır. Besin takviyesi kullanan 7 kişinin %33,3'ü magnezyum, omega-3, kollajen, D vitamini ve %16,7'si beta-glukan kullandığını bildirmiştir. Bu araştırmada, katılımcıların besin alerji ve intolerans bilgileri sorulduğunda %7,7'sinde besin alerjisi ve %7,7'sinde besin intoleransı olduğu görülmüştür (Tablo 4.7).

PKOS'lu bireylerin sağlıklı bireylere göre beslenme alışkanlıklarının daha sağlıksız olduğu bilinmektedir (8, 263, 264). PKOS'lu 33 fazla kilolu veya obez adolesan üzerinde yürütülen bir araştırmada, PKOS'lu bireylerin daha fazla şeker içeren besinleri (kek, bisküvi, çikolata, tatlı vb.), hazır meyve suları ve gazlı içecekleri daha fazla ve sağlıklı besinleri (sebze, meyve, süt ürünleri, et, deniz ürünleri, kurubaklagiller vb.) ise daha az tükettikleri bulunmuştur (263). Araştırmaya katılan bireylerin içecek tüketimine ilişkin bilgilerinin dağılımı Tablo 4.8'de verilmektedir. Buna göre, günlük su tüketimi ortalama  $1607,69 \pm 941,15$  ml'dir. Katılımcıların su dışındaki içecek tüketimlerine bakıldığında en çok tercih edilen içeceğin çay olduğu ve katılımcıların %76,9'unun her gün çay tükettiğini belirtmiştir. Günlük ortalama çay tüketimi  $392,31 \pm 295,7$  ml'dir. Bununla birlikte, araştırmaya katılan bireylerin %76,9'u meyve suyu tüketmemektedir. İlave olarak, katılımcıların %23,1'i haftada 1-

2 kez alkol ortalaması ise  $0,83 \pm 1,19$  ölçü alkol tüketmektedir. Bireylerin %76,9'u her gün kahve tüketmekte olup, ortalama kahve tüketimi  $2,23 \pm 1,24$  bardaktır.

Polikistik over sendromunda, beslenme ve düzenli fiziksel aktiviteyle birlikte vücut ağırlığı kaybı hastalığın tedavisinde önem oluşturmaktadır (262). Bu araştırmada katılımcıların geçmiş diyet deneyimlerine ilişkin diyet süresi başlangıç kilosu, bitiş kilosu ve kilo kaybı değerlerine ilişkin bilgiler Tablo 4.9'da görüldüğü gibidir. Araştırmaya katılan bireylerin %76,9'u geçmişte diyet uygulamışken, %23,1'i uygulamadığı görülmektedir. Geçmiş diyet deneyimi olan kişilerin %30'u kendi kendine diyet yaparken, %70'i diyetisyen kontrolünde diyet uyguladığını bildirmiştir. Daha önce uygulanan diyet türleri sorgulandığında, diyet yapan katılımcıların %70'i akdeniz diyeti, %50'si düşük kalori diyeti, %20'si akupunktur, %10'ı FODMAP ve IF diyeti uyguladığını bildirmiştir.

Ketojenik diyetin özellikle kısa dönemde ağız kokusu, baş ağrısı, laterji, ishal, kabızlık, hipoglisemi, kramp gibi yan etkileri bulunmaktadır (174). Araştırma süresince bireylerde görülen yan etkiler Tablo 4.10'da belirtilmektedir. Buna göre, KD müdahalesi süresince en çok görülen yan etkiler sırasıyla baş ağrısı (%76,9), ağız kokusu (%53,8) ve konstipasyon (%53,8) olup, en az görülenler ise sırasıyla diyare (%92,3), kramp (%15,4) ve hipoglisemi (%30,8) olduğu bulunmuştur.

## **5.2. Bireylerin PKOS'la İlişkili Bulgularının Tartışılması**

Polikistik over sendromlu bireylerde en sık görülen belirti ve bulguları sırasıyla, hirsutizm (%60- 90), oligomenore (%50-90), infertilite (%55-75), polikistik over (%50-75), obezite (%40-60), amenore (%25-50), akne (%25), disfonksiyonel uterus kanamasıdır (%30) (52, 53).

Hirsutizm, PKOS'lu kadınların yaklaşık %70'inde mevcuttur. Hirsutizm, etnik farklılıklar ve obezite gibi sistemik faktörlerle beraber hiperandrojenizm için iyi bir belirteçtir (266). Klinik olarak hiperandrojenizm, istenmeyen saç uzaması veya kıllanma, sebore ve/veya akne ve androjenik alopesi ya da erkek tipi saç dökülmesi şeklinde kendini gösterebilir. Androjen fazlalığı olan 1000'den fazla hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, değerlendirilen 659 hirsute hastasının %78,4'ü NIH 1990 kriterlerine göre PKOS tanısı almıştır (100, 121).

Hirsutizm klinik değerlendirilmesinde mFG metodu sıklıkla kullanılmaktadır (254) (EK 4). PKOS'lu 716 bireyin katıldığı bir araştırmada mFG skoru  $\geq 6$  olarak kabul edilen hirsutizm prevalansının %72 olduğu bulunmuştur (272). Ancak, istenmeyen fazla yüz veya vücut tüyü büyümesinden şikayetçi olan 288 kadın üzerinde yapılan bir araştırmada bireylerin yaklaşık %50'sinin (mFG skoru 5 veya daha düşük) ileri değerlendirmede PKOS olduğu görülmüştür (100). Geniş katılımcı bir derleme sonucuna göre ise PKOS'lu bireylerde hirsutizm prevalansının %65-75 oranında olduğu bildirilmiştir (54).

Bu araştırmaya katılan bireylerin mFG hirsutizm skoru ortalama  $15,46 \pm 7,72$  ve medyan 15'tir. İlave olarak, katılımcıların PKOS'la ilişkili bulguların dağılımına göre %84,6'sında hirsutizm en çok görülen bulgudur (Tablo 4.11). Farklı bir araştırmada, 32 PKOS'lu ile 25 sağlıklı bireyin karşılaştırılmış ve mFG skoru PKOS'lu bireylerde ( $11,2 \pm 1,7$ ), kontrol grubuna göre ( $4,5 \pm 1,1$ ) yüksek bulunmuştur (273). Paoli ve diğerlerinin yaptığı araştırmada PKOS'lu bireylerde mFG skorunu  $11,36 \pm 1,98$  bulunmuş ve 12 hafta süren DKKD müdahalesiyle istatistiksel anlamlı bulunmasa da hafif düşüş olduğu görülmüştür (7). Bu araştırmadaki araştırmacılar 12 haftanın hirsutizm skorlarında bir düşüş gözlemlemek için yeterli olmadığını; vücut bölgesine bağlı olarak kıl döngüsünün birkaç ay sürebileceği ve antiandrojenlere dayalı farmakolojik tedavinin bile skorda iyi bir azalma elde etmek için 6 ila 12 ay devam etmesi gerektiğini bildirmiştir (7). Bu nedenle yürütülen bu araştırmada, KD diyet

öncesi ve sonrası hirsutizm skoru müdahale süresi göz önüne alarak değerlendirilmemiştir.

Bu çalışmada, hirsutizm skoru ile KD öncesi antropometrik ölçümleri arasındaki ilişkiler de değerlendirilmiştir (Tablo 4.20). Buna göre, hirsutizm skoru ile KD öncesi vücut ağırlığı arasında ters yönlü, orta düzeyde (%50,3) ve yağ kütlesi arasında ters yönlü, orta düzeyde (%52,3) bir ilişki bulunmakla birlikte, bu ilişkiler anlamlılığa yakın olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). İlave olarak, hirsutizm skoru ile KD müdahalesi öncesinde bireylerin biyokimyasal verileri arasındaki ilişkiler incelendiğinde, yalnızca hirsutizm skoru ile SHBG arasında ters yönlü, orta düzeyde (%52,3) bir ilişki bulunmuş; ancak bu ilişki anlamlılığa yakın olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hirsutizmle karşılaştırıldığında, PKOS'ta görülen akne ve alopesi yaygın olarak hiperandrojenemi ile ilişkili olmayabileceği için hiperandrojeneminin kanıtı olarak görülmemelidir (266). Menstrual düzensizlik, alopesi veya hirsutizm olmaksızın tedaviye dirençli akne olan 29 hastadan oluşan bir çalışmada, %36'sında PKOS olduğu görülmüştür (274). Genel olarak, akneli hastaların %20 ila %40'ının PKOS'tan muzdarip olabileceği görülmektedir (54). Araştırmamızda, katılımcıların %38,5'inde akne şikayeti olduğu bulunmuştur (Tablo 4.11). İtalya'da PKOS'lu 248 kadının katıldığı bir çalışmada, diğer özelliklerin yokluğunda tek başına akne %23,4'ünde olduğu gösterilmiştir (275). Bir başka araştırmada, PKOS'lu 716 hastanın %14,5'i tek başına veya hirsutizm ile birlikte akne şikayetiyle hekime başvurmuştur (100). Bireylerde akne varlığı, yaş ile ters orantılıdır. Farklı araştırmaların sonuçlarına göre, orta yaştaki bireylerin yaklaşık %20'si, 20'li yaşların başındakilerin %15'i, 30'lu yaşlardaki kadınların %10'u ve 40-60 yaşlarındaki kadınların %5'i hafif de olsa akneden şikayetçi olduğu görülmektedir (54). Genel olarak, akne PKOS hastalarının %15 ila %25'ini etkilese de, bu hastalarda akne prevalansının genel popülasyonda gözlenene göre önemli ölçüde artıp artmadığı açık değildir (54).

Androjenik alopesi, PKOS'ta görülen ve bireylerin ~%10-40'ını etkileyen bir bulgudur (54). Alopesi olan kadınlar arasında da PKOS prevalansı belirsizdir. Androjenik alopesisi olan 89 kadın ve 73 kontrol ile yapılan bir çalışma, ultrasonografide polikistik over görülme prevalansının sırasıyla %67 ve %27 olduğunu göstermiştir (276). Daha spesifik olarak, hirsutizm olsun ya da olmasın şikayeti alopesi olan 109 premenopozal kadına ait bir raporda PKOS insidansı %36,5 olarak bulunmuştur (277). Alopesi olan ve başka hiçbir klinik hiperandrojenizm belirtisi olmayan 110 hastanın katıldığı bir çalışmada, Vexiau ve diğerleri sadece %10'unda PKOS olduğunu saptamışlardır (278). Bizim yaptığımız çalışmada ise katılımcıların %61,5'i saç dökülmesi şikayeti olduğunu bildirmiştir (Tablo 4.11).

Klinik hiperandrojenizmi olan hastalarla yapılan bir çalışmada, Rotterdam 2003 kriterlerine göre 950 hastanın %72,1'i PKOS tanısı almıştır. Bunlardan 538'i (toplam hasta sayısının %56,6'sı) anovulatuvar olup, NIH kriterlerine göre klasik PKOS olarak kabul edilirken, 147'si (toplam hasta sayısının %15,5'i) ovular fonksiyonlar devam ettiği için hafif PKOS olarak değerlendirilmiştir (121).

Polikistik over sendromunda menstrual disfonksiyon, menstrual kanamanın olmaması veya düzensizliği olarak ifade edilebilir. İlave olarak bir çalışmada daha nadir görülen bir bulgu olan polimenore herhangi bir tedavi almayan 716 PKOS'lu bireyin %1,5'inde olduğu gösterilmiştir (100). Rasgele seçilmiş 1.000'den fazla kadından oluşan bir popülasyon incelendiğinde, genel menstrual disfonksiyon prevalansının %18 (%14,6-%22,8) olduğu ve siklus süresi  $\geq 32$  gün olan Hemşire Sağlık Çalışması II'ye (Nurses' Health Study II) katılan 101,073 kadının bildirdiği %22,9 oranına çok benzer olduğu ifade edilmiştir (75). Menstrual disfonksiyon şikayeti olan kadınların %27,1'i PKOS'ludur. Bununla birlikte, PKOS'lu bireylerin %75-85'inde menstrual disfonksiyon bulunmaktadır (54).

Azziz ve diğeri (14) tarafından 5659 PKOS'lu bireyden oluşan AES derleme yayınında katılımcıların %78,4'ünde oligomenore ve %18,1'inde ise ömonere bulunduğu bildirilmiştir (14). Amenore prevalansı ise %20-30 arasında değişmektedir. PKOS'lu amenoreik kadınlar, oligomenore veya ömonere ile başvuran kadınlara kıyasla genellikle en şiddetli hiperandrojenizme ve daha yüksek antral folikül sayısına sahiptir (266). Hiperandrojenik kadınların %20-50 oranında menstruasyonları düzenlidir. NIH 1990 kriterlerine göre, PKOS tanısı alan 316 bireyin %16'sında menstruasyon düzenli olduğu (siklusların 27-34 gün arası) bulunmuştur (29). Menstrual disfonksiyon, menarş ile birlikte başlayıp bireylerin yaşı arttıkça menopoz dönemine kadar azalmaktadır (266, 271).

Tablo 4.12'de katılımcıların çeşitli menstrual siklus özelliklerine göre dağılımı verilmiştir. Buna göre, araştırmadaki kadınların %76,9'unun menstrual siklus süresi 25-35 gün arasındayken, %15,4'ünün 35 gün üzerindedir. Menstrual siklus süresince kanama süresi ise, %7,7'sinin 3 gün altındayken, %76,9'unun 3-6 gün arasında ve %15,4'ünün 7-10 gün arasında olduğu görülmüştür. İlave olarak, araştırmada ketojenik diyetin menstrual siklus süresi üzerinde bir etkisinin olup olmadığı incelenmiştir. Buna göre, araştırmadaki kadınların KD öncesi son siklus süresi 22 ile 66 gün arasında değişmekte olup, ortalaması  $35,54 \pm 13,28$  gün bulunmuştur. KD müdahalesi süresinde ise siklus süresi 23 ile 40 gün arasında değişmekte olup, ortalaması  $30,92 \pm 4,92$  gündür. KD müdahalesinin siklus süresi üzerinde hafif bir düşüşe neden olduğu görülmüş olsa da bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ,  $p: 0,129$ ) (Tablo 4.13).

### **5.3. Bireylerin Enerji ve Besin Ögesi Alımlarına İlişkin Bulguların Tartışılması**

Polikistik over sendromlu bireyler üzerinde yürütülen bir araştırmada bireylerin besin tüketimleri, çok seçenekli besin tüketim sıklığı anketleri ve dört günlük besin tüketim kayıtlarıyla değerlendirildiğinde PKOS'lu bireylerin daha yüksek glisemik

indeks içeren besinleri tükettikleri görülmüştür (8, 10, 279). Başka bir araştırmada, 112 PKOS ve 112 kontrol grubundan oluşan PKOS'lu bireylerin Akdeniz diyeti, diyet örüntüsü ve vücut kompozisyonu üzerindeki etkileri incelenmiştir (8). Bu araştırma sonucunda benzer olarak, PKOS'lu bireylerin kontrol grubuna kıyasla daha az sızma zeytinyağı, kurubaklagil, balık ve deniz ürünleri ve yağlı tohum tükettikleri bildirilmiştir. Bununla birlikte, PKOS'lular kontrol grubuna kıyasla, enerji tüketimlerinde farklılık olmamasına rağmen daha az kompleks karbonhidrat, posa, tekli doymamış yağ asidi (TDYA) ve n-3 çoklu doymamış yağ asidi (ÇDYA) ile daha fazla basit karbonhidrat, toplam yağ, doymuş yağ asidi, ÇDYA ve n-6 ÇDYA tüketimi olduğu gösterilmiştir (8).

Polikistik over sendromunun metabolik değişikliklerini düzeltmek için birkaç diyet modeli önerilmiştir. Ancak en iyi bilimsel diyet müdahalesi üzerinde fikir birliği bulunmamaktadır. Literatürde bulunan veriler az olmasına rağmen, hiperinsülinemi düzelten ve vücut kompozisyonunu iyileştiren bir KD'nin PKOS'ta klinik tablonun normalleşmesine katkıda bulunabileceği varsayılmaktadır (5-7, 9, 10). Bu bağlamda, PKOS'ta KD tedavisi insülin duyarlılığını artırmayı amaçlayan bir nutrasötik tedavi olarak düşünülebilmektedir (7).

Araştırmada, KD müdahalesi öncesi bireylerin 3 günlük besin tüketim kaydı değerlendirilmesine göre enerji alımı ortalama  $1405,82 \pm 294,21$  kkal olup, KD müdahalesinde planlanan diyetle enerji alımları ortalama  $1582,53 \pm 165,68$  kkal'ye yükselmiştir ( $p:0,043$ ;  $p<0,05$ ). Bireylerin kendi bildirdikleri 3 günlük besin tüketim kayıtlarında enerji alım düzeylerinin müdahalede planlanan diyetten daha düşük olması, bireylerin beyan ettikleri porsiyon ölçüsü, yiyecek çeşidi gibi bilgilerde eksiklik olduğunu düşündürmektedir.

Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER), 18-50 yaş arası kadınlarda makro besinlerin enerji alımına katkısını %45-60 karbonhidrat, %12-20 protein ve %20-35 yağ olmasını

önermektedir (162). İlave olarak, yetişkin kadın bireylerde karbonhidratlar için yeterli alım düzeyi 130 g/gün ve lif 25 g/gün olarak önerilmektedir (162). Araştırmada KD müdahalesi öncesinde enerjinin makro besin ögeleri yönünden dağılımı incelendiğinde %37,31±6,52'si karbonhidrat, %20,64±3,67'si protein ve %41,77±6,13'ünün yağlardan karşılandığı görülmektedir. Araştırmada KD müdahalesiyle enerjinin makro besin ögesi dağılım oranı ortalamasına bakıldığında ise %3,62±0,77'si karbonhidrat, %21,46±1,85'i protein ve %75,08±1,85'i yağ olduğu görülmektedir. KD müdahalesi öncesine göre müdahale sonrasında enerjinin ortalama karbonhidrattan sağlanan oranındaki düşüş ve yağdan sağlanan oranındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,000; p<0,05). Bununla birlikte, müdahale öncesi ve sonrasında enerjinin proteinden sağlanan oranında istatistiksel anlamlı bir değişim görülmemiştir (p:0,546; p>0,05) (Tablo 4.14).

Enerjinin %26-45'inin karbonhidratlardan geldiği diyetle orta düzeyde karbonhidrat içeren diyet olarak sınıflandırılmaktadır (165). Bu araştırmada, besin tüketimi verilerine göre, katılımcıların KD müdahalesi öncesinde orta düzeyde karbonhidrat içeren diyet uyguladığı görülmüştür. Aynı zamanda, KD öncesi karbonhidrat (g), karbonhidrat (%), fruktoz (g) ve şeker tüketimi ortalamasına göre diyet sonrasında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Glisemik indeks (Gİ), karbonhidrat içeren bir besin tüketildikten sonra kan şekerini yükseltebilirliğini ifade etmektedir (280). Bir besinin glisemik indeksi düşük (0-55), orta (56-69) ve yüksek (>70) olarak sınıflandırılmaktadır. Yürüttüğümüz araştırmada KD müdahalesi öncesi diyet glisemik indeksi ortalaması 166,22±71,41 olup, KD müdahalesi sonrasında ortalama 2,11±1,19 bulunmuştur (p:0,000; p<0,05) (Tablo 4.14). Sonuç olarak, geçmişte yapılan araştırmalara benzer olarak bu araştırmaya katılan PKOS'lu bireylerin müdahale öncesi yüksek glisemik indeksli beslendiği görülmektedir.

Araştırma öncesi ve sonrasında bireylerin enerjinin proteinden gelen oranında (sırasıyla,  $20,64 \pm 3,67$  ve  $21,46 \pm 1,85$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p > 0,05$ ). Ancak, çalışmada KD müdahalesi öncesi protein alım miktarı ortalama  $69,65 \pm 18,03$  g/gün iken, KD müdahalesinde  $82,93 \pm 7,33$  g/gün'e yükselmiştir ( $p: 0,019$ ;  $p < 0,05$ ). Protein oranı değişmezken, günlük tüketim miktarının (g) yükselmesinin nedeni araştırma öncesine göre bireylerin araştırma süresince toplam günlük enerji alımlarının (kcal) yükselmesine bağlıdır. Daha önce yapılan bir çalışmada KD sırasında bireylerin protein gereksinmesini  $0,8-1,2$  g/kg/gün önermektedir (169). Bu öneriler doğrultusunda KD müdahalesi sırasında bireyler  $1,15$  g/kg/gün protein tüketmiştir. Bu çalışmada, KD müdahalesi öncesi ve sonrasında bireylerin bitkisel protein tüketimi arasında istatistiksel önemli bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). TÜBER'e göre bireylerin beslenmesinde toplam protein alımının %58'ini bitkisel kaynaklı besinler oluşturmaktadır (162). Ancak, bu çalışmaya katılan bireylerin diyet öncesi protein alımlarının bitkisel proteinden gelen oranı %19,7 olup, Türkiye ortalamasının oldukça altında olduğu görülmüştür.

Polikistik over sendromu, KVH oluşumu için bir risk faktörüdür. Bu nedenle bireylerin diyetle alınan yağ miktarı ve türü önemlidir. Ketojenik diyet türlerinden olan DKKD ve İKKD ise tipik olarak  $>30-40$  g/gün yağ içermektedir (166). Araştırmadaki bireyler, müdahale öncesi yağ tüketim ortalama  $65,8 \pm 15,88$  g/gün iken, KD müdahalesinde artarak ortalama  $133,42 \pm 16,31$  g/gün yağ tüketmiştir ( $p: 0,000$ ;  $p < 0,05$ ). Bununla birlikte Tablo 4.14'te görüldüğü gibi bireylerin KD müdahalesi öncesine göre müdahale sonrasında çoklu doymamış yağ asidi (g), tekli doymamış yağ asidi (g), doymuş yağ asidi (g) ve kolesterol (mg) alım düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yükselmiştir ( $p < 0,05$ ). Ayrıca, çalışmaya katılan bireylerin KD müdahalesi öncesine göre sonrasında omega-3 yağ asidi tüketim ortalaması  $1,29 \pm 0,75$  g/gün'den  $3,1 \pm 1,92$  g/gün'e ve omega-6 yağ asidi tüketim ortalaması ise  $5,44 \pm 1,27$  g/gün'den  $17,21 \pm 2,06$  g/gün'e istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ( $p < 0,05$ ).

Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi'ne göre günlük diyet enerjisinin %20-35'inin yağlardan gelmesi ve yağlardan gelen enerjinin ise %10'u doymuş yağlardan, %12-15'i tekli doymamış yağlardan ve %7-10'u ise çoklu doymamış yağlardan gelmesi önerilmektedir. Bununla birlikte, toplam yağ alımında enerjinin %5-10'u omega-6 ve %0,6-1,2'si omega-3 yağ asitlerinden sağlanmalıdır (162). Bu araştırmada, KD müdahalesi öncesi enerjinin yağdan gelen oranı %41,77±6,13'ten, müdahaleyle birlikte %75,08±1,85'e yükselmiştir (p<0,000; p<0,05). Enerjinin yağlardan gelen oranı ise KD müdahalesi öncesi ortalama doymuş yağ asidi oranı %15±2,27, ÇDYA oranı %6,51±1,5 ve TDYA oranı %17,64±3,5'ten KD müdahalesi sonrası sırasıyla %16,25±2,91, %19,01±2,23 ve %35,41±2,74'e yükselmiştir. Enerjinin yağ asitleri dağılımına bakıldığında KD öncesine göre sonrasında ortalama TDYA ve ÇDYA'dan gelen oranlarında görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). İlave olarak, KD müdahalesi öncesi enerjinin omega-3 yağ asitlerinden sağlanan oranı ortalama %0,82±0,38'den %1,71±0,85'e istatistiksel olarak yükseldiği saptanmıştır (p<0,05). TÜBER'e göre enerjinin %0,6-1,2'si omega-3 yağ asitlerinden sağlanmalıdır (162). Buna göre, araştırmamıza katılan bireylerin KD müdahalesi öncesi ve sonrası omega-3 yağ asit gereksinmesini karşıladığı görülmektedir (Tablo 4.14). KD müdahalesi öncesine göre sonrasında enerjinin doymuş yağ asitlerinden gelen oranında istatistiksel anlamlı bir değişim bulunmamıştır (p>0,05). Bunun nedeni Ek-6'da örneği verilen planlanan ketojenik diyet planı besin içeriğinde TDYA'dan zengin zeytinyağı, fındık yağı ve ÇDYA'dan zengin ayçiçek yağı, mısır özü yağı, balık, ceviz, keten tohumu gibi besinlerin tüketilmesidir.

Yapılan bir araştırmada, tekli doymamış yağ asitlerinden zengin badem ve çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin ceviz tüketiminin PKOS'lu bireylerde kan lipit ve androjen seviyeleri üzerine yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (282).

Barrea ve diğerleri (2019) tarafından yürütülen 112 PKOS'lu ve 112 kontrol grubu olmak üzere 224 bireyin katıldığı araştırmada PKOS'lu bireylerin daha fazla toplam

yağ (g), doymuş yağ asidi (g), çoklu doymamış yağ asidi (g) ve daha az omega-3 yağ asidi (g) tükettiklerini belirlemiştir (8).

Ebbeling ve diğerleri (2018) tarafından, düşük karbonhidrat diyetinde enerji harcamasındaki değişiklikleri değerlendirmek için BKİ>25 kg/m<sup>2</sup> olan 164 birey üzerinde randomize bir araştırma yürütülmüştür. Bu çalışmada, bireylerin vücut ağırlıklarının %12'sinin kaybıyla sonuçlanan %60 kalori kısıtlı diyetten (%45 CHO, %30 yağ ve %25 protein) oluşan ilk aşamadan sonra, bireyler karbonhidrat içeriği %20, %40 ve %60 olacak şekilde 3 gruba ayrılmış; her gruba aynı protein miktarı verilmiş ve diyetle karbonhidrat miktarı azaltılırken, yağ miktarı artırılarak kalori aynı tutulmuştur. Bu araştırma sonucuna göre az ve orta yağlı diyetle kıyasla, yüksek yağlı diyetle ghrelin ve leptinde önemli düşüş olduğu gösterilmiştir. İlave olarak 20 hafta sonra, karbonhidrat alımında her %10'luk azalma ile toplam enerji harcaması önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (282).

Araştırmaya katılan bireyler KD müdahalesi öncesi ve sonrası mikro besin öğeleri değişimleri Tablo 4.15'te gösterilmektedir. Buna göre KD müdahalesi öncesi folat, E vitamini, kalsiyum, fosfor, demir tüketimi ortalamasına göre, müdahale sonrasında tüketimlerinde görülen artış ve selenyum alım düzeyindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Ketojenik diyet müdahalesinde folat alımındaki artışın nedeni marul, maydanoz, roka, tere, nane gibi yeşillikler ile brokoli, kabak, ıspanak, pazı, bamya, lahanaya gibi sebzelerin düşük karbonhidrat içeriği nedeniyle diyetle serbest tüketilmesidir. İlave olarak, KD öncesine göre sonrasında kalsiyum ve fosfor alım düzeyindeki istatistiksel artışın nedenleri arasında bireylerin besin tüketim kayıtlarında süt ve süt ürünleri alım düzeylerinin yetersiz olması ile planlanan ketojenik diyetle özellikle düşük karbonhidrat içeriğine sahip olan kalsiyum ve fosfordan zengin olan peynirlerin (özellikle tulum, ezine, kaşar, gravyer gibi peynir çeşitleri) tüketilmesi gösterilebilir. Katılımcıların KD öncesine göre sonrasında E vitamini alım düzeyindeki artışın nedeni ise yüksek yağ, protein ve E vitamini içeriğine sahip olan ceviz, fındık, badem, yer fıstığı, antep fıstığı gibi yağlı tohumların

alım düzeylerinin artmasıyla ilişkilidir. KD müdahalesi öncesi ve sonrasında diğer mikro besin öğelerinden karoten, A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C ve D vitamini, sodyum, potasyum, magnezyum, çinko alım düzeyleri arasında istatistiksel önemli bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Bu araştırmada mikro besin ögesi tüketimlerinin TÜBER'e göre yeterli alım düzeylerini karşılama oranları incelendiğinde, KD öncesine göre müdahale sonrasında B<sub>12</sub> vitamini, E vitamini, folat, kalsiyum, fosfor ve demir yeterli alım düzeyinde görülen artış ve selenyum yeterli alım düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bireylerin KD öncesine göre KD sonrasında B<sub>12</sub> vitamini yeterli alım oranı ortalama  $56,99\pm 57,54$ 'ten  $198,42\pm 89,66$ 'ya artmıştır ( $p<0,05$ ). TÜBER'e göre toplumda bireylerin B<sub>12</sub> vitamini yeterli alım düzeyini karşılama oranı %50'nin altındadır (162). Hayvansal kaynaklı besinler (süt ve süt ürünleri, yumurta, kırmızı et, balık, tavuk vb.) B<sub>12</sub> vitamini kaynağı olup, yeterli protein içeren ketojenik beslenme programı sıklıkla yeterli alım düzeylerini karşılayabilmektedir. Ketojenik diyet öncesine göre sonrasında E vitamini yeterli alım düzeyini karşılama oranı ise  $98,62\pm 33,32$ 'den  $320,95\pm 47,72$ 'ye arttığı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ketojenik beslenme programı içerisinde E vitamininden zengin yağlı tohumlar, bitkisel yağlar ve çok düşük karbonhidrat içeriğine sahip olan koyu yeşil yapraklı sebzelerin tüketimindeki artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Yapılan bir araştırmada, üreme çağındaki 54 PKOS'lu bireyin 3 günlük besin tüketim kayıtlarının incelendiği bir araştırma sonucunda bireylerin ortalama enerji alımı  $1952,5\pm 472,7$  kkal olarak bulunmuştur. Bu araştırmada, %36,7'sinde yetersiz protein alımı olduğu saptanmıştır. İlave olarak, bu bireylerin en fazla kalsiyum, potasyum, magnezyum yetersiz alımı bulunmuş ve diğer mikro besinlerden %70 folat, %36,7 C vitamini, %26,7 B<sub>12</sub> vitamini yetersiz alımı izlemiştir. Aynı araştırmada PKOS'lu kadın bireylerin besin tüketim kaydı verilerine göre diyetle toplam yağ, doymuş yağ asidi, şeker ve kolesterol tüketimlerinin yüksek ve lif tüketimlerinin ise yetersiz olduğu gösterilmiştir (264).

#### 5.4. Bireylerin Ketojenik Diyet Müdahalesi Öncesi ve Sonrası Vücut Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulguların Tartışılması

Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi ve hiperandrojenizmle ilişkisinden dolayı PKOS gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (3). Aşırı kilo alımı, PKOS'lu kadınlarda metabolik ve üreme sistemiyle ilişkili anormalliklere neden olur (53, 96). Fazla kilolu PKOS'lu bireylerin oranı İtalya'da %10, Kuveyt'te %27 olmakla birlikte, en yüksek obezite prevalansının ABD ve Avustralya'da yapılan çalışmalarda %61 ila %76'sı arasında olduğu bildirilmiştir (266, 283, 284). Ayrıca, Kuzey Amerika'da yapılan bir araştırmada, PKOS'lu kadınların %24'ü fazla kilolu ve %42'si obezdir (22). Genel olarak, PKOS'lu kadınların %40-80'inin fazla kilolu, obez veya santral obez olduğu bildirilmektedir (53, 99, 100).

ESHRE/ASRM tarafından oluşturulan 3. PKOS Konsensüs Çalıştay Grubu, daha yüksek BKİ'nin, daha yüksek bir menstrual düzensizlik, hiperandrojenemi ve hirsutizm prevalansı ile ilişkili olduğuna bildirmektedir (266). Farklı ülkelerde yapılan araştırmalarda PKOS'lu kadın bireylerin ortalama BKİ değerleri İngilizlerde 25 kg/m<sup>2</sup>, Finlandiyalılar 28 kg/m<sup>2</sup>, Almanlar 31 kg/m<sup>2</sup>, İtalyanlar 29 kg/m<sup>2</sup> olduğu bildirilmektedir (35, 101, 285, 286). Diğer ülkelerde yapılan araştırmalarda ise, Hollanda'lı PKOS'lu kadınların ortalama BKİ'si 28-29, Birleşik Krallık, Yunanistan ve Finlandiya'da ise 25-28 olduğu belirlenmiştir (15, 16, 101). Amerika'nın 22 farklı bölgesinde 315 PKOS'lu bireyle yapılan bir araştırmaya göre ise ortalama BKİ 35-38 kg/m<sup>2</sup> arasında değişmektedir (287). Araştırma örneklemini hafif kilolu ve obez PKOS'lu bireylerin oluşturduğu bu çalışmada, katılımcılarımızın KD müdahalesi öncesi BKİ ortalaması 29,28±4,78 ve medyan değeri 27,2 iken, müdahale sonrasında BKİ ortalaması 27,28±4,59 ve medyan değeri 25,6 bulunmuştur. KD öncesi ve sonrasında BKİ değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,001; p<0,05). Ayrıca, KD öncesi BKİ'ye göre diyet sonrası BKİ'de görülen değişim miktarı ile insülin (%75) ve HOMA-IR (%83,2) düzeyinde görülen değişim arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p<0,05).

Polikistik over sendromlu bireylerde ağırlık kaybı hastalığının klinik bulgularını iyileştirmektedir (110). Araştırma sonucunda, KD müdahalesi öncesi bireylerin vücut ağırlığı ortalaması  $77,13 \pm 14,24$  olup, KD müdahalesi sonrasında ortama  $71,83 \pm 13,62$ 'ye düşmüştür. KD müdahalesiyle bireyler ortalama  $5,3 \pm 1,68$  kg vücut ağırlığı kaybetmiştir ( $p:0,001$ ;  $p<0,05$ ). Bununla birlikte, KD öncesi vücut ağırlığına göre diyet sonrası vücut ağırlığında görülen değişim miktarı ile insülin (%78,1) ve HOMA-IR (%85,5) düzeyinde görülen değişim arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). İlave olarak, bu araştırmada bireylerin KD müdahale öncesine göre vücut ağırlığı kayıp oranı  $6,90 \pm 2,04$ 'tür. Yapılan bir araştırmada %10'dan fazla vücut ağırlığı kaybının menstrual siklusu %80 oranında düzenlediği gösterilmiştir (288). Bu araştırma sonucunda, KD müdahalesinde vücut ağırlık kayıp oranı (%) ile biyokimyasal parametrelerdeki değişim arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Yapılan bir araştırmada 30 PKOS'lu bireye 8 hafta süresinde toplam enerjinin %41'i karbonhidrat, %19'u protein ve %40'ünün yağlardan sağlandığı düşük karbonhidrat diyeti (DKD) ile standart diyet (%55 karbonhidrat, %18 protein ve %27 yağ) uygulanmıştır. Araştırmanın sonucunda standart diyete kıyasla DKD uygulanan grupta %3,7 vücut ağırlığı ve %2,2 toplam yağ kaybı olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, DKD'nin standart diyete göre subkutan, abdominal, intraabdominal ve uyluk kas içi adipoz dokusunda daha fazla düşüşe neden olduğu bulunmuştur (289).

Paoli ve diğerleri tarafından yapılan bir araştırmada, 12 haftalık süresince bitkisel takviyeyle birlikte DKKD uygulanmıştır. Çalışma süresi sonunda, bireylerde 9,43 kg vücut ağırlığı kaybı, BKİ'de  $3,35 \text{ kg/m}^2$  düşüş ve 8,29 kg yağ kütlesi kaybı görülmüştür (7).

Atkins diyeti, Zone diyeti, Ornish diyeti ve Weight Watchers diyetinin karşılaştırıldığı 40'ar kişilik 4 gruptan oluşan (n=160) bireylerin 1 yıl süresince karşılaştırıldığı randomize bir araştırmada, bir yılın sonunda ortalama kilo kaybı  $2,1\pm 4,8$  kg Atkins,  $3,2\pm 6,0$  Zone diyeti,  $3,0\pm 4,9$  Weight Watchers ve Ornish diyetinde  $3,3\pm 7,3$ 'tür. Bununla, birlikte farklı diyet müdahaleleri sonucunda bireylerin total/HDL kolesterol oranı, C-reaktif protein ve insülin düzeyleri kilo kaybına bağlı olarak düştüğü görülmektedir. Ayrıca, bu çalışmada normal beslenme alışkanlıklarından çok farklı olduğu gerekçesiyle Atkins ve Ornish diyeti uygulayan bireylerin diğer diyet türlerine göre çalışmayı daha çok bıraktıkları görülmüştür (290).

Shai ve arkadaşları tarafından, 48 ay süren başka bir randomize kontrollü çalışmada 322 orta derecede obez birey 3 gruba ayrılarak, kalori kısıtlı düşük yağlı, kalori kısıtlı Akdeniz diyeti ve kalori kısıtlaması olmaksızın düşük karbonhidrat diyeti uygulanmıştır. Çalışma süresi sonunda, düşük yağlı beslenen grupta 3,3 kg, Akdeniz diyeti grubunda 4,6 kg ve düşük karbonhidrat grubunda ise 5,5 kg vücut ağırlığı kaybı görülmüştür (236).

Yağ dokusu, salgı bezi dışı bir androjen kaynağıdır ve vücutta hiperandrojenizmi kötüleştirebilmektedir (266). PKOS'lu bireyler benzer vücut ağırlığına sahip olan bireylere göre daha yüksek abdominal yağ dağılımına sahiptir. Daha fazla abdominal veya viseral yağlanma, PKOS'taki üreme ve metabolik anormallikleri şiddetlendirebileceği belirtilmektedir (268). Bunun nedeni, abdominal adipositler, hiperinsülinemi, değişmiş lipid profil, genel olarak anovülasyonu artan androjen üretimi ve düşük SHBG seviyeleriyle yürütme sürecidir (266, 291). Üreme çağındaki kadın bireylerin ideal yağ oranı 20-29 yaş arası için %20-28; 30-39 yaş için %21-29 ve 40-49 yaş için %22-30 arasındadır (290). Bu çalışmaya katılan bireylerin KD müdahalesi öncesi vücut yağ oranı ortalaması  $35,43\pm 4,66$  ve medyanı 33,5'tur. KD müdahalesi sonrasında ise vücut yağ oranı ortalaması  $33,89\pm 4,56$  ve medyanı 32,43'e düştüğü görülmüştür. KD müdahalesiyle 4 hafta süresince vücut yağ oranı düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,007$ ;  $p<0,05$ ). İlave olarak, KD öncesi yağ

oranına göre diyet sonrası yağ oranında görülen değişim miktarı ile FSH düzeyinde görülen değişim arasında pozitif yönlü, orta düzeyde (%58,8) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p:0,035$ ;  $p<0,05$ ). Ayrıca, KD öncesine göre sonrasında görülen yağ kütlesi (kg) kaybı istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p:0,001$ ;  $p<0,05$ ). Ayrıca, bireylerin bölgesel vücut yağ kütlesi (kg) değişimleri de Tablo 4.17'de görülmektedir. Buna göre, KD müdahalesi öncesi ve sonrasında kollar, bacaklar ile gövde yağ kütlesi düşüşleri de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Özellikle, viseral adipozitenin artışı PKOS'un tipik bir özelliği olup, insülin direnci üzerinden hiperandrojenizmin gelişmesine ve sistemik hiperinsülinemiye neden olmaktadır (293).

Araştırmada, gövde yağ kütlesi kaybı, iç organ yağlanma derecesi ve bel çevresi düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Sonuç olarak, PKOS'ta artmış yağ dokusu androjenleri östrojenlere dönüşümünü etkilediği, uygun olmayan gonadotropin sekresyonuna ve endometriyum üzerinde östrojenik etkilere yol açtığı için önemlidir (54).

Bu araştırmada katılımcıların KD müdahalesi öncesi vücut yağsız kütle (kg), kas kütlesi (kg) ve sıvı kütlesi (kg), KD müdahalesi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Bu durumun nedeni, araştırmada vücut analizinin biyoempedans yöntemi kullanılarak değerlendirilmiş olmasıdır. Biyoempedans yöntemi, vücut sıvı kütlesi üzerinden vücut bileşimini tayin eder ve hidrasyon durumunun sabit olduğunu varsayar. Ancak, obezite, beslenme değişimleri, çevresel değişkenler hidrasyon durumunu değiştirebileceği için vücut yağ oranı ölçümü bu değişkenlerden etkilenebilir (294). KD, çok düşük karbonhidrat içeren bir beslenme programı olduğu için ketozise geçiş süresince kas dokusunda meydana gelen glikojenoliz, glikojen depolarında boşalmayla sonuçlanır. Kas dokusundaki glikojenin 1 gramı 3-4 gram sıvı tutmaktadır (295). Bu nedenle, kas glikojen depo miktarındaki düşüşle beraber, KD müdahalesi sırasında vücutta sıvı kaybı

gerçekleşmektedir. Katılımcıların KD müdahalesi sonrasında yaşanan yağsız kütle, kas kütlesi ve sıvı kaybı bu nedenlerle açıklanabilir.

Biyoelektrik faz açısının, kronik hastalıklarda morbidite ve mortalite açısından büyük bir prognostik önemi olduğu bilinmektedir. Hastalık, inflamasyon, yetersiz beslenme veya uzun süreli fiziksel hareketsizlik, faz açısını doğrudan etkileyen bozulmuş elektrik dokusu özelliklerine neden olabilir (296). Faz açısı (PhA), esas olarak doku hidrasyonuna bağlı olan dokuların direnci (R) ile hücresellik, hücre boyutu ve hücre zarının bütünlüğü ile ilişkili reaktansları (Xc) arasındaki ilişki olarak  $PhA (^{\circ}) = \text{arc-tangent } Xc / R * (180^{\circ}/\pi)$  formülüne göre hesaplanır (297).

Hidrasyon durumundaki değişiklikler BİA ölçümlerinde hatalara neden olabilese de PhA, R ve Xc arasındaki ilişkiden kaynaklandığı için obezite ve inflamasyon gibi hidrasyon durumu değişikliklerinde daha uygun görülmektedir (8, 297). PhA, hücrelerin genel sağlığını ve su dağılımını göstermektedir. İlginç bir şekilde, PhA vücut kütlesi ve hücre dışı sıvı/hücre içi sıvı ile ilişkilidir, ancak aynı zamanda inflamatuar hastalıklarda inflamasyon durumunun geçerli bir parametresi olarak da değerlendirilmesi uygundur (297).

Barbaso-Silva ve diğerleri (2005) tarafından PhA'nın sağlıklı bireylerde referans değerlerinin belirlenmesi amacıyla yapılan bir araştırmada, faz açısının cinsiyet, yaş, BKİ ve vücut yağ oranı (%) değişkenlerinden etkilendiği bulunmuştur. Sağlıklı bireylerin (832 erkek ve 1135 kadın) katıldığı bu araştırmada erkek bireylerin PhA'sı ( $7,48 \pm 1,10^{\circ}$ ) kadın bireylerden ( $6,53 \pm 1,01^{\circ}$ ) daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte PhA'nın, BKİ ile pozitif ve yaş, yağ oranıyla negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (297).

Selberg ve diğeri, yaptıkları çalışmada  $PhA > 5,4^\circ$ 'yi normal olarak sınıflandırmışlardır (298). Bununla birlikte farklı hastalık durumlarında  $PhA$  değerleri, pankreas kanseri ( $5,0^\circ$ ), yetersiz beslenme ve inflamasyon ( $4,91^\circ$ ), son dönem böbrek hastalığı ( $4,54^\circ$ ), akut lenfoblastik lösemi ( $5,3^\circ$ ) olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. İlave olarak, anoreksiya nervoza ve bulimiya nervoza gibi yetersiz beslenme veya kısıtlayıcı yeme bozuklukları olan denekler de daha düşük  $PhA$  değerlerine sahip olduğu bilinmektedir (299).

Bu çalışmada bireylerin KD öncesi ve sonrası BİA ile  $PhA$  değişimleri değerlendirilmiştir. Bireylerin KD müdahalesi öncesi tüm vücut  $PhA$  ortalaması  $5,75 \pm 0,46^\circ$  olup, KD müdahalesi sonrası  $5,86 \pm 0,51^\circ$  olarak bulunmuştur ( $p > 0,05$ ). Tablo 4.17'de görüldüğü üzere KD müdahalesi sonrasında, öncesine göre bölgesel  $PhA$  değişimlerinde bir artış görülmesine rağmen, bu değişimler istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ( $p < 0,05$ ). Bilimsel literatürde, PKOS'lu bireylerde  $PhA$ 'nı değerlendiren çok sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Dahası, herhangi bir diyet tedavisinin PKOS'lu bireylerde  $PhA$  üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle, yürüttüğümüz bu araştırmanın bilimsel literatüre önemli katkı sağlayacaktır.

Barrea ve diğeri (2019) tarafından 112 PKOS'lu ve 112 kontrol grubundan oluşan bir çalışmada, PKOS'luların  $PhA$  ( $5,76 \pm 0,7^\circ$ ) kontrol grubundan daha düşük ( $6,20 \pm 0,79^\circ$ ) bulunmuştur. Bu çalışmada elde edilen bulgular yürütülen bu çalışmayı da desteklemektedir. Bununla birlikte, Barrea ve diğeri'nin çalışmasında  $PhA$ 'nın inflamatuvar durum ve hiperandrojenemi ile negatif yönde ilişkili olduğu gösterilmiş ve  $PhA$ 'nın PKOS şiddetinin bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür (8).

Stefanaki ve diğeri (2019), normal vücut ağırlığındaki PKOS'lu 18-40 yaş arası 17 hasta ve 17 kontrolden oluşan 34 birey üzerinde metformin ve oral kontraseptif ilaç

kullanımını değerlendirdikleri araştırmada, PKOS'lu normal vücut ağırlığındaki kadın bireylerin aynı BKİ'de olan sağlıklı bireylere göre PhA değerlerini daha düşük olduğu gösterilmiştir (PKOS 3,4° ve kontrol 6,9°) (300).

Bel çevresi, bel/kalça, boyun çevresi, üst orta kol çevresi, bel/boy gibi antropometrik ölçümler bireylerin obezite, T2DM, kalp hastalıkları, hipertansiyon riskleriyle ilişkilidir (299). Kadın bireylerde bel çevresinin  $\geq 80$  cm, bel/kaç  $>0,80$ , bel/boy  $<0,5$ , boyun  $\geq 32$  cm ve üst orta kol çevresinin  $\geq 31,9$  cm'den olması kronik hastalık risklerini arttırmaktadır (94-100). Bu araştırmada katılımcıların çevre ölçümleri ve oranlarına ilişkin değişimler Tablo 4.17'de gösterilmektedir. Buna göre, KD müdahalesi öncesine göre sonrasında bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça, bel/boy, üst orta kol çevresi, göğüs çevresi ve boyun çevresi istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir ( $p<0,05$ ). Bu araştırmada bireylerin bel çevresi ölçümü ortalama  $98,69\pm 9,72$  iken, KD müdahalesi sonrasında  $92\pm 9,32$ 'ye düşmüştür ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Benzer şekilde, Paoli ve diğerlerinin yürüttükleri araştırmada, 12 hafta süren DKKD müdahalesi sonrası bel çevresi (öncesi  $100,7 \pm 4,81$  ve sonrası  $96,69 \pm 3,82$ ) önemli düzeyde azaldığı görülmüştür (7).

Kore'de yürütölen bir araştırmada 180 PKOS'lu bireyin BKİ ortalamasının  $23,0\pm 4,3$  kg/m<sup>2</sup> ve bel çevresinin  $74,8\pm 11,0$  cm olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, visceral adipozite indeksinin BKİ ve bel çevresiyle pozitif korelasyon gösterdiği ve bireylerde insülin direnci, hiperandrojenizm ve artmış KVH riskleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (302).

Aydoğdu ve diğerleri (2015) tarafından bir araştırmada ortalama yaşları  $21,3\pm 4,4$  olan 39 PKOS'lu bireyin, vücut antropometrik değerlendirmesinde ortalama BKİ  $24,5\pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup>, bel/kalça  $0,73\pm 0,1$  bulunmuştur (303). Bu araştırmada ise bireylerin, KD müdahalesi öncesi bel/kalça ortalama  $0,88\pm 0,05$  ve sonrasında ise  $0,85\pm 0,05$ 'tir ( $p:0,021$ ;  $p<0,05$ ).

Araştırmaya katılan bireylerin KD müdahalesi öncesi bel/boy ortalaması  $0,61\pm 0,06$  olup, müdahale sonrasında ortalama  $0,57\pm 0,06$ 'ya düştüğü görülmektedir ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Bununla birlikte, KD öncesi bel/boy oranına göre diyet sonrası bel/boy oranında görülen değişim miktarı ile IGF düzeyinde görülen değişim arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde (%60,6) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p:0,028$ ;  $p<0,05$ ).

Çalışmaya katılan bireylerin KD müdahalesi öncesi üst orta kol çevresi ortalaması  $33,46\pm 2,4$  iken, müdahale sonrasında  $31,54\pm 2,37$ 'ye düştüğü görülmektedir ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). İlave olarak, KD öncesi üst orta kol çevresine göre diyet sonrası üst orta kol çevresinde görülen değişim miktarı ile FSH (%65,4), androstenedion (%55,5) düzeyinde görülen değişim arasında negatif yönlü, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğu belirlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Geçmişten günümüze yapılan farklı araştırmalar boyun çevresinin obezite, kardiyovasküler riskler, metabolik sendrom, diyabet ve obstrüktif uyku apne sendromuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (304-306). Chen ve diğerleri (2020) tarafından yapılan bir çalışma sonucunda PKOS'lu hastalarda boyun çevresi ölçümünün insülin direncini belirlemede yeni, basit ve pratik bir yöntem olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir. Aynı zamanda, bu araştırma PKOS'lu hastalarda insülin direncini belirlemede boyun çevresi kesişim değeri 34,3 cm olarak bulunmuştur (307). Bir başka araştırmada, obezite cerrahisi için başvuran 107 morbid obez premenopozal kadında, boyun çevresinin ( $\geq 39$  cm) yüksek serbest androjen seviyeleri, menstrual düzensizlik, hirsutizm, infertilite, insülin direnci ve PKOS'la ilişkili olduğu bulunmuştur (308). Bu araştırmada bireylerin KD müdahalesi öncesi ve sonrasında boyun çevresi ölçümlerine bakıldığında, müdahale öncesine ( $34,85\pm 2,3$ ) göre sonrasında ( $33,19\pm 2,34$ ) görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p:0,002$ ;  $p<0,05$ ). Ancak, KD müdahalesi sonrası değişen çevre ölçümleriyle biyokimyasal ölçümlerde meydana gelen değişimler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo

4.24). Sonuç olarak, KD müdahalesiyle boyun çevresinde meydana gelen değişimlerin PKOS'ta hastalık risklerinin azaltılmasında etkili olabileceği varsayılabilir.

### **5.5. Bireylerin Ketojenik Diyet Müdahalesi Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Verilerine İlişkin Bulguların Tartışılması**

Dünya genelinde T2DM prevalansı gittikçe artmakta ve son 30 yılda orta yaşlarda diyabet görülme sıklığı 2 kat artmaktadır. DSÖ'ye göre yaklaşık 422 milyon birey dünya çapında diyabetten etkilenmekte ve her yıl 1,6 milyon ölüm diyabet kaynaklı olmaktadır (309). Türkiye'de 20-79 yaş arasındaki bireylerin 2035 yılında 11,8 milyonun diyabetli olacağı öngörülmektedir (308). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS hastalarının %50-70'inde görülmektedir (54). Yapılan epidemiyolojik araştırmalar, PKOS'un bozulmuş glukoz toleransı, GDM ve T2DM risklerinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (266). Sendromda, insülinle ilişkili değişimlerin olması androjen metabolizmasında anormalliklere ve değişen gonodotropin cevaplarına neden olduğu için hastalığın klinik ve biyokimyasal bulgularını etkilemektedir (14). Glukoz tolerans bozukluğu veya diyabet riski hem oligoanovülasyon hem de anovülasyon ve hiperandrojenizimli kadınlarda yüksektir. Ayrıca, bu risk obezite ile birlikte daha da artmaktadır (311). Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi verilerine göre diyabetli bireylerin %55'i obez ve %85'i fazla kiloludur (312). Bir diğer yandan, normal vücut ağırlığına sahip PKOS'lu bireyler ile aynı özelliklerde (yaş, BKİ, bel çevresi) sahip sağlıklı kadın bireylerin karşılaştırıldığı bir araştırmada, grupların açlık glukoz düzeyleri benzer bulunmuşken, PKOS'lu bireylerde açık insülin düzeyleri ve HOMA-IR düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (273). İlave olarak, PKOS'lu bireylerde genetik yatkınlığın insülin duyarlılığını azalttığı bilinmektedir (20).

Polikistik over sendromlu kadınlarda glukoz intoleransı için risk faktörleri arasında ailede diyabet öyküsü, yaş, obezite ve özellikle abdominal yağ dağılımı bulunmaktadır (54, 313). Daha önce 16-41 yaşları arasında 180 Koreli PKOS'lu bireyle yapılmış bir çalışmada, viseral yağ dokunun artışı insülin direncinin artmasına katkı sağladığı bulunmuştur (302).

Ketojenik diyet, diyabetik hastalarda insülin tedavisine geçmeden önce kullanılacak bir tedavi yaklaşımı olarak önerilmektedir (314). KD'ler, vücut ağırlığı, insülin seviyeleri, glisemik ve lipit profilindeki üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle diyabetik bireylerde tercih edilmektedir (315). PKOS'lu kadınlarda KD'nin terapötik etkilerine dair kanıtlar azdır. Mavropoulos ve diğerleri (2005) tarafından BKİ>27 kg/m<sup>2</sup> olan 5 PKOS'lu bireyde 24 hafta süresince ÇDKKD'in etkilerinin araştırıldığı bir pilot çalışmanın sonucunda, KD müdahalesinden sonra vücut ağırlığı %12, serbest testosteron %22, LH/FSH %36 ve açlık insülin düzeyinde %54 düşüşle anlamlı bir azalma olduğu sonucuna varılmıştır (248).

Araştırmaya katılan bireylerin %7,7'sinde bozulmuş açlık glukozu ile hiperinsülinemi ve %46,2'sinde insülin direnci bulunmaktadır (Tablo 4.18). Bireyler üzerinde ortalama 30,92±4,92 gün süren KD müdahalesi sonrasında glukoz, insülin ve HOMA-IR üzerinde düşüş olduğu bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 4.19). Bununla birlikte, DKKD müdahalemiz sonrasında görülen vücut ağırlığı ve BKİ değişimiyle insülin ve HOMA-IR düzeyinde görülen değişim arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde ilişki bulunmaktadır (p<0,05) (Tablo 4.22). Benzer şekilde, bir çalışmada 12 hafta süren DKKD müdahalesi sonrası fazla kilolu bireylerde glukoz, insülin, HOMA-IR düzeylerinde anlamlı düşüş olduğu bulunmuştur (7).

Yancy ve diğerleri (2005) tarafından, 21 morbid obez bireyin katıldığı 16 haftalık bir pilot çalışmada DKKD müdahalesi sonrasında HbA1C başlangıca göre %16, açlık

trigliserit düzeylerinin %42 ve vücut ağırlığı %6,6 azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, aynı çalışmada 7 katılımcı diyabetik ilaç kullanımını bırakmış, 10 katılımcıda doz azaltılmış ve 4 kişide herhangi bir ilaç değişikliği olmamıştır. Bu çalışma diğer çalışmalardan farklı olarak, KD ile başlangıçtan itibaren vücut ağırlığı azalmasından bağımsız olarak glisemik durumun iyileştiğini bildirmiştir (227).

Sağlıklı erkek gönüllülerden oluşan 12 kişi KD ve 8'i kontrol grubu olmak üzere toplam 20 bireyin katılımcı olduğu düşük karbonhidratlı diyetlerin etkilerini değerlendiren 6 haftalık bir çalışmada, KD grubunda insülin konsantrasyonunda başlangıçtan 3 haftaya (-%19,4) ve 6 haftaya (-%34,2) önemli bir azalma olmuştur. Bu araştırma sonucunda, araştırmacılar insülin konsantrasyonundaki değişikliklerin özellikle toplam yağ kütleindeki azalmayla birlikte vücut kompozisyonundaki değişimlerle doğrudan ilişkili olduğu; düşük karbonhidratlı diyetle endokrin adaptasyonunun KD ile hızlandırılmış kısa dönem kilo ve yağ kaybına aracılık ettiği sonucuna varmışlardır (147).

132 morbid obez hastada KD ile düşük yağlı diyetini karşılaştıran bir klinik çalışmada, KD grubunda kilo kaybı, trigliseridlerde azalmayla birlikte 6. ayda anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir. İlave olarak, KD grubunda açlık glukoz seviyeleri ortalama  $9 \pm 19$  oranında düşüş gösterirken, araştırmaya katılan diyabetik hastalarda daha yüksek bir açlık glukoz düşüşü görülmüştür. Bununla birlikte, düşük yağlı diyet grubuna kıyasla KD grubunda diyabetik olmayan hastalarda insülin duyarlılığı artışı daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır (316).

Ketojenik diyetin glisemik kontrolü iyileştirmesi üzerine etkilerini inceleyen, 734 hasta üzerinde 2-24 ay süreli yürütülen 9 randomize kontrollü araştırmanın sistematik derleme ve meta-analizi çalışma sonucunda, DKD'nin HbA1C ve trigliserit düzeylerinde önemli bir düşüş ile HDL kolesterol düzeyinde artışa neden olduğu gözlemlenmiştir (317).

Diyabetik hastalarda KD kullanımı faydalı olabilir; ancak uzun süre uygulanması için etkinliği tutarsızdır. Düşük yağlı diyetle KD'yi karşılaştıran 105 diyabetik hastayı içeren 1 yıllık süren randomize kontrollü bir çalışmada HbA1c'de çalışmanın ilk 3 ayında azalma gözlemlenmesine rağmen, 1 yılın sonunda anlamlı bir azalma görülmemiştir (318). Benzer bir sonuç da Guldbland ve diğerleri (2012) tarafından 61 diyabetik bireyde KD ile düşük yağlı beslenmeyi karşılaştıran kör olmayan randomize bir çalışma sonucunda bulunmuştur. Yapılan bu araştırmada, KD grubunda 6 ayda HbA1c'deki azalmalar, başlangıca göre daha yüksek bulunmasına rağmen 12 ay sonundaki değişim önemsiz bulunmuştur (319). KD'lerin potansiyelini sınırlayan faktör, yüksek karbonhidrat içerikli yiyecekleri tüketen diyabetik bireylerin uzun süreli diyet uyumunun zayıf olmasıdır (144, 318). Ayrıca, diyabetli hastalarda KD kullanımına ilişkin diğer endişeler, KD'nin başlamasından hemen sonra hipoglisemik ilaçların doz ayarlaması yapılmasının gerekliliğidir. İlaçlar uygun şekilde titre edilmediğinde oluşan hipoglisemi potansiyeli, ketoasidozun böbrek fonksiyonunu olumsuz etkilemesi nedeniyle yaşamı tehdit eder (144).

Dislipidemi, PKOS'ta en sık görülen metabolik anormalliklerin başında gelmektedir. Vücut ağırlığından bağımsız olarak dislipidemi ve KVH riski PKOS'lularda daha yüksektir (266). Bununla birlikte PKOS'tan etkilenen pek çok kadında lipit seviyeleri normal olabilmektedir. Hiperinsülinemiyle birlikte, bireylerde HDL-Kolesterol düşüklüğü, LDL-Kolesterol veya trigliserit yüksekliği görülebilmektedir (313, 320). Ancak, bazı araştırmalarda insülin bağımsız olarak PKOS'lu bireylerin LDL-Kolesterol yüksekliği olduğunu ortaya koymuştur (66, 321). Bu durumun nedeni olarak, dolaşımdaki androjen düzeylerindeki artış ya da PKOS'lu kadınların birinci derece akrabalarında muhtemel yüksek LDL-Kolesterol seviyelerinin varlığı gösterilmektedir (54, 322, 323).

Karbonhidrat kısıtlamasının aterosklerotik dislipidemi üzerine etkilerinin değerlendirildiği 178 erkek üzerinde yapılan 12 haftalık bir araştırmada, düşük karbonhidrat grubunun (düşük doymuş yağ içeren enerjinin %26'sının

karbonhidratlardan sağlandığı) ApoB’de önemli iyileşme; LDL’de düşüş ve rezidüel kardiyovasküler risk riskini artıran LDL partikül tepe çapında iyileşme olduğunu göstermiştir (324).

Araştırmamıza katılan bireylerin %38,5’inde total kolesterol, %46,2’sinde LDL-Kolesterol yüksekliği ve %92,3’ünde HDL-K düşüklüğü bulunmaktadır (Tablo 4.18). Tarkun ve diğerleri tarafından yapılan bir araştırmada, PKOS’lu kadın bireylerin kontrol grubuna göre serum trigliserit düzeyleri yüksek, HDL kolesterol düzeyleri ise düşük bulunmuşken, LDL kolesterol ve total kolesterol üzerinde önemli bir fark bulunmamıştır (273).

Katılımcılarda KD müdahalesi öncesi ve sonrası total kolesterol, LDL, trigliserit düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir değişim bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Ancak, KD müdahalesi öncesine ( $48,62\pm13,46$ ) göre sonrasında ( $40,92\pm7,95$ ) HDL kolesterol ortalamasında istatistiksel anlamlı düşüş olduğu görülmüştür ( $p:0,004$ ;  $p<0,05$ ) (Tablo 4.19). Çalışmamızdan farklı olarak, 14 fazla kilolu bireye 12 hafta süren DKKD müdahalesi sonrası fazla kilolu bireylerde trigliserit, total kolesterol, LDL-Kolesterol seviyelerinde belirgin bir düşüş ile HDL-Kolesterol seviyesinde yükseliş görülmüştür (7).

Shai ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada, 322 orta derecede obez bireyin 2 yıl süren takibinde düşük karbonhidrat beslenen grupta HDL-kolesterol seviyesindeki artış, trigliserit seviyesinde düşüş, Akdeniz diyeti ve düşük yağlı beslenen gruba göre daha fazla bulunmuştur (236).

ASRM tarafından yayınlanan klavuzda, PKOS’lularda KVH risklerinin belirlenmesinde HDL dışı kolesterol ve bel çevresinin önemli bir gösterge olabileceği bildirilmektedir (266). Araştırmamızda, KD müdahalesi sonucu değişen çevre

ölçüleriyle, total kolesterol, trigliserit, HDL-Kolesterol ve LDL-Kolesterol arasında bir korelasyon bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

Polikistik over sendromlu bireylerde prolaktin sekresyonu anormallikleri sık görülmektedir. Azziz ve diğerleri tarafından yapılan meta-analiz araştırmasında 7563 PKOS'lu bireyin %2,8'inde hiperprolaktinemi olduğu bulunmuştur (54). Çalışmamıza katılan bireylerin %38,5'inde hiperprolaktinemi bulunmaktadır (Tablo 4.18). Araştırma süresince uygulanan DKKD müdahalesi sonunda prolaktin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düştüğü görülmüştür ( $p:0,021$ ,  $p<0,05$ ). Bununla birlikte, bu çalışmada kan prolaktin düzeylerine bakıldığında KD müdahalesi öncesi (ortalama  $24,42\pm 17,19$ ) ve sonrası (ortalama  $15,95\pm 7,77$ ) istatistiksel anlamlı bir düşüş olduğu bulunmuştur ( $p:0,021$ ;  $p<0,05$ ).

Polikistik over sendromlu bireylerde hiperinsülinemi, over teka hücrelerinden androjen üretimine ve karaciğerde SHBG üretiminin azalmasına neden olmaktadır (14, 291, 325). Bu çalışmada, KD öncesi kan SHBG ortalaması  $34,81\pm 15,42$  olup, KD müdahalesi sonrasında artarak  $60,58\pm 28,44$  bulunmuştur. KD müdahalesi öncesi ve sonrasında SHBG ortalamasında görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Koreli PKOS'lu bireyler üzerinde yürütülen çalışmada, VAI ile BKİ, hs-CRP, bel kalça oranı ve HOMA-IR arasında pozitif; SHBG ile negatif bir korelasyon saptanmıştır (302). Yaptığımız çalışmada, KD öncesine göre sonrasında görülen antropometrik değişimlerle SHBG arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Polikistik over sendromlu hastalarda gonadotropin salgılanmasındaki anormalliklerin varlığı uzun yıllardır bilinmektedir. Çeşitli araştırmalar PKOS'lu hastaların %75'inden fazlasında gonadotropin fonksiyonlarının bozulduğunu bildirmektedir. Bu anormallikler, hızlandırılmış GnRH/LH nabız frekansından

kaynaklanan LH salgısının artmasından oluşurken, FSH seviyeleri normal veya hatta azalmıştır. LH seviyesi veya LH/FSH yükselmişse, PKOS teşhisi için destekleyici bilgiler sağlayabileceği bilinmektedir (54).

Yürütülen bu araştırma örneklemini hafif kilolu ve obez kadın bireyler oluşturmaktadır ve LH/FSH katılımcıların yalnızca KD müdahalesi öncesinde %23,1’inde yüksek bulunmuştur (Tablo 4.18). KD müdahalesi sonrasında, öncesine göre FSH, LH, LH/FSH, DHEA-SO4, androstenedion ve estradiol kan düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0,05$ ). İlave olarak, KD müdahalesi sonrasında üst orta kol çevresi değişim miktarı ile FSH (%65,4) ve androstenedion (%55,5) düzeyinde görülen değişim arasında ters yönlü, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Ayrıca, KD öncesi yağsız kütle, kas ve sıvı kütlelerine göre diyet sonrası yağsız kütle ile kas ve sıvı kütlelerinde görülen değişim miktarı ile FSH düzeyinde görülen değişim arasında ters yönlü, yüksek düzeyde (%64,8) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p:0,017$ ;  $p<0,05$ ).

Fazla kilolu 14 bireyin takip edildiği 12 haftalık çalışmada DKKD müdahalesi sonrasında LH/FSH oranı, toplam LH, serbest testosteron, DHEA-SO4 kan düzeyleri düşmüşken, estradiol, progesteron ve SHBG seviyeleri artmıştır (7).

Aydoğdu ve diğerlerinin (2015), benzer BKİ’si olan sağlıklı yetişkinlerle PKOS’u olan bireyleri karşılaştırdıkları kontrollü çalışmada, PKOS’u olan bireylerin plazma trigliserit, LH/FSH oranı, testosteron, insülin, hs-CRP, HOMA-IR, DHEA-SO4 ve visceral adipozite indeksinin (VAİ) belirgin bir şekilde yüksek ve HDL-Kolesterolün düşük olduğu sonucunu bulmuşlardır (303).

Hiperandrojenemi, dolaşımdaki androjen seviyelerinin yüksekliğini ifade etmektedir. Dolaşımda en sık bulunan androjenler testosteron (T), androstenedione ve DHEA'dır. Testosteron, dolaşımda SHBG ve diğer albümin gibi proteinlere bağlı olarak taşınır. PKOS'lu 6281 kadının incelendiği meta-analizde total testosteron yüksekliği bireylerin %29,3'ünde, DHEA-SO4 yüksekliği %3,9 oranında görülmektedir (54). AES derleme yayınında 5647 PKOS'lu kadın bireyin %36,8'inde yüksek total testosteron düzeyleri ve %28,2'sinde ise yüksek DHEA-SO4 düzeyleri bulunmuştur (14). Bununla birlikte, PKOS'lu kadınların %20-40'ında androjen seviyeleri normal sınırdadır olabilmektedir (54).

Testosteron kolesterolden sentezlendiğinden, KD'nin tipik bir batı diyetine kıyasla daha yüksek kolesterol içeriği nedeniyle toplam testosteron seviyelerini artırabileceği varsayılmaktadır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, direnç antrenmanı yapan erkeklerde KD'nin testosteron üzerindeki hormonal etkisini bildirmiştir (326). Bu çalışmada, bir hafta boyunca karbonhidrat verilmesinin ardından 25 erkek 10 hafta boyunca KD veya batı diyetine olarak 2 gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonunda, toplam testosteron seviyeleri açısından, KD grubunda, batı diyet grubuna kıyasla toplam testosteronda başlangıca göre önemli bir artış gözlemlenmiştir (sırasıyla 118 ng/dL vs. 36 ng/dL). Bu durum artan kolesterol alımına bağlı olarak, testosteron üretiminin artmasıyla açıklanmaktadır. Ancak, 12 sağlıklı gönüllü üzerinde 6 hafta süreli yapılan başka bir çalışmada, düşük karbonhidrat diyetinin testosteron veya SHBG herhangi bir önemli değişiklik göstermediği bildirilmiştir (147). Sonuç olarak, KD'nin testosteron üzerinde minimal bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir (144).

Bu araştırmada KD müdahalesi öncesi ve sonrası bireylerin %53,8'inde total testosteron yüksekliği bulunmuştur (Tablo 4.18). Ortalama 4 haftalık KD müdahalesi sonrasında, katılımcılarımızın müdahale öncesine göre total testosteron düzeyleri arasında anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Bununla birlikte, bireylerin besin tüketimleri incelendiğinde KD müdahalesi öncesinde toplam kolesterol alımının, müdahale sonrasına göre daha düşük olduğu görülmüş ( $p>0,05$ ); ancak, KD

müdahalesi sonrasında bireylerin kan total kolesterol düzeylerinde önemli bir değişim görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Çalışma sonunda katılımcıların total testosteron ve DHEA-SO4 düzeylerinde herhangi bir değişimin görülmemesi kan kolesterol düzeylerinin değişmemesine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Polikistik over sendromlu kadınların %25-35'inde dolaşımda DHEA-SO4 yüksekliği bulunmaktadır (45). PKOS teşhisi için DHEA'nın ölçümü, temel olarak günlük dolaşım düzeylerinde meydana gelen değişim, düşük konsantrasyonu, doğru ve hassas analiz yöntemlerinin geliştirilmesinin gerekliliği ve kan alma stresi de dahil olmak üzere bireylerin stres durumuna bağlı olarak değişkenlik göstermesi nedeniyle sınırlı tanısal kullanıma sahiptir (54, 327). Ancak, klinik olarak, DHEA-SO4 metabolitinin dolaşımdaki seviyelerinin ölçümü geleneksel olarak adrenal androjen fazlalığının belirteci olarak kullanılmıştır. Çünkü bu hormon, %97-99 oranında adrenokortikal orjinli olup, dolaşımda bulunan en bol steroiddir. İlave olarak, uzun yarı ömrü nedeniyle gün içerisinde ve menstruasyon döngüsü boyunca nispeten stabildir ve kolaylıkla ölçülebilir (54). Serum DHEA-S yarılanma ömrü 7-10 saattir (328).

Bu çalışmada KD müdahalesi öncesi ve sonrası bireylerin %53,8'inde DHEA-SO4 yüksekliği bulunmakta olmasına rağmen, ortalama 4 haftalık KD müdahalesi sonrasında DHEA-SO4 düzeyleri arasında anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Bunun nedeni, bireylerin diyet müdahalesi sırasında genel beslenme alışkanlıklarından farklı bir diyet uygulamalarına bağlı görülebilecek stres ve yarılanma ömrünün uzunluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

Androstenedion, adrenal korteks ve over teka hücrelerinden salgılanan bir androjendir. Fizik muayenesi yapılan ve androstenedion ölçümleri olan 277 kadın bireyden oluşan bir çalışmada, PKOS tanısı alan 11 kadının 2'sinde (% 18) normal üstü

androstenedion seviyeleri olduğu görülmüştür (14). Yürütülen bu araştırmamda, KD müdahalesi öncesinde bireylerin %61,5'inde yüksek androstenedion düzeyleri görülürken, müdahale sonrasında bu oran %46,2'ye düşmüştür. Ancak, KD müdahalesi öncesine göre kan androstenedion düzeyi ortalamasında düşüş görülmesine rağmen istatistiksel olarak bu değişim anlamlı bulunmamıştır (p: 0,127, p>0,05).

Polikistik over sendromunda KD kullanımına ilişkin teorik varsayımlar, düşük karbonhidrat alımının neden olduğu fizyolojik ketozisin dolaşımdaki insülin seviyelerini ve dolayısıyla IGF-1 seviyelerini düşürdüğü; bundan dolayı hem yumurtalık hem de adrenal androjenlerin üretimi üzerindeki uyarı baskıladığı gözlemine dayanmaktadır (7). Araştırmada, KD müdahalesi öncesi ve sonrası IGF-1 düzeylerinde görülen düşüş (196,92±63,71 vs. 156,04±59,15) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.001; p<0.05). Volek ve diğerlerinin (2002), 12 sağlıklı gönüllü üzerinde 6 hafta süreli yürüttükleri araştırmada ise düşük karbonhidrat (<50 g/gün) tüketimi IGF-1 düzeyinde herhangi bir önemli değişiklik görülmediği bildirilmiştir (147).

Gerçekte PKOS hastaları, periferal inflamasyonu ortaya çıkaran daha yüksek dolaşımdaki lenfositler, monositler, eozinofilik granülositler ve ayrıca daha yüksek CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 ile karakterize edilir. TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın insülin direncini ve androjen üretimini uyararak, hipotalamik-hipofiz-yumurtalık eksenini bozmaktadır (7, 272, 329). Adipoz doku ve kas dokusunda TNF- $\alpha$ 'nın aşırı ekspresyonunun, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini azaltarak insanlarda insülin direnci gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Xiong ve diğerleri (2011) yaşları 20-38 arasında olan PKOS'lu 86 birey ve 50 bireyden oluşan kontrol grubunun oluşturduğu randomize bir araştırmada, PKOS'lu bireylerin serum TNF- $\alpha$  düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (2,312 ±1,762 ve 1,751±1,725, p<0,05) (329). Tarkun ve diğerleri (2006), normal vücut ağırlığına sahip PKOS'lu 32 kadın bireyle aynı yaş ve vücut ağırlığına sahip 25 sağlıklı bireyin karşılaştırıldığı araştırmada, PKOS'lu

bireylerde TNF-  $\alpha$  düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (PKOS:  $5,27 \pm 1,59$ , Kontrol:  $4,48 \pm 0,81$ ,  $p < 0,05$ ). Aynı zamanda bu araştırmada, TNF-  $\alpha$  serum konsantrasyonu BKİ, bel çevresi, trigliserit düzeyi, insülin ve HOMA-IR düzeyleriyle pozitif ilişkili olduğu görülmüştür (272). Bu araştırmada, KD müdahalesi sonrasında vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, insülin ve HOMA-IR seviyelerinin düşmesine rağmen serum TNF- $\alpha$  düzeyinin (ortalama  $3,02 \pm 1,59$  vs. ortalama  $4,5 \pm 3,07$ ) arttığı bulunmuştur ( $p: 0,039$ ;  $p < 0,05$ ).

### 5.6. Araştırmanın Sınırlılıkları

Polikistik over sendromlu kadın bireylerde ketojenik diyetin biyokimyasal ve antropometrik parametreler üzerindeki etkisinin incelendiği bu araştırmanın sınırlılıkları şu şekilde özetlenmektedir:

1. Çalışmaya dahil edilen bireylere uygulanan DKKD müdahalesi nedeniyle oluşan vücut ağırlığı kaybı, çalışmada biyokimyasal parametrelerin değişimini etkileyebilir.
2. Araştırmada bireylerin fiziksel aktivite düzeyinin takibi amacıyla kullanılan akıllı cihazlardaki (akıllı saat, cep telefonu vb.) pedometre uygulamalarının olası algoritmalarındaki farklılık çalışmayı etkileyebilir.

## 5.7. Sonuç ve Öneriler

### 5.7.1. Sonuçlar

Çalışma yaşları 18-44 arasında değişen PKOS teşhisi almış 13 kadın bireyle yürütülmüştür. Ketojenik diyet tedavisinin PKOS'ta bireylerde meydana getirebileceği antropometrik ve biyokimyasal değişimlerin değerlendirilmesi amacıyla 4 hafta süren DKKD müdahalesinin yapıldığı bu araştırmaların sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenmiştir:

1. Bireylerin demografik özelliklerinde yaş ortalaması  $29,77 \pm 7,54$  yıl olup, katılımcıların %84,6'sı bekar (n=11) ve %76,9'unun (n=10) eğitim düzeyi lisans düzeyinde olduğu bulunmuştur.
2. Bireylerin %38,5'inde (n=5) PKOS dışı hastalık tanıları bulunduğu saptanmıştır. PKOS dışı hastalık tanısı olan bireylerin %40'ında (n=2) ülser-gastrit ve migrenin en sık görülen hastalıklar olduğu görülmüştür. Katılımcılar herhangi bir ilaç kullanmadıklarını belirtmiştir.
3. Bireylerin %23,1'inde (n=3) sindirim sisteminde herhangi bir belirti görüldüğü bildirilmiştir. Sindirim sisteminde belirti görülen bireylerin %100'ünde (n=3) gaz ve %33,3'ünde (n=1) ishal görüldüğü bildirilmiştir.
4. Bireylerin %46,2'si (n=6) besin takviyesi kullanımı olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, besin takviyesi kullanımı olduğunu bildiren katılımcıların %33,3'eri (n=2) magnezyum, omega-3, kollajen, D vitamini ve %16,7'si (n=1) beta-glukan kullandığını ifade etmiştir.
5. Bireylerin %23,1'i (n=3) düzenli fiziksel aktivite yaptığını bildirmiştir. Düzenli fiziksel aktivite yapan bireylerin haftalık ortalama egzersiz süresi  $460 \pm 191,12$ 'dir. Düzenli fiziksel aktivite yapan bireylerin %66,7'si (n=2) her gün fiziksel aktivite yaptığını bildirmiştir. Bununla birlikte yapılan fiziksel aktivite türü incelendiğinde bireylerin %66,7'si (n=2) yürüyüş ve %33,3'ü

(n=1) fitness, yoga ile pilates yaptığını beyan etmiştir. Ayrıca, bireylerin araştırma süresince adım sayısı ortalaması  $5465,77 \pm 1590,53$  olduğu bulunmuştur.

6. Araştırmaya katılan bireylerin geçmiş diyet uygulama durumu sorgulandığında %76,9'unun (n=10) diyet uyguladığı görülmüştür. Diyet uygulayan bireylerin %70'i (n=7) uyguladıkları diyet konusunda diyetisyen desteği aldığını belirtmiştir. İlave olarak, diyet uygulayan katılımcıların %70'i (n=7) akdeniz diyeti, %50'si (n=5) düşük kalorili diyet, %2'si (n=2) akupunktur, %10'unda (n=1) da FODMAP ve İF diyeti deneyimi olduğu ifade edilmiştir.
7. Katılımcıların %92,3'ünde (n=12) herhangi bir besin alerjisi veya intoleransı olmadığı bildirilmiştir.
8. Bireylerin içecek tüketimleri incelendiğinde günlük su tüketimi ortalama  $1607,69 \pm 941,15$  ml olduğu bildirilmiştir. Katılımcıların %84,6'sı (n=11) kefir ve %76,9'u (n=10) meyve suyu tüketmediği görülmüştür. İlave olarak, araştırmaya katılan bireylerin %23,1'i (n=3) haftada 1-2 kez alkol tükettiğini bildirmiştir.
9. Bireylerin KD müdahalesi öncesi enerji alımları ortalama  $1405,82 \pm 294,21$  kkal olarak saptanmıştır. KD müdahalesi sırasında bireylerin ihtiyaçları doğrultusunda DKKD planlanmış ve bireylerin ortalama  $1582,53 \pm 165,68$  kkal enerji alımları olduğu saptanmıştır.
10. Çalışmaya katılan bireylerin karbonhidrat, protein, yağ alımları KD müdahalesi öncesinde sırasıyla ortalama  $129,21 \pm 38,32$ ,  $69,65 \pm 18,03$  ve  $65,8 \pm 15,88$  g/gün olup, DKKD müdahalesinde ise sırasıyla ortalama  $13,55 \pm 3,13$ ,  $82,93 \pm 7,33$  ve  $133,42 \pm 16,31$  g/gün tüketildiği saptanmıştır.
11. Bireylerin KD müdahalesi öncesi, diyetin makro besin öğelerinin toplam enerji alımına katkısı incelendiğinde oransal olarak %37,31 $\pm$ 6,52'si karbonhidrat, %20,64 $\pm$ 3,67'si protein ve %41,77 $\pm$ 6,13'ü yağlardan sağlandığı belirlenmiştir. KD müdahalesi sonrasında verilen diyetin toplam enerji alımına katkısı ise sırasıyla ortalama karbonhidrat, protein ve yağ oranları %3,62 $\pm$ 0,77, 21,46 $\pm$ 1,85 ve 75,08 $\pm$ 1,85 olduğu saptanmıştır. KD müdahalesi öncesi ve sonrası enerjinin makro besinlerden sağlanan oranları arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

12. Araştırmaya katılan bireyler KD müdahalesi öncesi enerji, protein (g), yağ (g), yağ (%), çoklu doymamış yağ asidi (g), tekli doymamış yağ asidi (g), doymuş yağ asidi (g), omega-6 (g), omega-3 (g), kolesterol (mg), folat, E vitamini, kalsiyum, fosfor, demir tüketimi ortalamasına göre, müdahale sonrasında tüketimlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).
13. Bireylerin KD öncesi karbonhidrat (g), karbonhidrat (%), fruktoz (g), selenyum ( $\mu\text{g}$ ) glisemik indeks ortalamasına göre diyet sonrasında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ).
14. Araştırmaya katılan bireylerin mikro besin öğelerinden ketojenik diyet öncesi ve sonrasında TÜBER'e göre yeterli alım düzeyini karşılama oranlarına bakıldığında, ketojenik diyet müdahalesi sonrasında B12 vitamini, E vitamini, folat, kalsiyum, fosfor, demir ve kolesterol yeterli alım düzeyini karşılama oranında görülen artış ve selenyum yeterli alım düzeyini karşılama oranında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).
15. Bireylerin %23,1 (n=23) geçmiş istemli gebelik geçmişi bulunduğu saptanmıştır. Katılımcılar geçmiş gebeliklerine ilişkin herhangi bir tedavi almadıklarını belirtmiştir. Gebelik geçmişi olan bireylerden %66,7'si (n=3) geçmiş gebeliğine ilişkin sağlık sorunu yaşadığını bildirmiştir. Gebelikte yaşanan sorunların %33,3'ünün (n=1) koku hassasiyeti, kabızlık ve hiperemesis olduğu saptanmıştır.
16. Bireylerin %76,9'unun (n=10) menstrual siklus süresinin 25-35 gün aralığında ve %15,4'ünün (n=2) >35 gün olduğu bildirilmiştir.
17. Bireylerin menstrual kanama süresi %76,9'unun (n=10) 3-6 gün aralığında ve %15,4'ünün (n=2) 7-10 gün olduğu bildirilmiştir.
18. Katılımcıların, KD öncesi siklus süre ortalaması  $35,54\pm 13,28$  gün olup, KD müdahalesi sonrası ortalaması  $30,92\pm 4,92$  gün olduğu bulunmuştur. KD müdahalesi sonrası siklus süresinde bir düşüş görüşmesine rağmen, istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).
19. Bireylerin PKOS klinik bulgularında %84,6'sında (n=11) hirsutizm, %61,5'inde (n=8) saç dökülmesi, %46,2'sinde (n=6) ciltte yaşlanma ve %38,5'inde (n=5) akne şikayeti olduğu bulunmuştur.

20. Çalışmaya katılan bireylerin mFG hirsutizm skoru ortalaması  $15,46 \pm 7,72$  olduğu saptanmıştır.
21. Bireylerin hirsutizm skoru ile KD müdahalesi öncesi antropometrik ölçümlerinin korelasyonu incelendiğinde, hirsutizm skoru ile KD öncesi vücut ağırlığı arasında ters yönlü, orta düzeyde (%50,3) ve yağ kütlesi arasında ters yönlü, orta düzeyde (%52,3) bir ilişki olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).
22. Bireylerin hirsutizm skoru ile KD müdahalesi öncesi biyokimyasal verilerin korelasyonu incelendiğinde, hirsutizm skoru ile KD öncesi SHBG arasında ters yönlü, orta düzeyde (%52,3) bir ilişki bulunmakla birlikte, bu ilişki anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).
23. Bireylerde KD müdahalesi sırasında yan etki olarak sırasıyla %76,9'u ( $n=10$ ) baş ağrısı, %53,8'i ( $n=7$ ) ağız kokusu ve kabızlık, %46,2'si laterji, %30,8'i ( $n=4$ ) hipoglisemi, %15,4'ü ( $n=2$ ) kramp ve %7,7'si ( $n=1$ ) ishal varlığı saptanmıştır.
24. Bireylerin KD öncesi vücut ağırlığı ortalaması  $77,13 \pm 14,24$  ve müdahale sonrasında ortalama  $71,83 \pm 13,62$  olarak bulunmuştur. KD müdahalesi öncesine göre sonrasında vücut ağırlığında meydana gelen değişim istatistiksel anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p:0,001$ ,  $p < 0,05$ ).
25. Ketojenik diyet müdahalesi sonrası katılımcıların vücut ağırlığı kayıp oranı ortalama  $6,90 \pm 2,04$ 'tür.
26. Bireylerin KD öncesi BKİ ortalaması  $29,28 \pm 4,78$  olup, müdahalesi sonrasında  $27,28 \pm 4,59$ 'a düşmüştür. KD müdahalesi öncesine göre sonrasında BKİ'de görülen düşüş istatistik anlamlı bulunmuştur ( $p:0,001$ ,  $p < 0,05$ ).
27. Bireylerin KD öncesi yağ oranı ortalaması  $35,43 \pm 4,66$  olup, müdahalesi sonrasında  $33,89 \pm 4,56$ 'ya düşmüştür. KD müdahalesi öncesine göre sonrasında yağ oranı ortalamasında görülen düşüş istatistik anlamlı bulunmuştur ( $p:0,007$ ,  $p < 0,05$ ).
28. Bireylerin KD öncesi diğer antropometrik ölçümlerinden BMH, yağ kütlesi, yağsız kütle, kas kütlesi, sıvı kütlesi, iç yağlanma oranı değerlerine göre diyet sonrasında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). İlave olarak, katılımcıların KD öncesi ve sonrası bölgesel yağ kütlesi değerleri

karşılaştırıldığında, KD öncesi sağ kol, sol kol, sağ bacak, sol bacak ve gövdedeki yağ kütlesi kayıplarında meydana gelen diyet sonrası düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

29. Bireylerin KD öncesi tüm vücut bacadan bacağa faz açısı ortalaması  $75\pm0,46$  ve müdahale sonrasında  $5,86\pm0,51$ 'e yükseldiği saptanmıştır. KD müdahalesi sonrasında tüm vücut bacadan bacağa faz açısı ortalamasında yükselme olmasına rağmen, bu değişim istatistiksel anlamlı saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
30. Bireylerin KD öncesi bel çevresi ortalaması  $98,69\pm9,72$  ve müdahalesi sonrasında  $92\pm9,32$ 'ye düşmüştür. KD müdahalesi öncesine göre sonrasında bel çevresi ortalamasında görülen düşüş istatistik anlamlı bulunmuştur ( $p:0,000$ ,  $p<0,05$ ).
31. Bireylerin KD öncesi bel/kalça oranı ortalaması  $0,88\pm0,05$  ve müdahalesi sonrasında  $0,85\pm0,05$ 'e düşmüştür. KD müdahalesi öncesine göre sonrasında bel/kalça oranı ortalamasında görülen düşüş istatistik anlamlı bulunmuştur ( $p:0,021$ ,  $p<0,05$ ).
32. Bireylerin KD öncesi bel/boy oranı ortalaması  $0,61\pm0,06$  ve müdahalesi sonrasında  $0,57\pm0,06$ 'ya düşmüştür. KD müdahalesi öncesine göre sonrasında bel/boy oranı ortalamasında görülen düşüş istatistik anlamlı bulunmuştur ( $p:0,000$ ,  $p<0,05$ ).
33. Bireylerin KD öncesi boyun çevresi ortalaması  $34,85\pm2,3$  ve müdahalesi sonrasında  $33,19\pm2,34$ 'e düşmüştür. KD müdahalesi öncesine göre sonrasında boyun çevresi ortalamasında görülen düşüş istatistik anlamlı bulunmuştur ( $p:0,002$ ,  $p<0,05$ ).
34. Bireylerin KD öncesi diğer antropometrik ölçümlerden kalça, üst orta kol, ve göğüs değerlerine göre diyet sonrasında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
35. Çalışmaya katılan bireylerin KD öncesi glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri sırasıyla ortalama  $88\pm9,31$ ,  $12,26\pm6,28$  ve  $2,73\pm1,56$  olarak saptanmış olup, KD sonrasında sırasıyla  $78,54\pm12,39$ ,  $7,06\pm4,73$  ve  $1,43\pm1,11$ ' düşmüştür. KD müdahalesi öncesine göre sonrasında glukoz, insülin ve HOMA-IR düzeyinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,001$ ,  $p<0,05$ ).

36. Bireylerin KD öncesi FSH, LH ve LH/FSH oranı sırasıyla  $5,42\pm 1,69$ ,  $8,07\pm 3,81$  ve  $1,56\pm 0,6$  olarak saptanmış olup, müdahale sonrasında sırasıyla  $5,82\pm 2,13$ ,  $7,52\pm 2,92$  ve  $1,39\pm 0,54$  olduğu saptanmıştır. KD müdahalesi sonrasında FSH'ta artış ve LH ile LH/FSH oranında düşüş görülmesine rağmen, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
37. Çalışmaya katılan bireylerin KD öncesi prolaktin düzeyi ortalama  $24,42\pm 17,19$  ve sonrasında  $15,95\pm 7,77$ 'ye düştüğü saptanmıştır. KD müdahalesi sonrasında prolaktin düzeyinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,021$ ,  $p<0,05$ ).
38. Bireylerin KD öncesi DHEA-SO4 düzeyi  $388,07\pm 125,66$  olarak saptanmış olup, müdahale sonrasında  $419,63\pm 177,39$  olduğu saptanmıştır. KD müdahalesi sonrasında DHEA-SO4 düzeyinde meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
39. Bireylerin KD öncesi total testosteron düzeyi  $0,49\pm 0,18$  ve müdahale sonrasında  $0,51\pm 0,22$ 'a yükselmiştir. KD müdahalesi sonrasında total testosteron düzeyinde meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
40. Bireylerin KD öncesi SHBG düzeyi  $34,81\pm 15,42$  ve müdahale sonrasında  $60,58\pm 28,44$ 'e yükselmiştir. KD müdahalesi sonrasında SHBG düzeyinde meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,000$ ,  $p<0,05$ ).
41. Bireylerin KD öncesi IGF-1 düzeyi  $196,92\pm 63,71$  ve müdahale sonrasında  $156,04\pm 59,15$ 'e düşmüştür. KD müdahalesi sonrasında IGF-1 düzeyinde meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,001$ ,  $p<0,05$ ).
42. Bireylerin KD öncesi androstenedion düzeyi  $3,95\pm 1,55$  ve müdahale sonrasında  $3,19\pm 1,72$ 'ye düşmüştür. KD müdahalesi sonrasında androstenedion düzeyinde düşüş olmasına rağmen, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,127$ ,  $p>0,05$ ).
43. Bireylerin KD öncesi estradiol düzeyi  $56,01\pm 31,79$  ve müdahale sonrasında  $53,61\pm 21,22$ 'ye düşmüştür. KD müdahalesi sonrasında estradiol düzeyinde meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

44. Bireylerin KD öncesi TNF- $\alpha$  düzeyi  $3,02\pm 1,59$  ve müdahale sonrasında  $4,5\pm 3,07$ 'ye yükselmiştir. KD müdahalesi sonrasında TNF- $\alpha$  düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
45. Çalışmaya katılan bireylerin, KD öncesine göre diyet sonrası antropometrik ölçümlerinde görülen değişim miktarı ile biyokimyasal parametrelerde görülen değişim miktarlarının korelasyonu incelendiğinde; vücut ağırlığında görülen değişim miktarı ile insülin (%78,1) ve HOMA-IR (%85,5) düzeyinde görülen değişim arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p<0,05$ ).
46. Ketojenik diyet müdahalesinde vücut ağırlığı kaybı oranı (%) ile diyet öncesine göre sonrasında biyokimyasal parametrelerde görülen fark arasında istatistik anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
47. Bireylerin, KD öncesi BKİ'ye göre diyet sonrası BKİ'de görülen değişim miktarı ile insülin (%75) ve HOMA-IR (%83,2) düzeyinde görülen değişim arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
48. Bireylerin, KD öncesi yağ oranına (%) göre diyet sonrası yağ oranında (%) görülen değişim miktarı ile FSH düzeyinde görülen değişim arasında pozitif yönlü, orta düzeyde (%58,8) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p:0.035$ ;  $p<0,05$ ).
49. Bireylerin, KD öncesi yağsız kütle, kas ve sıvı kütlesine göre diyet sonrası yağsız kütle ile kas ve sıvı kütlesinde görülen değişim miktarı ile FSH düzeyinde görülen değişim arasında ters yönlü, yüksek düzeyde (%64,8) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $p:0.017$ ;  $p<0,05$ ).
50. Bireylerin, KD öncesi bel/boy oranına göre diyet sonrası bel/boy oranında görülen değişim miktarı ile IGF-1 düzeyinde görülen değişim arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde (%60,6) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $p:0.028$ ;  $p<0,05$ ).
51. Çalışmada katılımcıların, KD öncesi üst orta kol çevresine göre diyet sonrası üst orta kol çevresinde görülen değişim miktarı ile FSH (%65,4) ve androstenedion (%55,5) düzeyinde görülen değişim arasında ters yönlü,

yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

### 5.7.2. Öneriler

Polikistik over sendromu, ergenlik döneminden başlayan menstrual düzensizlikler, polikistik overlerle birlikte hirsutizm, akne, aleopesi gibi klinik bulgularla, endokrin sistemi etkileyerek yetişkinlik ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde infertilite, jinekolojik kanserler, obezite, T2DM, KVH gibi yaşamı tehdit eden kronik hastalıklara zemin hazırlayan önemli bir hastalıktır. PKOS'lu bireylerde görülen klinik ve biyokimyasal bulguların çeşitliliği hastalıkta hastaya özgü tedavi seçeneklerinin düşünülmesi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Yaşam boyu süren PKOS tedavisinde özellikle ideal vücut kompozisyonunun sürdürülmesi, menstruasyonun düzenlenmesi, hormonal regülasyon önemlidir.

Ketojenik diyet, uzun yıllardır farklı hastalıkların tedavisinde kullanılan tıbbi bir beslenme stratejisidir. PKOS'ta görülen fazla kilo, abdominal yağlanma, insulin direnci ve dislipidemi özellikle PKOS'lu bireylerde düşük kalorili ketojenik diyet tedavisinin klinik yararlarını düşündürmektedir.

Yapılan bu araştırmada, ortalama 4 hafta süren KD müdahalesi sonrasında bireylerin kan glukoz, insulin, HOMA-IR, HDL, prolaktin ve IGF-1 değerlerinde düşüş ile SHBG ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde artış olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, KD diyet müdahalesi çeşitli antropometrik parametreler üzerinde olumlu değişimler sağladığı gösterilmiştir.

Bu sonuçlarla birlikte, hekim tarafından belirlenen uygun PKOS hastalarına, deneyimli bir diyetisyen tarafından belirli bir süre yapılacak ketojenik diyet tedavisi seçilmiş hastalarda yarar sağlayabilir.

Ketojenik diyet tedavisi çoğu PKOS'lu bireyin genel beslenme alışkanlıklarının aksine çok düşük karbonhidratlı bir diyet yöntemi olduğu için uzun süreli hastanın diyet uyumu sürdürülememektedir. Bu nedenle, seçilmiş hastalarda belirli süreli ketojenik diyet beslenme tedavisi düşünülmeli ve hastanın diyetisyen tarafından yakın izlemi önem kazanmaktadır.

Ketojenik diyet tedavisinin PKOS'lularda uzun dönem klinik ve biyokimyasal parametrelere etkilerinin anlaşılması için geniş örneklemlili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Şahmay S, Atakul N. Polikistik Over Sendromu. Türkiye Klinikleri Aile Hekimliği-Özel Konular, 2013, 4(6), 56-64.
2. Tehrani FR, Behboudi-Gandevani S. Polycystic Ovary Syndrome. Contemporary Gynecologic Practice. Darwish, A. (Eds), Croatia, İntech,, Basım Evi, ISBN 979-953-51-1736-0, 79-102, 2015, Doi:10.5772/59591.
3. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic Ovary Syndrome. The Lancet, 2007; 370(9588), 685-697.
4. Bilsborough SA, Crowe TC. Low-Carbohydrate Diets: What Are The Potential Short- and Long-Term Health Implications? Asia Pac J Clin Nutr 2003; 12:396—404.
5. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond Weight Loss: A Review Of The Therapeutic Uses Of Very-Low-Carbohydrate (Ketogenic) Diets. European Journal Of Clinical Nutrition, 2013; 67(8), 789-796.
6. Mcgrice M, Porter J. The Effect of Low Carbohydrate Diets on Fertility Hormones and Outcomes in Overweight And Obese Women: A Systematic Review. Nutrients, 2017; 9(3), 204.
7. Paoli A, Mancin L, Giacona MC, Bianco A, Caprio M. Effects Of A Ketogenic Diet in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome. Journal Of Translational Medicine. 2020;18(1), 1-11.
8. Barrea L, Arnone A, Annunziata G, Muscogiuri G, Laudisio D, Salzano C, Savastano S. Adherence to The Mediterranean Diet, Dietary Patterns and Body Composition in Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Nutrients. 2019; 11(10), 2278.
9. Kulak D, Polotsky AJ. Should The Ketogenic Diet Be Considered for Enhancing Fertility?. Maturitas. 2013; 74(1), 10-13.
10. Douglas CC, Norris LE, Oster RA, Darnell BE, Azziz R, Gower BA. Difference in Dietary Intake Between Women with Polycystic Ovary Syndrome and Healthy Controls. Fertility and Sterility. 2006; 86(2), 411-417.
11. Gower BA, Chandler-Laney PC, Ovalle F, Goree, LL, Azziz, R, Desmond RA, Bates GW. Favourable Metabolic Effects Of A Eucaloric Lower-Carbohydrate Diet in Women with PCOS. Clinical Endocrinology, 2013; 79(4), 550-557.
12. Szczuko M, Zapałowska-Chwyć M, Drozd A, Maciejewska D, Starczewski A, Wysokiński P, Stachowska E. Changes in The IGF-1 and TNF-a Synthesis Pathways Before and After Three-Month Reduction Diet with Low Glicemic Index in Women with PCOS. Ginekologia Polska, 2019; 89(6), 295-303.
13. Stein, IF. Amenorrhea Associated with Bilateral Polycystic Ovaries. Am J Obstet Gynecol, 1935; 29, 181-191.
14. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Witchel SF. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic

- Syndrome: an Androgen Excess Society Guideline. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006; 91(11), 4237-4245.
15. Chen X, Yang D, Mo Y, Li L, Chen Y, Huang Y. Prevalence Of Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Women from Southern China. *European Journal Of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2008; 139(1), 59-64.
  16. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in a Community Sample Assessed Under Contrasting Diagnostic Criteria. *Human Reproduction*, 2010; 25(2), 544-551.
  17. Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome Among Premenopausal Women with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2001; 24(6), 1050-1052.
  18. Rashidi H, Tehrani FR, Khomami MB, Tohidi M, Azizi F. To What Extent Does The Use Of The Rotterdam Criteria Affect The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome? A Community-Based Study From The Southwest of Iran. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2014; 174, 100-105.
  19. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of The Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Black and White Women of The Southeastern United States: A Prospective Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1998; 83(9), 3078-3082.
  20. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Bartzis MI. A Survey of The Polycystic Ovary Syndrome in The Greek Island Of Lesbos: Hormonal and Metabolic Profile. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999; 84(11), 4006-4011.
  21. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A Prospective Study Of The Prevalence of The Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Caucasian Women from Spain. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000; 85(7), 2434-2438.
  22. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer, ES, Yildiz BO. The Prevalence and Features of The Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004; 89(6), 2745-2749.
  23. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Human Reproduction*, 2004; 19(1), 41-47.
  24. Hortu İ, Karadadaş N. Polikistik Over Sendromu Patofizyolojisi. Karadadaş N. (Ed). *Polikistik Over Sendromu*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. P.6-9.
  25. Aytemiz E. *Polikistik Over Sendromu, Jinekolojide Pratik Bilgiler*, Doç. Dr. Burcu Dinçgez Çakmak (Ed). ISBN: 978-2-38236-046-0, Livre De Lyon, 2020.
  26. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of Polycystic Ovary Syndrome in a Dutch Twin-Family Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006; 91(6), 2100-2104.

27. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose Intolerance, Insulin Resistance, and Hyperandrogenemia in First Degree Relatives of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003; 88(5), 2031-2036.
28. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic Ovarian Disease: Heritability and Heterogeneity. *Human Reproduction Update*, 2001; 7(1), 3-7.
29. Eryarsoy Turan FF. Tip II Diabetes Mellituslu Hastalarda Serum Androjen Düzeyleri. TC. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Bölüm Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2006.
30. Bremer AA, Miller WL. Regulation of Steroidogenesis. *Cellular Endocrinology in Health and Disease*, 2014; 207-227. Doi:10.1016/B978-0-12-408134-5.00013-5.
31. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK. Diagnosis And Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013; 98(12), 4565-4592.
32. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of Androstenedione By Isolated Thecal Cells From Polycystic Ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1994; 79(4), 1158-1165.
33. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and The Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Obesity*, 2002; 26(7), 883-896.
34. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic Spectrum of Polycystic Ovary Syndrome: Clinical and Biochemical Characterization of The Three Major Clinical Subgroups. *Fertility And Sterility*, 2005; 83(6), 1717-1723.
35. Hahn S, Tan S, Elsenbruch S, Quadbeck B, Herrmann BL, Mann K, Janssen OE. Clinical and Biochemical Characterization of Women with Polycystic Ovary Syndrome in North Rhine-Westphalia. *Hormone and Metabolic Research*, 2005; 37(07), 438-444.
36. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of Adrenal Androgen Excess in Patients with The Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Clinical Endocrinology*, 2005; 62(6), 644-649.
37. Harmancı A. Polikistik Over Sendromu. *Koru Proceedings*, 2011; 133.
38. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and The Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Obesity*, 2002; 26(7), 883-896.
39. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks ZEV, Giudice LC. The Insulin-Related Ovarian Regulatory System in Health and Disease. *Endocrine Reviews*, 1999; 20(4), 535-582.
40. Fauser BC, Pache TD, Hop WC, De Jong FH, Dahl KD. The Significance of A Single Serum LH Measurement in Women with Cycle Disturbances: Discrepancies Between Immunoreactive and Bioactive Hormone Estimates. *Clinical Endocrinology*, 1992;37(5), 445-452.
41. Hautanen A. Synthesis and Regulation of Sex Hormone-Binding Globulin in Obesity. *International Journal of Obesity*, 2000; 24(2), S64-S70.
42. Taylor AE, Mccourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, Hall JE. Determinants of Abnormal Gonadotropin Secretion in Clinically Defined Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1997; 82(7), 2248-2256.

43. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of Groups of Hyperandrogenic Women with Acanthosis Nigricans, Impaired Glucose Tolerance, and/or Hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1987;65(3), 499-507.
44. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and Predictors of Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective, Controlled Study in 254 Affected Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999; 84(1), 165-169.
45. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of Hyperandrogenism with Hyperinsulinism in Polycystic Ovarian Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1980; 50(1), 113-116.
46. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin Enhancement of Luteinizing Hormone and Follicle-Stimulating Hormone Release by Cultured Pituitary Cells. *Endocrinology*, 1980; 108(4), 1441-1449.
47. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Blackard WG. A Direct Effect of Hyperinsulinemia on Serum Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Obese Women with The Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1991;72(1), 83-89.
48. Pugeat M, Crave JC, Elmidani M, Nicolas MH, Garoscio-Cholet M, Lejeune H, Tourniaire J. Pathophysiology of Sex Hormone Binding Globulin (Shbg): Relation to Insulin. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 1991; 40(4-6), 841-849.
49. Guo R, Zheng Y, Yang J, Zheng N. Association of TNF-Alpha, IL-6 and IL-1beta Gene Polymorphisms with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *BMC Genetics*, 2015; 16(1), 5.
50. Mathur RS, Moody LO, Landgrebe S, Williamson HO. Plasma Androgens and Sex Hormone-Binding Globulin in The Evaluation of Hirsute Females. *Fertility and Sterility*, 1981; 35(1), 29-35.
51. Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, Klibanski A. Measurement of Free Testosterone in Normal Women and Women with Androgen Deficiency: Comparison of Methods. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004; 89(2), 525-533.
52. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Pathogenesis and Diagnosis. *Nature Reviews Endocrinology*, 2011; 7(4), 219-231.
53. Vrbikova J, Hainer V. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *Obesity Facts*, 2009; 2(1), 26-35.
54. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Witchel SF. The Androgen Excess and PCOS Society Criteria for The Polycystic Ovary Syndrome: The Complete Task Force Report. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009; 91(2), 456-488.
55. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk Fz, Lobo Ra. Does Ethnicity Influence The Prevalence of Adrenal Hyperandrogenism and Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome? *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(6):1807-12.
56. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The Impact of Ethnicity on The Presentation of Polycystic Ovarian Syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2001;41(2):202-6.

57. Carmina E, Lobo RA. Do Hyperandrogenic Women with Normal Menses Have Polycystic Ovary Syndrome?. *Fertility and Sterility*, 1999;71(2), 319-322.
58. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, Crowley WF. Characterizing Discrete Subsets of Polycystic Ovary Syndrome as Defined by The Rotterdam Criteria: The Impact of Weight on Phenotype and Metabolic Features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91(12), 4842-4848.
59. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, Franks S. Formation and Early Development of Follicles in The Polycystic Ovary. *The Lancet*, 2003; 362(9389), 1017-1021.
60. Maciel GA, Baracat EC, Benda JA, Markham SM, Hensinger K, Chang RJ, Erickson GF. Stockpiling of Transitional and Classic Primary Follicles in Ovaries of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004; 89(11), 5321-5327.
61. Pache TD, De Jong FH, Hop WC, Fauser BC. Association Between Ovarian Changes Assessed by Transvaginal Sonography and Clinical and Endocrine Signs of The Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*, 1993;59(3), 544-549.
62. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound Examination of Polycystic Ovaries: is it Worth Counting The Follicles?. *Human Reproduction*, 2003; 18(3), 598-603.
63. Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and Follicle-Stimulating Hormone Interactions in Primate Ovarian Follicle Development. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999; 84(8), 2951-2956.
64. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum Anti-Mullerian Hormone as A Surrogate For Antral Follicle Count for Definition of The Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006; 91(3), 941-945.
65. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, Engberg RA. Adverse Lipid and Coronary Heart Disease Risk Profiles in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome: Results of A Case-Control Study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1998; 51(5), 415-422.
66. Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. Prevalence And Predictors of Dyslipidemia in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The American Journal of Medicine*, 2001; 111(8), 607-613.
67. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low Grade Chronic Inflammation in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001; 86(6), 2453-2455.
68. Diamanti-Kandarakis E, Paterakis T, Alexandraki K, Piperi C, Aessopos A, Katsikis I, Panidis D. Indices Of Low-Grade Chronic Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome and The Beneficial Effect of Metformin. *Human Reproduction*, 2006; 21(6), 1426-1431.
69. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, Baron AD. Polycystic Ovary Syndrome is Associated with Endothelial Dysfunction. *Circulation*, 2001; 103(10), 1410-1415.

70. Orio JRF, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, Colao A. Early Impairment of Endothelial Structure and Function in Young Normal-Weight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004; 89(9), 4588-4593.
71. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic Ovary Syndrome is Associated with Obstructive Sleep Apnea and Daytime Sleepiness: Role of Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001; 86(2), 517-520.
72. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001; 86(3), 1175-1180.
73. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Relationships Between Sleep Disordered Breathing and Glucose Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006; 91(1), 36-42.
74. Giallauria F, Orio F, Palomba S, Lombardi G, Colao A, Vigorito C. Cardiovascular Risk in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 2008; 9(10), 987-992.
75. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards J, Willett WC, Hunter DJ, Manson JE. Long Or Highly Irregular Menstrual Cycles as A Marker for Risk Of Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*, 2001; 286(19), 2421-2426.
76. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of Impaired Glucose Tolerance and Diabetes in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes Care*, 1999; 22(1), 141-146.
77. Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative Risk of Conversion From Normoglycaemia to Impaired Glucose Tolerance or Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus in Polycystic Ovarian Syndrome. *Human Reproduction*, 2001; 16(9), 1995-1998.
78. Legro RS, Gnatuk CL, Kunesman AR, Dunaif A. Changes in Glucose Tolerance Over Time in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005; 90(6), 3236-3242.
79. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Effects of Race and Family History of Type 2 Diabetes on Metabolic Status of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005; 90(1), 66-71.
80. Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, Vicennati V, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Pasquali R. Glucose Intolerance in A Large Cohort of Mediterranean Women with Polycystic Ovary Syndrome: Phenotype and Associated Factors. *Diabetes*, 2004; 53(9), 2353-2358.
81. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin Secretory Defects in Polycystic Ovary Syndrome. Relationship to Insulin Sensitivity and Family History of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Investigation*, 1995; 96(1), 520-527.
82. Dunaif A, Finegood DT. Beta-Cell Dysfunction Independent of Obesity and Glucose Intolerance in The Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1996; 81(3), 942-947.

- 83.** Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for Distinctive and Intrinsic Defects in Insulin Action in Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes*, 1992; 41(10), 1257-1266.
- 84.** Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic Ovary Syndrome and The Risk of Gynaecological Cancer: A Systematic Review. *Reproductive Biomedicine Online*, 2009;19(3), 398-405.
- 85.** Lou XF, Lin JF, Fang SP, Wang FL. Analysis on Reverse of Atypical Endometrial Hyperplasia By Drugs in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Reproduction and Contraception*, 2013; 4(24), 205-214.
- 86.** Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial Ovarian Cancer Risk Among Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, 1996; 88(4), 554-559.
- 87.** Dumesic DA, Lobo RA. Cancer Risk and PCOS. *Steroids*. 2013;78(8), 782-785.
- 88.** Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of Endometrial, Ovarian and Breast Cancer in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Reproduction Update*, 2014; 20(5), 748-758.
- 89.** Hackbart KS, Bender RW, Carvalho PD, Vieira LM, Dresch AR, Guenther JN, Wiltbank MC. Effects of Propylene Glycol or Elevated Luteinizing Hormone During Follicle Development on Ovulation, Fertilization, and Early Embryo Development. *Biology of Reproduction*, 2017; 97(4), 550-563.
- 90.** Rees DA, Jenkins-Jones S, Morgan CL. Contemporary Reproductive Outcomes for Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Retrospective Observational Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016; 101(4), 1664-1672.
- 91.** Sim KA, Dezarnaulds GM, Denyer GS, Skilton MR, Caterson ID. Weight Loss Improves Reproductive Outcomes in Obese Women Undergoing Fertility Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Obesity*, 2014; 4(2), 61-68.
- 92.** <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>, E.T.: 23.01.2021.
- 93.** <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> , E.T.: 27.01.2021.
- 94.** Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic Syndrome—A New World-Wide Definition. A Consensus Statement from The International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*, 2006; 23(5), 469-480.
- 95.** World Health Organization. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of A Who Expert Consultation, Geneva, 8-11 December 2008, 2011.
- 96.** Ashwell M, Gibson S. Waist-To-Height Ratio As An Indicator Of ‘Early Health Risk’: Simpler and More Predictive Than Using A ‘Matrix’based On BMI and Waist Circumference. *Bmj Open*, 2016; 6(3), E010159.
- 97.** Ashwell M, Gunn P, Gibson S. "Waist-To-Height Ratio is A Better Screening Tool Than Waist Circumference And BMI for Adult Cardiometabolic Risk Factors: Systematic Review and Meta-

- Analysis". *Obesity Reviews*. 2012;13 (3):275–286. Doi:10.1111/J.1467-789x.2011.00952.X. S2cid 7290185.
98. Hingorjo MR, Qureshi MA, Mehdi A. Neck Circumference As A Useful Marker of Obesity: A Comparison with Body Mass Index and Waist Circumference. *JAMA-Journal of The Pakistan Medical Association*, 2012; 62(1), 36.
  99. Cupisti S, Kajaia N, Dittrich R, Duezenli H, Beckmann MW, Mueller A. Body Mass Index and Ovarian Function are Associated with Endocrine and Metabolic Abnormalities in Women with Hyperandrogenic Syndrome. *European Journal Of Endocrinology*. 2008; 158(5), 711-720.
  100. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Boots LR. Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004; 89(2), 453-462.
  101. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Andrology: Polycystic Ovary Syndrome: The Spectrum of The Disorder in 1741 Patients. *Human Reproduction*, 1995; 10(8), 2107-2111.
  102. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric Complications in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013; 11:56.
  103. Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF. Cardiovascular Disease in The Polycystic Ovary Syndrome: New Insights and Perspectives. *Atherosclerosis*, 2006;185(2), 227-239.
  104. Chen L, Xu WM, Zhang D. Association of Abdominal Obesity, Insulin Resistance, and Oxidative Stress in Adipose Tissue in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*, 2014; 102(4), 1167-1174.
  105. Nitsche K, Ehrmann DA. Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010; 24(5), 717-730.
  106. Thatcher SS, Jackson EM. Pregnancy Outcome in Infertile Patients with Polycystic Ovary Syndrome Who Were Treated With Metformin. *Fertility and Sterility*, 2006; 85(4), 1002-1009.
  107. Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. Pathogenesis Of Polycystic Ovary Syndrome: What is The Role of Obesity?. *Metabolism*. 2004; 53(3), 358-376.
  108. Kelley DE, Goodpaster BH. Skeletal Muscle Triglyceride. an Aspect of Regional Adiposity and Insulin Resistance. *Clinical Diabetology*, 2001; 2(4), 255-266.
  109. Martyn JJ, Kaneki M, Yasuhara S. Obesity-Induced Insulin Resistance and Hyperglycemia: Etiological Factors and Molecular Mechanisms. *Anesthesiology*. 2008;109(1): 137.
  110. Pelletier L, Baillargeon JP. Clinically Significant and Sustained Weight Loss is Achievable in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome Followed in A Regular Medical Practice. *Fertility and Sterility*, 2010; 94(7), 2665-2669.
  111. Omar AN, Habib F, Mojaddidi M, El-Bab MF. Body Weight Reduction and Metformin: Roles in Polycystic Ovary Syndrome. *Pathophysiology*, 2013;20(2), 131-137.
  112. Day C. Metabolic Syndrome, or What You Will: Definitions and Epidemiology. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 2007; 4(1), 32-38.

113. Reaven G. Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Implications for Management of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2002;106(3), 286-288.
114. Consultation WHO. Definition, Diagnosis And Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. 1999.
115. Aekplakorn W, Chongsuvivatwong V, Tatsanavivat P, Suriyawongpaisal P. Prevalence of Metabolic Syndrome Defined by The International Diabetes Federation and National Cholesterol Education Program Criteria Among Thai Adults. *Asia Pacific Journal of Public Health*, 2011; 23(5), 792-800.
116. McCullough AJ. Epidemiology of The Metabolic Syndrome in The USA. *Journal of Digestive Diseases*. 2011;12(5), 333-340.
117. Ramos RG, Olden K. The Prevalence of Metabolic Syndrome Among Us Women of Childbearing Age. *American Journal of Public Health*, 2008; 98(6), 1122-1127.
118. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The Metabolic Syndrome. *The Lancet*. 2005;365(9468), 1415–1428. Doi:10.1016/S0140-6736(05)66378-7.
119. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and Characteristics of The Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005; 90(4), 1929-1935.
120. Essah PA, Nestler JE. The Metabolic Syndrome in Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2006; 29(3), 270-280.
121. Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Metabolic Syndrome in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Lower Prevalence in Southern Italy Than in The Usa And The Influence of Criteria for The Diagnosis of PCOS. *European Journal of Endocrinology*, 2006; 154(1), 141-145.
122. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and Predictors of The Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006; 91(1), 48-53.
123. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome Have an Increased Risk of The Metabolic Syndrome Associated with Increasing Androgen Levels Independent of Obesity and Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006; 91(2), 492-497.
124. Bickerton AST, Clark N, Meeking D, Shaw KM, Crook M, Lumb P, Cummings MH. Cardiovascular Risk in Women with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *Journal of Clinical Pathology*, 2005; 58(2), 151-154.
125. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, Blumenfeld Z. Increased C-Reactive Protein Levels in The Polycystic Ovary Syndrome: A Marker of Cardiovascular Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004; 89(5), 2160-2165.
126. Moran LJ, Lombard CB, Lim S, Noakes M, Teede HJ. Polycystic Ovary Syndrome and Weight Management. *Women's Health*, 2010; 6(2), 271-283.

- 127.** Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: an Old Medication of New Fashion: Evolving New Molecular Mechanisms and Clinical Implications in Polycystic Ovary Syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 2010; 162(2), 193.
- 128.** Yang PK, Hsu CY, Chen MJ, Lai MY, Li ZR, Chen CH, Ho HN. The Efficacy of 24-Month Metformin for Improving Menses, Hormones, and Metabolic Profiles in Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2018; 103(3), 890-899.
- 129.** Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ. Effects of Lifestyle Modification in Polycystic Ovarian Syndrome. *Reproductive Biomedicine Online*, 2006; 12(5), 569-578.
- 130.** Legro RS, Dodson WC, Kunselman AR, Stetter CM, Kris-Etherton PM, Williams NI, Dokras A. Benefit of Delayed Fertility Therapy with Preconception Weight Loss Over Immediate Therapy in Obese Women With PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016; 101(7), 2658-2666.
- 131.** Badawy A, Elnashar A. Treatment Options for Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Women's Health*, 2011; 3, 25.
- 132.** Huber-Buchholz MM, Carey DGP, Norman RJ. Restoration of Reproductive Potential by Lifestyle Modification in Obese Polycystic Ovary Syndrome: Role of Insulin Sensitivity and Luteinizing Hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999; 84(4), 1470-1474.
- 133.** Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, Morselli-Labate AM. Effect of Long-Term Treatment with Metformin Added to Hypocaloric Diet on Body Composition, Fat Distribution, and Androgen and Insulin Levels in Abdominally Obese Women with and Without The Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000; 85(8), 2767-2774.
- 134.** Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and Obese Anovulatory Patients with Polycystic Ovaries: Parallel Improvements in Anthropometric Indices, Ovarian Physiology and Fertility Rate Induced by Diet. *Human Reproduction*, 2003; 18(9), 1928-1932.
- 135.** Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Norman RJ. Dietary Composition in Restoring Reproductive and Metabolic Physiology in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88(2), 812-819.
- 136.** Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *The New England Journal of Medicine*, 2002; 346(6), 393-403.
- 137.** Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A Randomized Trial of The Effects of Two Types of Short-Term Hypocaloric Diets on Weight Loss in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*, 2004; 81(3), 630-637.
- 138.** Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Williams G, Norman RJ. Short-Term Meal Replacements Followed by Dietary Macronutrient Restriction Enhance Weight Loss in Polycystic Ovary Syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2006; 84(1), 77-87.

139. Tsagareli V, Noakes M, Norman RJ. Effect of A Very-Low-Calorie Diet on in Vitro Fertilization Outcomes. *Fertility and Sterility*, 2006; 86(1), 227-229.
140. Woodyatt RT. Objects and Method of Diet Adjustment in Diabetes. *Archives of Internal Medicine*, 1921; 28(2), 125-141.
141. Wheless JW. History of The Ketogenic Diet. *Epilepsia*, 2008; 49, 3-5.
142. Westman EC, Yancy WS, Humphreys M. Dietary Treatment of Diabetes Mellitus in The Pre-Insulin Era (1914-1922). *Perspectives in Biology and Medicine*, 2006; 49(1), 77-83.
143. Wilder RM, Winter MD. The Threshold of Ketogenesis. *J. Biol. Chem*, 1922; 52, 393-401.
144. Kuchkuntla AR, Shah M, Velapati S, Gershuni VM, Rajjo T, Nanda S, Mundi MS. Ketogenic Diet: an Endocrinologist Perspective. *Current Nutrition Reports*, 2019; 8(4), 402-410.
145. Peterman MG. The Ketogenic Diet in Epilepsy. *Journal of The American Medical Association*, 1925; 84(26), 1979-1983.
146. Atkins CDC. Dr. Atkins' New Diet Revolution. Government INSTITUTES. 2002.
147. Volek JS, Sharman MJ, Love DM, Avery NG, Scheett TP, Kraemer WJ. Body Composition and Hormonal Responses to A Carbohydrate-Restricted Diet. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 2002; 51(7), 864-870.
148. Veech RL. The Therapeutic Implications of Ketone Bodies: The Effects of Ketone Bodies in Pathological Conditions: Ketosis, Ketogenic Diet, Redox States, Insulin Resistance, and Mitochondrial Metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2004; 70(3), 309-319.
149. Puchalska P, Crawford PA. Multi-Dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metabolism*, 2017; 25(2), 262-284.
150. Newsholme EA, Dimitriadis G. Integration of Biochemical and Physiologic Effects of Insulin on Glucose Metabolism. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2001; 109(Suppl 2), S122-S134.
151. Plum L, Belgardt, BF, Brüning JC. Central Insulin Action in Energy and Glucose Homeostasis. *The Journal of Clinical Investigation*, 2006; 116(7), 1761-1766.
152. Taborsky JR GJ. The Physiology of Glucagon. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2010; 4(6), 1338-1344.
153. Xiong J. Fatty Acid Oxidation in Cell Fate Determination. *Trends in Biochemical Sciences*, 2018; 43(11), 854-857.
154. Rui L. Energy Metabolism in The Liver. *Comprehensive Physiology*, 2011; 4(1), 177-197.
155. Gershuni VM, Yan SL, Medici V. Nutritional Ketosis for Weight Management and Reversal of Metabolic Syndrome. *Current Nutrition Reports*, 2018; 7(3), 97-106.
156. Vanitallie TB, Nufert TH. Ketones: Metabolism's Ugly Duckling. *Nutrition Reviews*. 2003; 61(10), 327-341.
157. Laffel L. Ketone Bodies: A Review of Physiology, Pathophysiology and Application of Monitoring to Diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 1999; 15(6), 412-426.
158. <https://www.nhs.uk/conditions/diabetic-ketoacidosis/>, E.T.: 24.12.2020.

159. Gupta L, Khandelwal D, Kalra S, Gupta P, Dutta D, Aggarwal S. Ketogenic Diet in Endocrine Disorders: Current Perspectives. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2017; 63(4), 242.
160. Gershuni VM, Yan SL, Medici V. Nutritional Ketosis for Weight Management and Reversal of Metabolic Syndrome. *Current Nutrition Reports*, 2018; 7(3), 97-106.
161. <https://www.diabetes.org/diabetes/complications/dka-ketoacidosis-ketones>, E.T.: 24.12.2020.
162. Bakanlığı TS. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER), 2015. Ankara: TC. Sağlık Bakanlığı. 2016.
163. Kossoff EH, Dorward JL. The Modified Atkins Diet. *Epilepsia*, 2008; 49, 37-41.
164. Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, Vernon MC, Volek JS, Wortman JA, Phinney SD. Low-Carbohydrate Nutrition and Metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007; 86(2), 276-284.
165. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, Worm N. Dietary Carbohydrate Restriction as The First Approach in Diabetes Management: Critical Review and Evidence Base. *Nutrition*, 2015; 31(1), 1-13.
166. Trimboli P. Efficacy and Safety of Very Low Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) in Patients with Overweight and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2020; 21(1), 5-16.
167. Joshi S, Ostfelde RJ, McMacken M. The Ketogenic Diet for Obesity and Diabetes—Enthusiasm Outpaces Evidence. *JAMA Internal Medicine*. 2019; 179(9), 1163-1164.
168. Stubbs BJ, Newman JC. Ketogenic Diet and Adipose Tissue Inflammation—A Simple Story? *Fat Chance. Nature Metabolism*, 2020; 2(1), 3-4.
169. Castellana M, Conte E, Cignarelli A, Perrini S, Giustina A, Giovanella L, Trimboli P. Efficacy and Safety of Very Low Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) in Patients with Overweight and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2020; 21(1), 5-16.
170. Bueno NB, De Melo ISV, De Oliveira SL, Da Rocha Ataide T. Very-Low-Carbohydrate Ketogenic Diet V. Low-Fat Diet for Long-Term Weight Loss: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *British Journal of Nutrition*. 2013; 110(7), 1178-1187.
171. Hu FB. Calorie Restriction in an Obesogenic Environment: Reality or Fiction?. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 2019; 7(9), 658.
172. Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, Keogh JB, Clifton PM. Long-Term Effects of A Very-Low-Carbohydrate Weight Loss Diet Compared with an Isocaloric Low-Fat Diet After 12 Month. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 2009; 90(1), 23-32.
173. Erickson N, Boscheri A, Linke B, Huebner JJMO. Systematic Review: Isocaloric Ketogenic Dietary Regimes for Cancer Patients. *Medical Oncology*, 2017; 34(5), 72.
174. Muscogiuri G, Barrea L, Laudisio D, Pugliese G, Salzano C, Savastano S, Colao A. The Management of Very Low-Calorie Ketogenic Diet in Obesity Outpatient Clinic: A Practical Guide. *Journal of Translational Medicine*. 2019; 17(1), 1-9.

- 175.** Moreno B, Crujeiras AB, Bellido D, Sajoux I, Casanueva FF. Obesity Treatment by Very Low-Calorie-Ketogenic Diet at Two Years: Reduction in Visceral Fat and on The Burden of Disease. *Endocrine*, 2016; 54(3), 681-690.
- 176.** Yumuk V, Frühbeck G, Oppert JM, Woodward E, Toplak H. An EASO Position Statement on Multidisciplinary Obesity Management in Adults. *Obesity Facts*. 2014; 7(2), 96-101.
- 177.** Stegenga H, Haines A, Jones K, Wilding J. Identification, Assessment, and Management of Overweight and Obesity: Summary of Updated Nice Guidance. *BMJ*.2014; 349, G6608.
- 178.** Caprio M, Infante M, Moriconi E, Armani A, Fabbri A, Mantovani G, Lenzi A. Very-Low-Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) in The Management of Metabolic Diseases: Systematic Review and Consensus Statement from The Italian Society of Endocrinology (SIE). *Journal of Endocrinological Investigation*, 2019; 42(11), 1365-1386.
- 179.** Masood W, Annamaraju P, Uppaluri KR. Ketogenic Diet. *Statpearls* [Internet]. 2020.
- 180.** <http://www.foodedsoc.org/scoop.pdf>, E.T.: 24.12.2020.
- 181.** Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G, Caprio M. Ketogenic Diet in Migraine: Rationale, Findings and Perspectives. *Neurological Sciences*. 2017; 38(1), 111-115.
- 182.** Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early-and Late-Onset Complications of The Ketogenic Diet for Intractable Epilepsy. *Epilepsia*, 2004; 45(9), 1116-1123.
- 183.** Franssila-Kallunki A, Rissanen A, Ekstrand A, Ollus A, Groop L. Weight Loss by Very-Low-Calorie Diets: Effects on Substrate Oxidation, Energy Expenditure, and Insulin Sensitivity in Obese Subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1992; 56(1), 247s-248s.
- 184.** Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of Type 2 Diabetes: Normalisation of Beta Cell Function in Association with Decreased Pancreas and Liver Triacylglycerol. *Diabetologia*, 2011; 54(10), 2506-2514.
- 185.** Leeds AR. Formula Food-Reducing Diets: A New Evidence-Based Addition to The Weight Management Tool Box. *Nutrition Bulletin*, 2014; 39(3), 238-246.
- 186.** Stewart WA, Gordon K, Camfield P. Acute Pancreatitis Causing Death in A Child on The Ketogenic Diet. *Journal of Child Neurology*, 2001; 16(9), 682-682.
- 187.** Kyriakidis AV, Raitsiou B, Sakagianni A, Harisopoulou V, Pyrgioti M, Panagopoulou A, Lambropoulos S. Management of Acute Severe Hyperlipidemic Pancreatitis. *Digestion*. 2006; 73(4), 259-264.
- 188.** Ballaban-Gil K, Callahan C, O'dell C, Pappo M, Moshé S, Shinnar S. Complications of The Ketogenic Diet. *Epilepsia*. 1998; 39(7), 744-748.
- 189.** Nishizawa Y, Koyama H, Shoji T, Tahara H, Hagiwara S, Aratani H, Morii H. Altered Calcium Homeostasis Accompanying Changes of Regional Bone Mineral During A Very-Low-Calorie Diet. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1992; 56(1), 265s-267s.
- 190.** Andersen RE, Wadden TA, Herzog RJ. Changes in Bone Mineral Content in Obese Dieting Women. *Metabolism*. 1997; 46(8), 857-861.
- 191.** Barzel US, Massey LK. Excess Dietary Protein Can Adversely Affect Bone. *The Journal of Nutrition*. 1998;128(6), 1051-1053.

- 192.** Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, Neu AM, Docimo SG, Vining EP, Fivush BA. Risk Factors for Urolithiasis in Children on The Ketogenic Diet. *Pediatric Nephrology*. 2000; 15(1-2), 125-128.
- 193.** Kielb S, Koo HP, Bloom DA, Faerber GJ. Nephrolithiasis Associated with The Ketogenic Diet. *The Journal of Urology*. 2000; 164(2), 464-466.
- 194.** Everhart JE. Contributions of Obesity and Weight Loss to Gallstone Disease. *Annals of Internal Medicine*. 1993; 119(10), 1029-1035.
- 195.** Erlinger S. Gallstones in Obesity and Weight Loss. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2000; 12(12), 1347-1352.
- 196.** Festi D, Colecchia A, Larocca A, Villanova N, Mazzella G, Petroni ML, Roda E. Low Caloric Intake And Gall-Bladder Motor Function. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2000;14, 51-53.
- 197.** Johansson K, Sundström J, Marcus C, Hemmingsson E, Neovius M. Risk of Symptomatic Gallstones and Cholecystectomy After a Very-Low-Calorie Diet or Low-Calorie Diet in A Commercial Weight Loss Program: 1-Year Matched Cohort Study. *International Journal of Obesity*. 2014; 38(2), 279-284.
- 198.** Cheatham B, Kahn CR. Insulin Action and The Insulin Signaling Network. *Endocrine Reviews*, 1995; 16(2), 117-142.
- 199.** Kelley DE, Mintun MA, Watkins SC, Simoneau JA, Jadali F, Fredrickson A, Thériault R. The Effect of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Obesity on Glucose Transport and Phosphorylation in Skeletal Muscle. *The Journal of Clinical Investigation*. 1996; 97(12), 2705-2713.
- 200.** Rothman DL, Magnusson I, Cline G, Gerard D, Kahn CR, Shulman RG, Shulman GI. Decreased Muscle Glucose Transport/Phosphorylation is an Early Defect in The Pathogenesis of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Proceedings of The National Academy of Sciences*. 1995; 92(4), 983-987.
- 201.** Shulman GI, Rothman DL, Jue T, Stein P, Defronzo RA, Shulman RG. Quantitation of Muscle Glycogen Synthesis in Normal Subjects and Subjects with Non-Insulin-Dependent Diabetes by <sup>13</sup>C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *New England Journal of Medicine*. 1990; 322(4), 223-228.
- 202.** Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kahn BB. Serum Retinol Binding Protein 4 Contributes to Insulin Resistance in Obesity and Type 2 Diabetes. *Nature*, 2005; 436(7049), 356-362.
- 203.** Boden G, Shulman GI. Free Fvatty Acids in Obesity and Type 2 Diabetes: Defining Their Role in The Development of Insulin Resistance and B-Cell Dysfunction. *European Journal of Clinical Investigation*. 2002; 32, 14-23.
- 204.** Jung UJ, Choi MS. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and The Relationship Between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(4), 6184-6223.

- 205.** Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M, Teede HJ. Dietary Composition in The Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review to Inform Evidence-Based Guidelines. *Journal of The Academy of Nutrition and Dietetics*. 2013;113(4), 520-545.
- 206.** Al-Khalifa A, Mathew TC, Al-Zaid NS, Mathew E, Dashti HM. Therapeutic Role of Low-Carbohydrate Ketogenic Diet in Diabetes. *Nutrition*. 2009;25(11-12), 1177-1185.
- 207.** Sharman MJ, Kraemer WJ, Love DM, Avery NG, Gómez AL, Scheett TP, Volek JS. A Ketogenic Diet Favorably Affects Serum Biomarkers for Cardiovascular Disease in Normal-Weight Men. *The Journal of Nutrition*. 2002; 132(7), 1879-1885.
- 208.** <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> , E.T.: 23.01.2021.
- 209.** Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heymsfield SB. Obesity As A Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. *Obesity*. 2019; 27(1), 7-9.
- 210.** De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, Cammarano A, Bertucci P, Di Renzo L. Why Primary Obesity is a Disease? *Journal of Translational Medicine*. 2019; 17(1), 1-13.
- 211.** Pellegrini M, Cioffi I, Evangelista A, Ponzio V, Goitre I, Ciccone G, Bo S. Effects of Time-Restricted Feeding on Body Weight and Metabolism. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2020; 21(1), 17-33.
- 212.** Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'alessio DA. A Randomized Trial Comparing A Very Low Carbohydrate Diet and A Calorie-Restricted Low Fat Diet on Body Weight and Cardiovascular Risk Factors in Healthy Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(4), 1617-1623.
- 213.** Ludwig DS, Friedman MI. Increasing Adiposity: Consequence or Cause of Overeating?. *Jama*. 2014; 311(21), 2167-2168.
- 214.** Hall KD. A Review of The Carbohydrate–Insulin Model of Obesity. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2017; 71(3), 323-326.
- 215.** Howell S, Kones R. “Calories In, Calories Out” And Macronutrient Intake: The Hope, Hype, and Science of Calories. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 2017; 313(5), E608-E612.
- 216.** Cox PJ, Kirk T, Ashmore T, Willerton K, Evans R, Smith A, Clarke K. Nutritional Ketosis Alters Fuel Preference and Thereby Endurance Performance in Athletes. *Cell Metabolism*. 2016; 24(2), 256-268.
- 217.** Atkins RC, Revolution DAD. *The High Calorie Way to Stay Thin Forever*. Mckay Co.: New York, Ny, Usa. 1972.
- 218.** Kuchkuntla AR, Limketkai B, Nanda S, Hurt RT, Mundi MS. Fad Diets: Hype or Hope?. *Current Nutrition Reports*. 2018; 7(4), 310-323.
- 219.** Ebbeling CB, Swain JF, Feldman HA, Wong WW, Hachey DL, Garcia-Lago E, Ludwig DS. Effects of Dietary Composition on Energy Expenditure During Weight-Loss Maintenance. *JAMA*, 2012; 307(24), 2627-2634.

- 220.** Hall KD, Chen KY, Guo J, Lam YY, Leibel RL, Mayer LE, Ravussin E. Energy Expenditure and Body Composition Changes After an Isocaloric Ketogenic Diet in Overweight and Obese Men. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016; 104(2), 324-333.
- 221.** Hu T, Mills KT, Yao L, Demanelis K, Eloustaz M, Yancy Jr WS, Kelly TN, He Ji Bazzano L. A. (2012). Effects of Low-Carbohydrate Diets Versus Low-Fat Diets On Metabolic Risk Factors: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *American Journal of Epidemiology*, 176(Suppl\_7), S44-S54.
- 222.** Albanese A, Prevedello L, Markovich M, Busetto L, Vettor R, Foletto M. Pre-Operative Very Low Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) vs. Very Low Calorie Diet (VLCD): Surgical Impact. *Obesity Surgery*. 2019; 29(1), 292-296.
- 223.** Merra G, Gratteri S, De Lorenzo A, Barrucco S, Perrone MA, Avolio E, Di Renzo L. Effects of Very-Low-Calorie Diet on Body Composition, Metabolic State, and Genes Expression: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21(2), 329-345.
- 224.** Malecki MT. Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications: From The Molecular Biology to The Clinical Practice. *The Review of Diabetic Studies*. 2004;1(1), 5.
- 225.** <http://www.diabetcemiyeti.org/c/diyabet-istatistikleri> , E.T.: 24.01.2021.
- 226.** Abbasi J. Interest in The Ketogenic Diet Grows for Weight Loss and Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2018; 319(3), 215-217.
- 227.** Yancy WS, Foy M, Chalecki AM, Vernon MC, Westman EC. A Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet to Treat Type 2 Diabetes. *Nutrition & Metabolism*. 2005; 2(1), 1-7.
- 228.** Poplawski MM, Mastaitis JW, Isoda F, Grosjean F, Zheng F, Mobbs CV. Reversal of Diabetic Nephropathy by A Ketogenic Diet. *Plos One*, 2011; 6(4), E18604.
- 229.** [https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1) , E.T.:24.01. 2021.
- 230.** Baysal A. Kardiyovasküler Aterosklerotik Hastalıklarda Beslenme, Diyet El Kitabı, Hatipoğlu Yayınları, ISBN: 975-7527-97-1, 2008;289-314, Ankara.
- 231.** Schneeman BO. Carbohydrate: Friend or Foe? Summary of Research Needs. *The Journal Of Nutrition*. 2001; 131(10), 2764s-2765s.
- 232.** Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-Induced Hypertriglycerolemia: Historical Perspective and Review of Biological Mechanisms. *The American Journal Of Clinical Nutrition*. 2000; 71(2), 412-433.
- 233.** Blackburn G.L, Phillips JCC, Morreale S. Physician's Guide to Popular Low-Carbohydrate Weight-Loss Diets. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2001; 68(9), 761-774.
- 234.** Roche HM, Gibney MJ. The Impact of Postprandial Lipemia in Accelerating Atherothrombosis. *Journal of Cardiovascular Risk*. 2000;7(5), 317-324.
- 235.** Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC. Dietary Glycemic Load Assessed by Food-Frequency Questionnaire in Relation to Plasma High-Density-Lipoprotein Cholesterol and Fasting Plasma Triacylglycerols in Postmenopausal Women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 73(3), 560-566.

- 236.** Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Stampfer MJ. Weight Loss with A Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359(3), 229-241.
- 237.** Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, Quann EE, Wood RJ, Puglisi MJ, Feinman RD. Carbohydrate Restriction Has A More Favorable Impact on The Metabolic Syndrome Than A Low Fat Diet. *Lipids*. 2009;44(4), 297-309.
- 238.** Dashti HM, Al-Zaid NS, Mathew TC, Al-Mousawi M, Talib H, Asfar SK, Behbahani AI. Long Term Effects of Ketogenic Diet in Obese Subjects with High Cholesterol Level. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2006; 286(1), 1-9.
- 239.** Paoli A, Cenci L, Fancelli M, Parmagnani A, Fratter A, Cucchi A, Bianco A. Ketogenic Diet and Phytoextracts Comparison of The Efficacy of Mediterranean, Sone and Tisanoreica Diet on Some Health Risk Factors. 2010.
- 240.** Volek JS, Sharman MJ, Forsythe CE. Modification of Lipoproteins by Very Low-Carbohydrate Diets. *The Journal of Nutrition*. 2005; 135(6), 1339-1342.
- 241.** Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, Quann EE, Wood RJ, Puglisi MJ, Feinman RD. Carbohydrate Restriction Has A More Favorable Impact on The Metabolic Syndrome Than A Low Fat Diet. *Lipids*. 2009; 44(4), 297-309.
- 242.** Paoli A, Mancin L, Giacona MC, Bianco A, Caprio M. Effects of A Ketogenic Diet in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1), 1-11.
- 243.** Palomba S, Falbo A, Chiossi G, Muscogiuri G, Fornaciari E, Orio F, Zullo F. Lipid Profile in Nonobese Pregnant Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective Controlled Clinical Study. *Steroids*. 2014; 88, 36-43.
- 244.** El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FG, Daoud G. Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview. *Frontiers in Physiology*. 2016; 7, 124.
- 245.** Barrea L, Marzullo P, Muscogiuri G, Di Somma C, Scacchi M, Orio F, Savastano S. Source And Amount Of Carbohydrate in The Diet and Inflammation in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrition Research Reviews*. 2018; 31(2), 291-301.
- 246.** Barrea L, Arnone A, Annunziata G, Muscogiuri G, Laudisio D, Salzano C, Savastano S. Adherence to The Mediterranean Diet, Dietary Patterns and Body Composition in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Nutrients*. 2019; 11(10), 2278.
- 247.** Frary JM, Bjerre KP, Glinborg D, Ravn P. The Effect of Dietary Carbohydrates in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Minerva Endocrinol*. 2014;10(10).
- 248.** Mavropoulos JC, Yancy WS, Hepburn J, Westman EC. The Effects of A Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet on The Polycystic Ovary Syndrome: A Pilot Study. *Nutrition & Metabolism*. 2005; 2(1), 1-5.
- 249.** Douglas CC, Gower BA, Darnell BE, Ovalle F, Oster RA, Azziz R. Role of Diet in The Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*. 2006; 85(3), 679-688.
- 250.** Rakıcioğlu N, Tek Na, Ayaz A. *Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu*. 5. Baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 2015.

- 251.** Pekcan G. Beslenme Durumunun Saptanması. Diyet El Kitabı. Ankara, Hatiboğlu Yayınevi, 2008: 67-141.
- 252.** Tamer K. Sporda Fiziksel-Fizyolojik Performans Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi. Bağırhan Yayınevi, 2013; 36, 138-185, Ankara.
- 253.** Tudor-Locke C, Bassett DR. How Many Steps/Day Are Enough?. Sports Medicine, 2004; 34(1), 1-8.
- 254.** Ferriman D, Gallwey JD. Clinical Assessment of Body Hair Growth in Women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1961; 21(11), 1440-1447.
- 255.** Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: Implications, Etiology, and Management. American Journal of Obstetrics And Gynecology. 1981; 140(7), 815-830.
- 256.** Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and B-Cell Function from Fasting Plasma Glucose And Insulin Concentrations in Man. Diabetologia. 1985; 28(7), 412-419.
- 257.** Beslenme Bilgi Sistemi (BeBiS), Versiyon 8.2; 2019, İstanbul.
- 258.** IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 (IBM SPSS, Türkiye), 2020.
- 259.** Merkin SS, Azziz R, Seeman T, Calderon-Margalit R, Daviglius M, Kiefe C, Siscovick D. Socioeconomic Status and Polycystic Ovary Syndrome. Journal of Women's Health. 2011; 20(3), 413-419.
- 260.** Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of Physical Activity on Insulin Action and Glucose Tolerance in Obesity. Medicine and Science in Sports and Exercise. 1999; 31(11 Suppl), S619-23.
- 261.** <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>, E.T.: 21.02.2021.
- 262.** Thomson, RL, Buckley JD, Brinkworth GD. Exercise for The Treatment and Management of Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Review of The Literature. Obesity Reviews. 2011; 12(5), E202-E210.
- 263.** Hajivandi L, Noroozi M, Mostafavi F, Ekramzadeh M. Food Habits in Overweight and Obese Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Qualitative Study in Iran. BMC Pediatrics. 2020; 20, 1-7.
- 264.** Szczuko M, Skowronek M, Zapalowska-Chwyc M, Starczewski A. Quantitative Assessment of Nutrition in Patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Roczniki Państwowego Zakładu Higieny. 2016; 67(4).
- 265.** Dumesic DA, Padmanabhan V, Abbott DH. Polycystic Ovary Syndrome and Oocyte Developmental Competence. Obstetrical & Gynecological Survey. 2008; 63(1), 39.
- 266.** Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Barnhart K. Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertility And Sterility. 2012; 97(1), 28-38.
- 267.** Weghofer A, Munne S, Chen S, Barad D, Gleicher N. Lack of Association Between Polycystic Ovary Syndrome and Embryonic Aneuploidy. Fertility and Sterility. 2007; 88(4), 900-905.

268. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-Sensitising Drugs (Metformin, Rosiglitazone, Pioglitazone, D-Chiro-Inositol) for Women with Polycystic Ovary Syndrome, Oligo Amenorrhoea and Subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; (5).
269. Alwahab UA, Pantalone KM, Burguera B. A Ketogenic Diet May Restore Fertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Case Series. *AACE Clinical Case Reports*. 2018; 4(5), E427-E431.
270. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reproduction Update*. 2006; 12(6), 673-683.
271. Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with Polycystic Ovary Syndrome Gain Regular Menstrual Cycles When Ageing. *Human Reproduction*. 2000; 15(1), 24-28.
272. Deugarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of Facial and Body Terminal Hair Growth in Unselected Black and White Women: Toward A Populational Definition of Hirsutism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91(4), 1345-1350.
273. Tarkun İ, Çetinarslan B, Türemen E, Cantürk Z, Biyikli M. Association between Circulating Tumor Necrosis Factor-Alpha, Interleukin-6, and Insulin Resistance in Normal-Weight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2006; 4(2), 122-128.
274. Vexiau P, Husson C, Chivot M, Brerault JL, Fiet J, Julien R, Cathelineau G. Androgen Excess in Women with Acne Alone Compared with Women with Acne and/or Hirsutism. *Journal of Investigative Dermatology*. 1990; 94(3).
275. Falsetti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Clinical, Endocrine-Metabolic and Ultrasonographic Differences. *Gynecological Endocrinology*. 2002; 16(4), 275-284.
276. Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, Franks S. Prevalence of Polycystic Ovaries in Women with Androgenic Alopecia. *European Journal of Endocrinology*. 2003; 149(5), 439-442.
277. Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P. The Prevalence of Hyperandrogenism in 109 Consecutive Female Patients with Diffuse Alopecia. *Journal of The American Academy of Dermatology*. 1988; 19(5), 831-836.
278. Vexiau P, Chaspoux C, Boudou P, Fiet J, Abramovici Y, Rueda MJ, Reygagne P. Role of Androgens in Female-Pattern Androgenetic Alopecia, Either Alone or Associated with Other Symptoms of Hyperandrogenism. *Archives of Dermatological Research*. 2000; 292(12), 598-604.
279. Douglas CC, Norris LE, Oster RA, Darnell BE, Azziz R, Gower BA. Difference in Dietary Intake Between Women with Polycystic Ovary Syndrome and Healthy Controls. *Fertility and Sterility*. 2006; 86(2), 411-417.
280. <https://sbu.saglik.gov.tr/ekutuphane/kitaplar/t68.pdf>, E.T.: 30.01.2021.
281. Kalgaonkar S, Almario RU, Gurusinge D, Garamendi EM, Buchan W, Kim K, Karakas SE. Differential Effects of Walnuts vs Almonds on Improving Metabolic and Endocrine Parameters in PCOS. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2011; 65(3), 386-393.

- 282.** Ebbeling CB, Feldman HA, Klein GL, Wong JM, Bielak L, Steltz SK, Ludwig DS. Effects of A Low Carbohydrate Diet on Energy Expenditure During Weight Loss Maintenance: Randomized Trial. *Bmj*. 2018; 363.
- 283.** Glueck CJ, Dharashivkar S, Wang P, Zhu B, Gartside PS, Tracy T, Sieve L. Obesity and Extreme Obesity, Manifest by Ages 20–24 Years, Continuing Through 32–41 Years in Women, Should Alert Physicians to The Diagnostic Likelihood of Polycystic Ovary Syndrome As A Reversible Underlying Endocrinopathy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2005; 122(2), 206-212.
- 284.** Ching HL, Burke V, Stuckey BGA. Quality of Life and Psychological Morbidity in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Body Mass Index, Age and The Provision of Patient Information are Significant Modifiers. *Clinical Endocrinology*. 2007; 66(3), 373-379.
- 285.** Taponen S, Martikainen H, Järvelin MR, Sovio U, Laitinen J, Pouta A, Ruokonen A. Metabolic Cardiovascular Disease Risk Factors in Women with Self-Reported Symptoms of Oligomenorrhea and/or Hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004; 89(5), 2114-2118.
- 286.** Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic Variation in Hyperandrogenic Women Influences The Findings of Abnormal Metabolic and Cardiovascular Risk Parameters. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005; 90(5), 2545-2549.
- 287.** Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, Pcos/Troglitazone Study Group. Troglitazone Improves Ovulation and Hirsutism in The Polycystic Ovary Syndrome: A Multicenter, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86(4), 1626-1632.
- 288.** Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. Infertility: Effects of Weight Loss on The Hormonal Profile in Obese, Infertile Women. *Human Reproduction*. 1996; 11(9), 1884-1891.
- 289.** Goss AM, Chandler-Laney PC, Ovalle F, Goree LL, Azziz R, Desmond RA, Gower BA. Effects of A Eucaloric Reduced-Carbohydrate Diet on Body Composition and Fat Distribution in Women with PCOS. *Metabolism*. 2014; 63(10), 1257-1264.
- 290.** Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of The Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone Diets for Weight Loss and Heart Disease Risk Reduction: A Randomized Trial. *JAMA*. 2005; 293(1), 43-53.
- 291.** Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin Stimulates Androgen Accumulation in Incubations of Ovarian Stroma Obtained from Women with Hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1986; 62(5), 904-910.
- 292.** Robergs RA, Roberts S. *Exercise Physiology: Exercise, Performance, and Clinical Applications* (Pp. 546-563). St. Louis: Mosby. 1997.
- 293.** Galluzzo A, Amato MC, Giordano C. Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2008; 18(7), 511-518.

- 294.** Coppini LZ, Waitzberg DL, Campos ACL. Limitations and Validation of Bioelectrical Impedance Analysis in Morbidly Obese Patients. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2005; 8(3), 329-332.
- 295.** Olsson KE, Saltin B. Variation in Total Body Water with Muscle Glycogen Changes in Man. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1970; 80(1), 11-18.
- 296.** Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, Pirlich M. Cutoff Percentiles of Bioelectrical Phase Angle Predict Functionality, Quality of Life, and Mortality in Patients with Cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010; 92(3), 612-619.
- 297.** Barbosa-Silva MCG, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson Jr RN. Bioelectrical Impedance Analysis: Population Reference Values for Phase Angle by Age and Sex-. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005; 82(1), 49-52.
- 298.** Selberg O, Selberg D. Norms and Correlates of Bioimpedance Phase Angle in Healthy Human Subjects, Hospitalized Patients, and Patients with Liver Cirrhosis. *European Journal of Applied Physiology*. 2002; 86(6), 509-516.
- 299.** Siddiqui NI, Khan SA, Shoeb M, Bose S. Anthropometric Predictors of Bio-Impedance Analysis (BIA) Phase Angle in Healthy Adults. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2016; 10(6), Cc01.
- 300.** Stefanaki C, Bacopoulou F, Kandaraki E, Boschiero D, Diamandi-Kandarakis E. Lean Women on Metformin and Oral Contraceptives for Polycystic Ovary Syndrome Demonstrate A Dehydrated Osteosarcopenic Phenotype: A Pilot Study. *Nutrients*. 2019; 11(9), 2055.
- 301.** <https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/index.html>, E.T.: 07.02.2021.
- 302.** Oh JY, Sung YA, Lee HJ. The Visceral Adiposity Index as a Predictor of Insulin Resistance in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Obesity*. 2013; 21(8), 1690-1694.
- 303.** Aydoğdu A, Haymana C, Tapan S, Taşlıpınar A. Polikistik Over Sendromu Olgularında Artmış Visceral Adipozite İndeksi; İnflamasyon, İnsülin Direnci Ve Hiperandrojenite Arasındaki İlişki. *Gülhane Tıp Derg*. 2015; 57(2), 107-10.
- 304.** Ben-Noun LL, Laor A. Relationship Between Changes in Neck Circumference and Cardiovascular Risk Factors. *Experimental & Clinical Cardiology*. 2006; 11(1), 14.
- 305.** Yang GR, Yuan SY, Fu HJ, Wan G, Zhu LX, Bu XL, Beijing Community Diabetes Study Group. Neck Circumference Positively Related with Central Obesity, Overweight, and Metabolic Syndrome in Chinese Subjects with Type 2 Diabetes: Beijing Community Diabetes Study 4. *Diabetes Care*. 2010; 33(11), 2465-2467.
- 306.** Onat A, Hergenç G, Yüksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, Dursunoğlu D. Neck Circumference As A Measure of Central Obesity: Associations with Metabolic Syndrome and Obstructive Sleep Apnea Syndrome Beyond Waist Circumference. *Clinical Nutrition*. 2009; 28(1), 46-51.
- 307.** Chen Y, Zheng X, Ma D, Zheng S, Han Y, Su W, Liu C. Neck Circumference is A Good Predictor for Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*. 2020.

- 308.** Dixon JB, O'Brien PE. Neck Circumference A Good Predictor of Raised Insulin and Free Androgen Index in Obese Premenopausal Women: Changes with Weight Loss. *Clinical Endocrinology*. 2002; 57(6), 769-778.
- 309.** [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1), E.T.: 08.02.2021.
- 310.** <http://www.diabetcemiyeti.org/c/diyabet-istatistikleri>, E.T.: 08.02.2021.
- 311.** Barber TM, Wass JA, Mccarthy MI, Franks S. Metabolic Characteristics of Women with Polycystic Ovaries and Oligo-Amenorrhoea but Normal Androgen Levels: Implications for The Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2007; 66(4), 513-517.
- 312.** Campbell RK. Type 2 Diabetes: Where We Are Today: An Overview of Disease Burden, Current Treatments, and Treatment Strategies. *Journal of The American Pharmacists Association*. 2009; 49(5), S3-S9.
- 313.** Graf MJ, Richards CJ, Brown V, Meissner L, Dunaif A. The Independent Effects of Hyperandrogenaemia, Hyperinsulinaemia, and Obesity on Lipid and Lipoprotein Profiles in Women. *Clinical Endocrinology*. 1990; 33(1), 119-131.
- 314.** Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L. Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2019; 11(5), 962.
- 315.** Choi YJ, Jeon SM, Shin S. Impact of A Ketogenic Diet on Metabolic Parameters in Patients With Obesity or Overweight and With or Without Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2020; 12(7), 2005.
- 316.** Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, Mcgrory J, Stern, L. A Low-Carbohydrate as Compared with A Low-Fat Diet in Severe Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348(21), 2074-2081.
- 317.** Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L. Efficacy of Low Carbohydrate Diet for Type 2 Diabetes Mellitus Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017; 131, 124-131.
- 318.** Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, Isasi CR, Segal-Isaacson CJ, Stein D, Wylie-Rosett J. Comparative Study of The Effects of A 1-Year Dietary Intervention of A Low-Carbohydrate Diet Versus A Low-Fat Diet on Weight and Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(7), 1147-1152.
- 319.** Guldbrand H, Dizdar B, Bunjaku B, Lindström T, Bachrach-Lindström M, Fredrikson M, Nystrom FH. in Type 2 Diabetes, Randomisation to Advice to Follow A Low-Carbohydrate Diet Transiently Improves Glycaemic Control Compared with Advice to Follow A Low-Fat Diet Producing A Similar Weight Loss. *Diabetologia*. 2012; 55(8), 2118-2127.
- 320.** Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, Kiddy D, Niththyananthan R, Bush A, Franks S. Dyslipidaemia is Associated with Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovaries. *Clinical Endocrinology*. 1996; 44(3), 277-284.
- 321.** Valkenburg O, Steegers-Theunissen RP, Smedts HP, Dallinga-Thie GM, Fauser BC, Westerveld EH, Laven JS. A More Atherogenic Serum Lipoprotein Profile is Present in Women With

- Polycystic Ovary Syndrome: A Case-Control Study. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; 93(2), 470-476.
- 322.** Recabarren SE, Smith R, Rios R, Maliqueo M, Echiburu B, Codner E, Sir-Petermann T. Metabolic Profile in Sons of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; 93(5), 1820-1826.
- 323.** Sam S, Legro RS, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Dyslipidemia and Metabolic Syndrome in The Sisters of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005; 90(8), 4797-4802.
- 324.** Krauss RM, Blanche PJ, Rawlings RS, Fernstrom HS, Williams PT. Separate Effects of Reduced Carbohydrate Intake and Weight Loss on Atherogenic Dyslipidemia. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006; 83(5), 1025-1031.
- 325.** Aydogdu A, Tasci I, Tapan S, Basaran Y, Aydogan U, Meric C, Azal O. High Plasma Level of Long Pentraxin 3 is Associated with Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2012; 28(9), 722-725.
- 326.** Wilson JM, Lowery RP, Roberts MD, Sharp MH, Joy JM, Shields KA, D'agostino DP. Effects of Ketogenic Dieting on Body Composition, Strength, Power, and Hormonal Profiles in Resistance Training Men. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2020; 34(12), 3463-3474.
- 327.** Azziz R, Fox LM, Zacur HA, Parker Jr, CR, Boots LR. Adrenocortical Secretion of Dehydroepiandrosterone in Healthy Women: Highly Variable Response to Adrenocorticotropin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86(6), 2513-2517.
- 328.** White B, Porterfield S. *Endocrine and Reproductive Physiology: Mosby Physiology Monograph Series*. Elsevier Health Sciences. 2012.
- 329.** Xiong YL, Liang XY, Yang X, Li Y, Wei LN. Low-Grade Chronic Inflammation in The Peripheral Blood and Ovaries of Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011; 159(1), 148-150.
- 330.** Farshchi H, Rane A, Love A, Kennedy RL. Diet and Nutrition in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Pointers for Nutritional Management. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, w007;27(8), 762-773.
- 331.** Reaven GM. The Insulin Resistance Syndrome: Definition and Dietary Approaches to Treatment. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:391-406.

## **7. EKLER**

### **EK 1. Etik Kurul İzni**



## **EK 2. Bilgilendirilmiş Onam Formu**

### **POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA KETOJENİK DİYETİN BİYOKİMYASAL VE ANTROPOMETRİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU**

Bu çalışmanın temel amacı ketojenik diyetin polikistik over sendromu nedeniyle biyokimyasal parametre düzeyleriniz ve vücut bileşiminiz (vücut ağırlığı, yağ, kas, sıvı kütlesi, yağ oranı vb.) üzerinde getirdiği değişikliği saptamaktır. Ketojenik diyet, beslenmenizde ekmeke, bulgur, makarna, pilav, erişte, meyve, şekerli besinler, bal, reçel vb tatlılar, kurubaklagiller gibi karbonhidrat kaynağı besinlerin sınırlı tüketildiği bir tıbbi beslenme tedavisidir. Bu çalışmaya, endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları uzmanı tarafından tıbbi olarak katılımınız uygun bulunduğu için davet edildiniz. Ketojenik beslenme programınız sizin uygulayabileceğiniz şekilde yaşam biçiminize uygun olarak size özel planlanacaktır. Ketojenik diyet uyguladığınız sürece, vücutta sıvı ve elektrolit kaybına bağlı olarak dehidrasyon (sıvı kaybı), ağız kokusu, baş ağrısı, halsizlik, vücutta tuz kaybı, ishal yada kabızlık, bacak krampları gibi istenmeyen yan etkiler nadir de olsa görülebilmektedir. Ketojenik diyet süresince vücudun metabolik adaptasyonun sağlandığı yaklaşık üçüncü günden sonra bu belirtiler azalacaktır. Herhangi bir istenmeyen yan etki görülmesi veya devam etmesi durumunda beslenme programınız sıvı, elektrolitler (sodyum, klor, potasyum), mineraller bakımından zenginleştirilecek ve tıbbi değerlendirmeniz hekim tarafından tekrar yapılacaktır. Bu çalışma yalnızca bilimsel amaçlıdır. Size ait her türlü bilgi saklı kalacaktır. Araştırma sonuçları isminiz gizli kalmak koşulu ile bilimsel ortamlarda yayınlanabilecek, öğrenci eğitimlerinde kullanılabilir. Çalışma sizin için hiçbir risk unsuru içermemektedir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır. Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızca karşılanacaktır. Çalışma sırasında sizden hiçbir ücret talep edilmeyecektir veya size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Çalışma gönüllülük esasına dayanmaktadır. İstedığınız zaman araştırmacıya önceden bilgi vererek çalışmadan ayrılabilirsiniz. İstedğiniz zaman araştırmacıya numaralı telefondan ulaşabilirsiniz.

### **Katılımcının beyanı**

Hande Seven Avuk tarafından yürütülecek olan araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarıldı. Bu araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmadım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğimi karar vermek için bana yeterli zaman tanındı. Araştırma ile ilgili aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntıları ile anlamış bulunmaktayım. İstedğim zaman araştırmacıyı bilgilendirerek araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun bir kopyası bana verilecektir.

Bilgiler	Katılımcı	Araştırmacı	Tanık
Ad-Soyad:			
Adres:			
Telefon:			
İmza:			

### EK 3. Anket Formu

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BESLENME VE DİYETETİK DOKTORA PROGRAMI

Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Ketojenik Diyetin Biyokimyasal ve Antropometrik Parametreler Üzerine Etkisi

Anket No:

Tarih:

#### DJENEL BİLGİLER

1. Adı- Soyadı:

2. Doğum Tarihi: / /

3. Medeni Hal: 1. Evli 2. Bekar

4. Eğitim düzeyi: 1. İlkokul 2. Ortaokul 3. Lise 4. Lisans-Üniversite 5. Yüksek Lisans  
6. Doktora

#### II) SAĞLIK VE BESLENME DURUMU

1. Doktor tarafından tanımlanmış herhangi bir sağlık sorununuz var mı?

1. Hayır 2. Ülser-Gastrit 3. Hipotroidi 4. Anemi 5. Polikistik Over Sendromu 7. Diğer  
(.....)

2. Doktor tarafından reçete edilmiş ilaç kullanıyor musunuz?

1. Hayır 2. Evet (İlaç adı:.....)

3. Herhangi bir besin takviyesi (vitamin, mineral, omega-3, probiyotik vb.) kullanıyor musunuz?

1. Hayır 2. Evet (Adı:.....)

4. Sindirim sisteminde herhangi bir belirtiniz var mı?

1. Hayır 2. Evet

5. Sindirim sisteminde aşağıdaki belirtilerden hangisi görülmektedir?

1. Kabızlık 2. İshal 3. Gaz 4. Diğer (.....)

6. Menstrual Siklus süreniz nedir?

1. <20 günden az 2. 20-40 gün arası 3. >40 gün

7. Menstrual Kanama Süresi nedir?

1. <3 gün 2. 3-6 gün 3. 7-10 gün 4. >10 gün

**8. Geçmiş gebelik sürecine ilişkin bilgiler:**

1. Gebelik süreci yaşadınız mı? 1. Evet 2. Hayır

2. İstemsiz sonlanan (düşük, ölü doğum vb.) sonuçlanan gebelik yaşadınız mı?

1. Evet (Sayı: ..... ) 2. Hayır

3. İstemli sonlanan gebelik yaşadınız mı?

1. Evet (Sayı: ..... ) 2. Hayır

4. Canlı doğum ile sonuçlanan gebelik yaşadınız mı?

1. Evet (Sayı: ..... ) 2. Hayır

5. Canlı doğumla sonuçlanan gebeliğe ilişkin bilgileriniz;

	Gebelik	Gebelik	Gebelik	Gebelik
Tek/ikiz/üçüz gebelik				
Gebelik öncesi vücut ağırlığı (kg):				
Gebelik sonu vücut ağırlığı (kg):				
Toplam Kilo Kazanımı (kg):				
Gebelik süresi (hafta):				
Doğum Şekli:				
Bebeğin Doğum Ağırlığı:				
Emzirme Süresi:				
Gebelik Sonrası Menstruasyon Başlama Zamanı:				

6. Gebe kalmak için herhangi bir tedavi gördünüz mü?

1. Evet 2. Hayır

7. Gebe kalmak için gördüğünüz tedavi nedir?

1. Tüp bebek tedavisi 2. Aşılama 3. Diğer (.....)

8. Gebelik süresince herhangi bir sağlık sorunu yaşadınız mı?

1. Evet 2. Hayır

9. Gebelik süresince yaşadığımız sağlık sorunu nedir?

1. Hiperemesis 2. İshal 3. Kabızlık 4. Gestasyonel Diyabet (Gebelik Şekeri)

5. Preeklampsi 6. Diğer (.....)

**10.. Antropometrik Değerlendirme:**

<b>Antropometrik Ölçümler</b>	<b>Diyet Öncesi</b>	<b>Diyet Sonrası</b>
Boy uzunluğu (cm)		
Vücut ağırlığı (kg)		
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )		
BMH (kkal/gün)		
Yağ Oranı (%)		
Yağ kütlesi (kg)		
Yağsız Kütle (kg)		
Kas Kütlesi (kg)		
Sıvı kütlesi (kg)		
<b>İç Yağlanma Oranı</b>		
<b>Bölgesel Yağ Analizi</b>		
Sağ Kol (kg)		
Sol Kol (kg)		
Sağ Bacak (kg)		
Sol Bacak (kg)		
Gövde (kg)		
<b>Bölgesel Kas Analizi</b>		
Sağ Kol (kg)		
Sol Kol (kg)		
Sağ Bacak (kg)		
Sol Bacak (kg)		
Gövde (kg)		
<b>Faz Açısı</b>		
<b>Çevre Ölçümleri</b>		
Bel Çevresi		
Kalça Çevresi		
Bel Kalça Oranı		
Bel/Boy Oranı		
Üst Orta Kol Çevresi		
Göğüs Çevresi		
Boyun Çevresi		

**11. Fiziksel Aktivite Düzeyine İlişkin Bilgiler:**

1. Düzenli fiziksel aktivite yapar mısınız? 1. Evet 2. Hayır  
2. Hangi tür egzersizleri yaparsınız?

Egzersiz Türü	Süre	Sıklık
1.		
2.		
3.		
4.		

3. Günlük adım sayınız: .....

**12. Beslenme Durumuna İlişkin Bilgiler:**

1. Daha önce herhangi bir diyet programı uyguladınız mı? 1. Hayır 2. Evet  
2. Daha önce uyguladığımız diyet kim tarafından verildi?  
1. Doktor 2. Diyetisyen 3. Kendi kendime yaptım 4. Diğer  
(.....)  
3. Daha önce uyguladığımız diyet programına ilişkin bilgiler:

Diyet Türü	Süresi	Başlangıç Vücut Ağırlığı (kg)	Bitiş Vücut Ağırlığı (kg)	Kilo Kaybı
1.				
2.				
3.				

3. Herhangi bir yiyeceğe alerjiniz var mı? 1. Hayır 2. Evet  
(.....)  
4. Herhangi bir yiyeceğe intoleransınız var mı?  
1. Hayır 2. Evet (.....)

5. İçecek Tüketimine İlişkin Bilgiler:

Besinler	Tüketim Sıklığı							Miktar	
	Her gün	Haftada 5-6	Haftada 3-4	Haftada 1-2	15 günde bir	Ayda bir	Hiç	Ev Ölçü	Net miktar
Su:									
Çay:									
Bitki Çayı:									
Meyve Çayı:									
Maden Suyu:									
Ayran:									
Meyve suyu:									
Gazlı İçecekler:									
Alkol:									
Kahve:									

## BESİN TÜKETİM KAYDI FORMU

Aşağıdaki form beslenme durumunuzu belirlemek amacıyla hazırlanmıştır. Lütfen dün tüketmiş olduğunuz besinlerin miktarlarını, çeşidini (örn, tam yağlı, yarım yağlı, yağsız veya kepekli/tam buğday ekmeği gibi), yemeğin içindeki malzemeleri ve tükettiğiniz hazır besinlerin markalarını belirtiniz.

1.GÜN	
<b>Sabah</b>	.....çay bardağı (.....ml) .....çay .....su bardağı /süt(çeşidi:.....) .....meyve suyu(çeşidi:.....) .....kibrit kutusu (.....gram) ..... peynir .....adet yumurta (haşlanmış/yağda/diğer:.....) .....adet zeytin (çeşidi:.....) .....ince dilim ekme(çeşidi:.....) .....adet sebze (çeşidi:.....) .....yemek kaşığı kahvaltılık gevrek (çeşidi:.....)
<b>Ara</b>	.....adet meyve (çeşidi:.....) (büyüklüğü:küçük boy/orta boy/büyük boy) .....adetsütlü bisküvi/çikolata/kek/börek (çeşidi:...../markası.....)
<b>Öğle</b>	.....köfte kadar (.....gram)et (çeşidi:kırmızı/tavuk/balık/hindi) .....yemek kaşığı kurubaklagil(çeşidi:.....) .....yemek kaşığı sebze yemeği(çeşidi: :.....) .....yemek kaşığı pilav /makarna(çeşidi: :.....) .....kepçe çorba(çeşidi: :.....) .....yemek kaşığı yoğurt (çeşidi: :.....) ..... adet sebze (çeşidi:.....) .....ince dilim ekme(çeşidi:.....) Diğer(belirtiniz:.....)
<b>Ara</b>	.....adet meyve (çeşidi:.....) (büyüklüğü:küçük boy/orta boy/büyük boy) .....adet bisküvi/çikolata/kek/börek (çeşidi:...../markası.....)
<b>Akşam</b>	.....köfte kadar (.....gram)et (çeşidi:kırmızı/tavuk/balık/hindi) .....yemek kaşığı kurubaklagil(çeşidi:.....) .....yemek kaşığı sebze yemeği(çeşidi: :.....) .....yemek kaşığı pilav /makarna(çeşidi: :.....) .....kepçe çorba(çeşidi: :.....) .....yemek kaşığı yoğurt (çeşidi: :.....) ..... adet sebze (çeşidi:.....) .....ince dilim ekme(çeşidi:.....)

2.GÜN	
<b>Sabah</b>	<p>.....çay bardağı (.....ml) .....çay</p> <p>.....su bardağı /süt(çeşidi:.....)</p> <p>.....meyve suyu(çeşidi:.....)</p> <p>Diğer(belirtiniz:.....)</p> <p>.....kibrit kutusu (.....gram) ..... peynir</p> <p>.....adet yumurta (haşlanmış/yağda/diğer:.....)</p> <p>.....adet zeytin (çeşidi:.....)</p> <p>.....ince dilim ekme(çeşidi:.....)</p> <p>.....adet sebze (çeşidi:.....)</p> <p>.....yemek kaşığı kahvaltılık gevrek (çeşidi:.....)</p> <p>Diğer(belirtiniz:.....)</p>
<b>Ara</b>	<p>.....adet meyve (çeşidi:.....) (büyüklüğü:küçük boy/orta boy/büyük boy)</p> <p>.....adet bisküvi/çikolata/kek/börek (çeşidi:...../markası.....)</p>
<b>Öğle</b>	<p>.....köfte kadar (.....gram)et (çeşidi:kırmızı/tavuk/balık/hindi)</p> <p>.....yemek kaşığı kurubaklagil(çeşidi:.....)</p> <p>.....yemek kaşığı sebze yemeği(çeşidi: :.....)</p> <p>.....yemek kaşığı pilav /makarna(çeşidi: :.....)</p> <p>.....kepçe çorba(çeşidi: :.....)</p> <p>.....yemek kaşığı yoğurt (çeşidi: :.....)</p> <p>.....adet sebze (çeşidi:.....)</p> <p>.....ince dilim ekme(çeşidi:.....)</p> <p>Diğer(belirtiniz:.....)</p>
<b>Ara</b>	<p>.....adet meyve (çeşidi:.....) (büyüklüğü:küçük boy/orta boy/büyük boy)</p> <p>.....adet bisküvi/çikolata/kek/börek (çeşidi:...../markası.....)</p> <p>Diğer(belirtiniz:.....)</p>
<b>Akşam</b>	<p>.....köfte kadar (.....gram)et (çeşidi:kırmızı/tavuk/balık/hindi)</p> <p>.....yemek kaşığı kurubaklagil(çeşidi:.....)</p> <p>.....yemek kaşığı sebze yemeği(çeşidi: :.....)</p> <p>.....yemek kaşığı pilav /makarna(çeşidi: :.....)</p> <p>.....kepçe çorba(çeşidi: :.....)</p> <p>.....yemek kaşığı yoğurt (çeşidi: :.....)</p> <p>.....adet sebze (çeşidi:.....)</p> <p>.....ince dilim ekme(çeşidi:.....)</p> <p>Diğer(belirtiniz:.....)</p>
<b>Ara</b>	<p>.....adet meyve (çeşidi:.....) (büyüklüğü:küçük boy/orta boy/büyük boy)</p>

3.GÜN	
<b>Sabah</b>	<p>.....çay bardağı (.....ml) .....çay</p> <p>.....su bardağı /süt(çeşidi:.....)</p> <p>.....meyve suyu(çeşidi:.....)</p> <p>Diğer(belirtiniz:.....)</p> <p>.....kibrit kutusu (.....gram) ..... peynir</p> <p>.....adet yumurta (haşlanmış/yağda/diğer:.....)</p> <p>.....adet zeytin (çeşidi:.....)</p> <p>.....ince dilim ekme(çeşidi:.....)</p> <p>.....adet sebze (çeşidi:.....)</p> <p>.....yemek kaşığı kahvaltılık gevrek (çeşidi:.....)</p> <p>Diğer(belirtiniz:.....)</p>
<b>Ara</b>	<p>.....adet meyve (çeşidi:.....) (büyüklüğü:küçük boy/orta boy/büyük boy)</p> <p>.....adet bisküvi/çikolata/kek/börek (çeşidi:...../markası.....)</p>
<b>Öğle</b>	<p>.....köfte kadar (.....gram)et (çeşidi:kırmızı/tavuk/balık/hindi)</p> <p>.....yemek kaşığı kurubaklagil(çeşidi:.....)</p> <p>.....yemek kaşığı sebze yemeği(çeşidi: :.....)</p> <p>.....yemek kaşığı pilav /makarna(çeşidi: :.....)</p> <p>.....kepçe çorba(çeşidi: :.....)</p> <p>.....yemek kaşığı yoğurt (çeşidi: :.....)</p> <p>.....adet sebze (çeşidi:.....)</p> <p>.....ince dilim ekme(çeşidi:.....)</p> <p>Diğer(belirtiniz:.....)</p>
<b>Ara</b>	<p>.....adet meyve (çeşidi:.....) (büyüklüğü:küçük boy/orta boy/büyük boy)</p> <p>.....adet bisküvi/çikolata/kek/börek (çeşidi:...../markası.....)</p> <p>Diğer(belirtiniz:.....)</p>
<b>Akşam</b>	<p>.....köfte kadar (.....gram)et (çeşidi:kırmızı/tavuk/balık/hindi)</p> <p>.....yemek kaşığı kurubaklagil(çeşidi:.....)</p> <p>.....yemek kaşığı sebze yemeği(çeşidi: :.....)</p> <p>.....yemek kaşığı pilav /makarna(çeşidi: :.....)</p> <p>.....kepçe çorba(çeşidi: :.....)</p> <p>.....yemek kaşığı yoğurt (çeşidi: :.....)</p> <p>.....adet sebze (çeşidi:.....)</p> <p>.....ince dilim ekme(çeşidi:.....)</p> <p>Diğer(belirtiniz:.....)</p>
<b>Ara</b>	<p>.....adet meyve (çeşidi:.....) (büyüklüğü:küçük boy/orta boy/büyük boy)</p>

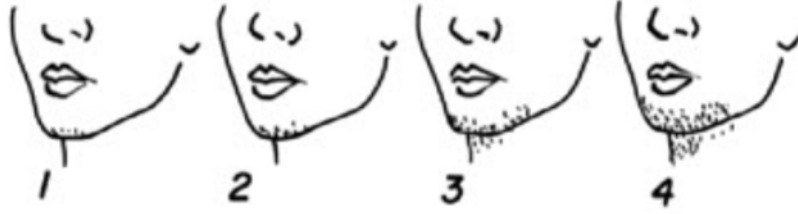
#### EK 4. Modifiye Ferriman-Gallwey Hirsutizm Ölçeği

Aşağıda resimlerde görülen şekilde vücudun 9 farklı bölgesindeki kıllanma düzeyine 0'dan (kılısız) ve 4'e (aşırı kıllanma) olacak şekilde 0'dan 4'e kadar puan veriniz.

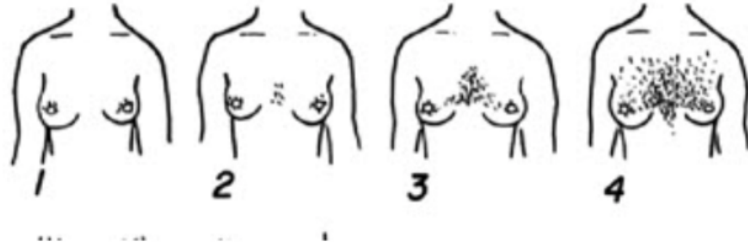
Resim-1:



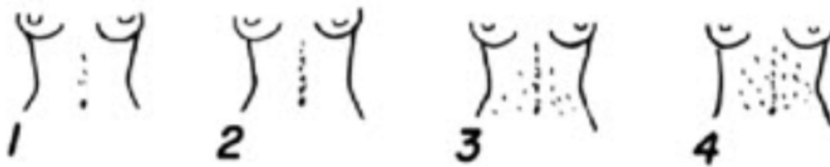
Resim-2:



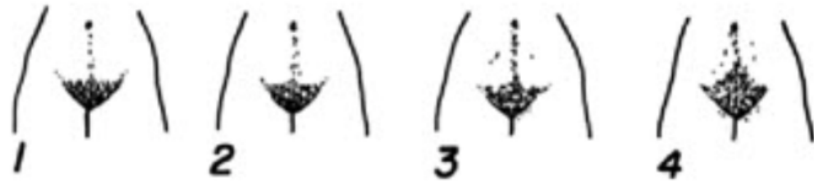
Resim-3:



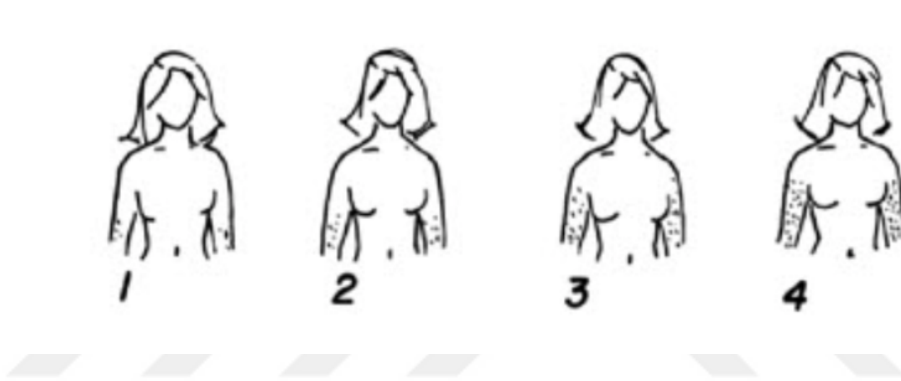
Resim-4:



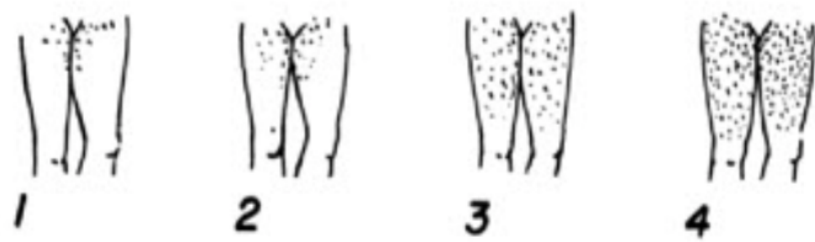
Resim-5:



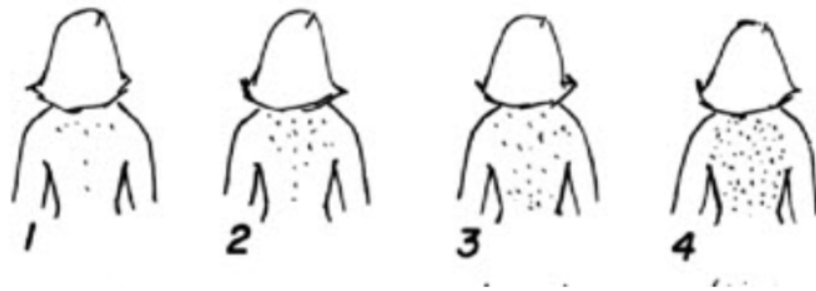
Resim-6:



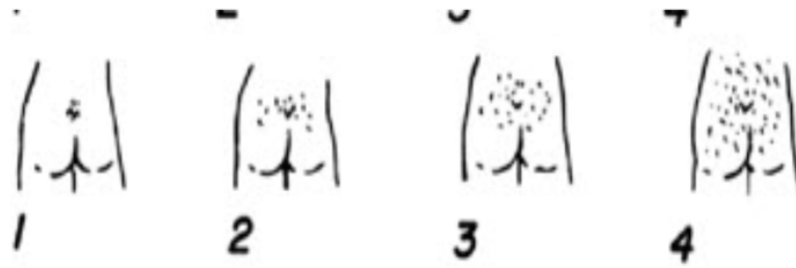
Resim-7:



Resim-8:



Resim-9:



Kaynak: Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol 1981; 140 (7):815–830.

## EK 5. Biyokimyasal Bulgulara İlişkin Referans Değerler

Test	Birim	Referans Aralığı	Analiz Yöntemi	Numune Türü
Glukoz	mg/dL	74-106	ENZ	Plazma (NaF)
Total Kolesterol	mg/dL	<200	ENZ, COL	Serum
HDL Kolesterol	mg/dL	>65	ENZ, COL	Serum
LDL Kolesterol	mg/dL	0-130	ENZ, COL	Serum
Trigliserit	mg/dL	0-200	ENZ, COL	Serum
İnsülin	mU/L	2,6-24,9	ECLIA	Serum
FSH	U/L	Postmenopoz: 25,8-134,8 Foliküler Faz: 3,5-12,5 Ovulasyon Faz: 4,7-21,5 Luteal Faz: 1,7-7,7	ECLIA	Serum
LH	U/L	Postmenopoz: 7,7-58,5 Foliküler Faz: 2,4-12,6 Ovulasyon Faz: 14,0-95,6 Luteal Faz: 1,0-11,4	ECLIA	Serum
Prolaktin	µg/L	4,8-23,3	ECLIA	Serum
DHEA-SO4	µg/dL	98,8 – 340,0	ECLIA	Serum
Total Testosteron	µg/L	0,084 – 0,481	ECLIA	Serum
SHBG	nmol/L	18 - 144	CLIA	Serum
IGF-1	µg/L	83.6 - 259.0	CLIA	Serum
Androstenedion	µg/L	0,30 – 3,30	CLIA	Serum
Estradiol (E2)	ng/L	Postmenopoz <5,0 - 138 Foliküler faz 12,4 - 233 Ovulasyon faz 41 - 398 Luteal faz 22,3 - 34	ECLIA	Serum
TNF Alfa	%	2,5 – 14,0	FC	Tam Kan (Li Heparin)
HOMA-IR	İndeks	0,2-5		

## EK 6. Ketojenik Diyet Menü Örneği

KAHVAlTI	Sahanda yumurta veya omlet (2 adet yumurta + 2 yemek kaşığı zeytinyağı ile pişiriniz) 2 dilim eski kaşar (60 g) 10 adet zeytin 2 tam ceviz Bol yeşillik, salatalık, yeşil biber (yağsız)
ARA	10 fındık ya da badem ya da yer fıstığı 8 kaşık zeytinyağlı sebze yemeği (Serbest sebzeler) (1 yemek kaşığı zeytinyağı ekleyiniz – 10 g)
ÖĞLE YEMEĞİ	Yeşil salata (1 yemek kaşığı zeytinyağı) 2 yemek kaşığı süzme yoğurt
ARA	3 adet küçük ya da 2 büyük Salatalık 10 fındık ya da badem ya da yer fıstığı 2 tam ceviz içi
AKŞAM YEMEĞİ	150 g kırmızı et veya 150 g tavuk göğsü veya 200 g balık (Pişirme esnasında 1 yemek kaşığı zeytinyağı kullanın) Salata (1 yemek kaşığı zeytinyağı ekleyin)

## Ketojenik Diyet Yasaklı Besinler

**Tahıllar ve tahıl ürünleri:** Buğday, pirinç, bulgur, kinoa, mısır, mısır unu, arpa, karabuğday, ekmek, makarna, yulaf ezmesi, krakerler, patlamış mısır, granola, simit, börek çeşitleri ve bütün unlu mamüller.

**Meyveler:** Muz, elma, armut, ayva, incir (kuru/taze), kayısı (kuru/taze), kuru erik, kuru hurma, portakal, karpuz, şeftali, mango, ananas, kiraz, kivi, nar, vişne, üzüm (kuru/taze) vb.

**Sebzeler:** Bezelye, patates, havuç, pırasa, konserve mısır, domates\*

**Bakliyat:** Barbunya, soya fasulyesi, nohut, mercimek, kuru fasulye, kuru bakla, kuru börülce vb.

**Tatlandırıcılar:** Şeker kamışı, akçaağaç şurubu, agave şurubu, aspartam, splenda vb.

**Şeker:** Tüm şeker çeşitleri, kekler, bisküvi, çikolata, lokum, dondurma, puding vb.

**Bazı yağ çeşitleri:** Üzüm çekirdeği yağı, susam yağı,

**İçecekler:** Süt, ayran, kefir, meyve suyu, gazlı şekerli içecekler, meyveli sodalar, tonik, aromalı içecekler

**Alkol:** Bira, elma şarabı, tatlı şaraplar, şekerli alkollü bütün içecekler, kokteyller,

**Soslar:** Ketçap, barbekü, domates sosu, içeriğini bilmediğiniz tüm sos çeşitleri

**Diğer:** Bal, pekmez, helva, kahvaltılık mısır gevrekleri, kuru domates, ketçap, domates salçası, keçiyoynuzu, kestane, kuş üzümü, patlamış mısır,

\*Yemeklerinizde 1'er yemek kaşığı salça kullanabilir veya günde 1 orta boy (100 g) domates tüketebilirsiniz. Bu konuda diyetisyeninizin önerisini mutlaka almalısınız.

## Ketojenik Diyet Serbest Besinler

**Et ve ürünleri:** Tavuk, kırmızı et, hindi, sosis, salam, füme etler, çemensiz pastırma, kasap sucuğu

**Yağlar:** Tereyağ, hindistan cevizi yağı, zeytinyağı, avokado yağı, mayonez, krema, zeytin

**Sebzeler:** Karnabahar, brokoli, lahana, kabak, biber, salatalık, mantar, ıspanak, marul ve tüm çeşitleri, maydanoz, dereotu, semizotu, roka, hindiba, kırmızı-beyaz turp, kereviz, bamyası, pazı, kabak çiçekleri, enginar

**Süt ürünleri:** Peynir, krema, krem peynir, beyaz peynir, kaşar, kefir, yoğurt, hindistan cevizi sütü

**Kuruyemişler:** Badem, yer fıstığı, ceviz, fındık ve bütün bunların şeker ilavesiz ezmeleri

**Deniz ürünleri:** Istakoz, yengeç ve bütün balık çeşitleri

**Meyve:** Yaban mersini (4-6 adet) , böğürtlen (8-10 adet), ahududu (10 adet), hindistan cevizi (kalorisi yüksek olduğundan miktarı için listenize bakınız)

**İçecekler:** Su, şekerli bitki çayı, siyah çay; sütsüz-kremasız-şekerli-şurupsuz kahve çeşitleri, maden suyu (meyveli olanlar hariç),

**Tatlandırıcı:** Stevia, sukraloz bazlı tatlandırıcılar

**Baharatlar:** Tüm baharatlar (tuz, karabiber, kekik, nane, tarçın, vanilya, kakule, kakao, susam, anason vb.)

**Aromatik bitkiler:** Defne yaprağı, biberiye, kişniş, adaçayı, fesleğen, frenk maydanoz, lavanta

**Unlar:** Hindistan cevizi unu, badem unu, fındık unu

**Alkol:** Likör, şarap, şampanya, votka, viski, rakı, rom

**Diğer:** Yumurta, keten tohumu, tofu

## 8. ÖZGEÇMİŞ











