



**FTO VE MC4R GEN POLİMORFİZMLERİ BULUNAN POLİKİSTİKOVER
SENDROM (PKOS) HASTALARINDA BESLENME TEDAVİSİNİN VÜCUT
BİLEŞİMİ VE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ**

Ayçıl ÖZTURAN ŞİRİN

**DOKTORA TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

EKİM 2020

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,
- bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Ayçıl ÖZTURAN ŞİRİN

30/10/2020

FTO VE MC4R GEN POLİMORFİZMLERİ BULUNAN POLİKİSTİKOVER
SENDROM (PKOS) HASTALARINDA BESLENME TEDAVİSİNİN VÜCUT
BİLEŞİMİ VE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ
(Doktora Tezi)

Ayçıl ÖZTURAN ŞİRİN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Ekim 2020

ÖZET

Bu çalışma, PKOS’lu hastalarda FTO ve MC4R gen polimorfizmine sahip olmanın beslenme tedavi yanıtına olan etkisini değerlendirmek amacıyla 18-45 yaş arası ($30,4 \pm 8,66$ yıl) toplam 48 kadın üzerinde yapılmıştır. Hastalara 8 haftalık diyet müdahalesi yapılmış, müdahale öncesi ve sonrasında hastaların antropometrik ölçümleri, biyokimyasal bulguları ve besin tüketimleri saptanmıştır. Ek olarak hastaların FTO geni rs9939609 ve MC4R geni rs17782313 polimorfizmleri belirlenmiştir. Hastalarda FTO gen polimorfizmi görülme oranı %72,9, MC4R gen polimorfizmi görülme oranı %68,8 olarak bulunmuştur. 8 haftalık enerjisi kısıtlanmış zayıflama diyeti planlanmış, diyet müdahalesi öncesinde MC4R geni polimorfizm olan/olmayan gruplar arasında TDYA (%) alım miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Enerji ve besin öğeleri alım miktarlarında FTO gen polimorfizmi olan/olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Diyet müdahalesi öncesinde FTO ve MC4R gen polimorfizmi olan/olmayan gruplar arasında antropometrik ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Diyet müdahalesi öncesinde MC4R gen polimorfizmi olan/olmayan gruplar arasında total testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$). FTO gen polimorfizmi olan/olmayan gruplar arasında biyokimyasal bulgulara istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). FTO gen polimorfizm olan/olmayan gruplar arasında bel/boy ve BAI değerleri değişiminde (Δ) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Antropometrik ölçümlerdeki değişim (Δ) MC4R gen polimorfizmi olan/olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). Zayıflama diyeti sonrasında biyokimyasal bulgulardaki değişimde (Δ) FTO ve MC4R gen polimorfizmi olan/olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). PKOS’lu hastalarda obeziteyle ilişkili gen polimorfizmlerinin beslenme durumu ile ilişkisini belirlemek için daha uzun süreli ve örneklem sayısının daha fazla olduğu, kontrollü çalışmaların yapılması gereklidir.

Bilim Kodu : 1007
Anahtar Kelimeler : Polikistik over sendromu, FTO, MC4R
Sayfa Adedi : 165
Danışman : Doç. Dr. Yasemin AKDEVELİOĞLU

EFFECT OF NUTRITIONAL THERAPY IN PCOS PATIENTS WITH FTO AND MC4R
GENE POLYMORPHISMS ON BODY COMPOSITION AND SOME BIOCHEMICAL
PARAMETERS

(Ph.D. Thesis)

Ayçıl ÖZTURAN ŞİRİN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

October 2020

ABSTRACT

This study was conducted on a total of 48 women between the ages of 18-45 (30.4 ± 8.66 years) in order to evaluate the effect of having FTO and MC4R gene polymorphism on nutritional treatment response in patients with PCOS. An 8-week dietary intervention was performed on the patients, and their anthropometric measurements, biochemical findings and food consumption were determined before and after the intervention. Additionally, polymorphisms of FTO gene rs9939609 and MC4R gene rs17782313 were determined in the patients. The incidence of FTO gene polymorphism was 72.9%, and the rate of MC4R gene polymorphism was 68.8% in patients. A statistically significant difference was found between the groups with/without MC4R gene polymorphism in the intake amounts of MUFA (%) before the 8-week energy-restricted slimming diet ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found between the groups with / without FTO gene polymorphism in terms of energy and nutrient intake amounts ($p > 0.05$). There was no statistically significant difference in anthropometric measurements between the groups with / without FTO and MC4R gene polymorphism before dietary intervention ($p > 0.05$). A statistically significant difference was found between the groups with / without MC4R gene polymorphism before dietary intervention between the total testosterone levels ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference in biochemical findings between the groups with/without FTO gene polymorphism ($p > 0.05$). It was determined that there is a statistically significant difference in waist/height and BAI values change (Δ) between the groups with/without FTO gene polymorphism ($p < 0.05$). The change in anthropometric measurements (Δ) did not show a statistically significant difference between patients with/without MC4R gene polymorphism ($p > 0.05$). No statistically significant difference was found between the group with/without FTO and MC4R gene polymorphism in the change (Δ) in biochemical findings after weight loss diet ($p > 0.05$). In order to determine the relationship between obesity-related gene polymorphisms and nutritional status in patients with PCOS, it is necessary to conduct controlled studies with a longer sample size.

Science Code : 1007

Key Words : Polycystic ovarian syndrome, FTO, MC4R

Page Number : 165

Advisor : Assoc. Prof. Dr. Yasemin AKDEVELİOĞLU

TEŞEKKÜR

Çalışmam süresince tezimin planlanması ve yürütülmesinde bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, her türlü bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Yasemin AKDEVELİOĞLU'na

Aynı zamanda manevi desteklerini benden esirgemeyen Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölüm Başkanı Prof. Dr. Dide KILIÇALP KILINÇ başta olmak üzere Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üye ve elemanlarına,

Tezim süresince bana desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Endokrinoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Engin GÜNEY, Doç. Dr. Mustafa ÜNÜBOL, Endokrinoloji Bölüm Sekreterleri Ebru Böcekli ve Dilek Şener'e, genetik analizler hususundaki desteği ve tüm yardımları için Samet ECE'ye,

Hayatım boyunca arkamda olduklarını hissettiğim, bu günlere gelmemde emeği olan, bu dönemimde de beni yalnız bırakmayan canım ailem; sevgili babam Faik ÖZTURAN, sevgili annem Jale ÖZTURAN, sevgili ablam Aytül ÖZTURAN YILMAZ'a,

Her zaman olduğu gibi tez çalışmam boyunca da hep yanımda olarak bana güç veren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve her aşamada elimden tutan sevgili eşim Berkay ŞİRİN'e,

Tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Polikistik Over Sendromu (PKOS)	5
2.1.1. Tanımı – prevelansı	5
2.1.2. Tanı kriterleri.....	5
2.1.3. Klinik ve biyokimyasal belirtiler.....	6
2.1.4. Patofizyolojisi.....	11
2.1.5. Metabolik sonuçları	12
2.2. PKOS’lularda Obezite ile İlişkili Gen Polimorfizimleri	19
2.2.1. Obezite.....	19
2.2.2. FTO geni.....	20
2.2.3. MC4R geni	23
2.2.4. PKOS ve obezite ile ilgili gen ilişkisi	25
2.3. Polikistik Over Sendromunun Tedavi Yöntemleri.....	28
2.3.1. İlaç tedavisi.....	28
2.3.2. Tıbbi beslenme tedavisi.....	32
3. MATERYAL VE METOD	39

	Sayfa
3.1. Araştırmanın Niteliği	39
3.2. Araştırma Yeri ve Zamanı.....	39
3.3. Araştırmanın Örneklemi.....	39
3.4. Etik Kurul Onayı ve Araştırma Desteği	39
3.5. Çalışma Planı	40
3.6. Veri Toplama Yöntemi ve Araçları.....	41
3.6.1. Hastaların genel bilgileri ve sağlık bilgileri	42
3.6.2. Hastaların beslenme alışkanlıkları.....	42
3.6.3. Hastaların fiziksel aktivite düzeylerinin ve fiziksel aktivite önerilerine uygunluğunun belirlenmesi	42
3.6.4. Besin tüketim durumunun saptanması	43
3.6.5. Antropometrik ölçümlerin alınması ve değerlendirilmesi.....	44
3.6.6. Biyokimyasal parametreler.....	48
3.7. Beslenme Tedavisi	54
3.7.1. Bazal metabolizma hızının hesaplanması.....	54
3.7.2. Fiziksel aktivite düzeyinin saptanması.....	54
3.7.3. Toplam enerji gereksinimi ve diyet enerjisinin belirlenmesi	54
3.7.4. Zayıflama diyeti besin ve besin ögeleri kompozisyonu	55
3.8. Verilerin İstatistiksel Analizi ve Değerlendirilmesi.....	56
3.9. Araştırma Sırasında Karşılaşılan Güçlükler	57
3.10. Araştırmanın Sınırlılıkları	57
4. BULGULAR.....	59
4.1. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri.....	59
4.2. Hastaların FTO ve MC4R Gen Polimorfizmlerine Göre Tanımlayıcı Özellikleri.....	65
4.3. Hastaların Diyet Müdahalesine Uyumuna	76
4.4. Diyet Müdahalesi ve Hastaların Antropometrik Ölçümleri	77

	Sayfa
4.5. Diyet Müdahalesi ve Hastaların Biyokimyasal Bulguları.....	83
5. TARTIŞMA.....	87
5.1. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri.....	87
5.2. Hastaların FTO ve MC4R Gen Polimorfizmlerine Göre Tanımlayıcı Özellikleri.....	92
5.3. Hastaların Diyet Müdahalesine Uyumu	101
5.4. Diyet Müdahalesi ve Hastaların Antropometrik Ölçümleri	103
5.5. Diyet Müdahalesi ve Hastaların Biyokimyasal Bulguları.....	104
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	109
KAYNAKLAR	113
EKLER.....	153
EK-1. Etik Kurul Onayı.....	154
EK-2. Anket Formu	155
ÖZGEÇMİŞ.....	164

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Rotterdam tanı kriterleri.....	5
Çizelge 3.1. 18-45 yaş kadın bireyler için günlük önerilen toplam porsiyon miktarları	44
Çizelge 3.2. Antropometrik risk indeksi (ARI) hesaplanması	48
Çizelge 3.3. Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi biyokimyasal parametre referans değerleri	49
Çizelge 3.4. Deteksiyon için kullanılan Primer-Prob listesi	52
Çizelge 3.5. Bireylerin FTO ve MC4R gen polimorfizmlerinin dağılımı.....	53
Çizelge 3.6. Hastaların enerji gereksinimi, zayıflama diyeti enerji içeriği ve negatif enerji dengesi.....	55
Çizelge 3.7. Nicel değişkenler için kullanılan istatistiksel analiz yöntemleri.....	57
Çizelge 4.1. Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı	59
Çizelge 4.2. Hastaların sağlık bilgilerine göre dağılımı.....	60
Çizelge 4.3. Hastaların sigara kullanma ve alkol tüketme durumlarına göre dağılımı .	61
Çizelge 4.4. Hastaların diyet yapma hikayesi ve diyet önerisi aldıkları kaynaklar	61
Çizelge 4.5. Hastaların beslenme alışkanlıklarına göre dağılımı	62
Çizelge 4.6. Hastaların son bir ayda ev dışında tükettikleri öğün sayısı ve günlük su tüketim miktarları	63
Çizelge 4.7. Hastaların ev dışında tercih ettikleri yiyecek ve içeceklere göre dağılımı.....	63
Çizelge 4.8. Hastaların fiziksel aktivitelere ayırdıkları süre	64
Çizelge 4.9. Hastaların fiziksel aktivite düzeylerine ve fiziksel aktivite önerilerini karşılama durumlarına göre dağılımı.....	64
Çizelge 4.10. Hastaların antropometrik ölçümlerine göre risk gruplarına dağılımı	65
Çizelge 4.11. Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre ana ve ara öğün tüketim sayıları ve öğün atlama/tüketme durumlarının dağılımı	66
Çizelge 4.12. Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre IPAQ skoru değerleri.....	67

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.13. Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre diyet müdahalesi öncesi diyetle günlük enerji ve besin ögesi alım miktarları	68
Çizelge 4.14. Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre diyet müdahalesi öncesi antropometrik ölçümleri.....	71
Çizelge 4.15. Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre diyet müdahalesi öncesi biyokimyasal bulguları	72
Çizelge 4.16. FTO ve MC4R geni genotipleri ve antropometrik ölçümlere ilişkin lojistik regresyon analizi.....	73
Çizelge 4.17. FTO ve MC4R geni genotipleri ve PKOS belirtilerine ilişkin lojistik regresyon analizi.....	74
Çizelge 4.18. FTO ve MC4R geni genotipleri ve enerji-makrobesin ögesi alımlarına ilişkin lojistik regresyon analizi.....	74
Çizelge 4.19. FTO ve MC4R geni genotipleri ve biyokimyasal bulgulara ilişkin lojistik regresyon analizi.....	75
Çizelge 4.20. Zayıflama diyetlerinin TÜBER 2015 önerilerine göre besin içeriği ve hastaların diyetle uyum durumu	76
Çizelge 4.21. Zayıflama diyetlerinin enerji -besin öğeleri içeriği ve hastaların diyetle uyum durumu.....	77
Çizelge 4.22. Hastaların diyet müdahalesi sonrasında antropometrik ölçümleri	78
Çizelge 4.23. Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre diyet müdahalesinin antropometrik ölçümlere etkisi (değişim (Δ))	80
Çizelge 4.24. Hastaların diyet müdahalesi öncesi ve sonrasında biyokimyasal bulguları.....	84
Çizelge 4.25. Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre diyet müdahalesinin biyokimyasal bulgulara etkisi (değişim (Δ))	85

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 3.1. Çalışma algoritması	41
Şekil 4.1. Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre BKİ risk gruplarına dağılımı.....	81
Şekil 4.2. Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre bel çevresi risk gruplarına dağılımı	82

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
%	Yüzde
µg	Mikrogram
cm	Santimetre
dk	Dakika
dL	Desilitre
g	Gram
IU	İnternasyonal ünite
kkal	Kilokalori
m ²	Metrekare
mg	Miligram
n	Örneklem sayısı
ng	Nanogram
p	Olasılık
r	İlişki katsayısı
S	Sayı
SS	Standart sapma
$\bar{x}$	Ortalama
χ^2	Ki-kare

Kısaltmalar	Açıklamalar
17-OH-prog	17-hidroksiprogesteron
ABY	Abdominal Yağlanma Katsayısı
ARI	Antropometrik Risk İndeksi
BAI	Beden Adipozite İndeksi
BÇ	Bel Çevresi
BeBİS	Beslenme Bilgi Sistemi

Kısaltmalar	Açıklamalar
BFMI	Vücut Yağ Kütle İndeksi
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BMH	Bazal Metabolik Hız
BO. Ç	Boyun Çevresi
BSI	Beden Şekli İndeksi
CRP	C-Reaktif Protein
ÇDYA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
DHEA-S	Dehidroepiandrosteron-sülfat
DRI	Diyetle Referans Alım Düzeyi
DYA	Doymuş Yağ Asitleri
E2	Estradiol
FFMI	Yağsız Kütle İndeksi
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
FTO	Yağ Kütlesi ve Obezite İle İlişkili Gen
G/I	Glukoz/İnsülin Oranı
GWAS	Genom Boyu Asosiyasyon Çalışmaları (Genome-wide Association Study)
HbA1c	Glikozillenmiş hemoglobin A1c
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HOMA-%β	Beta Hücre Fonksiyonu İçin Homeostatik Model Değerlendirme İndeksi
HOMA-IR	Homeostatik Model Değerlendirme İndeksi
KÇ	Kalça Çevresi
KI	Konisite İndeksi
LAP	Lipid Birikim Ürünleri İndeksi
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LH	Lüteinize Edici Hormon
MC4R	Melanokortin 4 Reseptörü
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PRL	Prolaktin
QUICKI	Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi
SHBG	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

Kısaltmalar	Açıklamalar
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
TDYA	Tekli Doymamış Yağ Asitleri
TG	Trigliserit
VA	Vücut Ağırlığı
VAI	Visseral Adipozite İndeksi
VK	Vücut Kütlesi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), adolesanlarda ve üreme çağındaki kadınlarda sıklıkla görülen, düzensiz menstruasyon döngüsü, hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisiyle ilişkili olan endokrin bir bozukluktur. Tanısına ilişkin farklı kriterler bulunmakla birlikte çoğunlukla Embriyoloji Derneği / Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'nin belirlemiş olduğu Rotterdam Kriterleri kullanılmakta ve buna göre kadınlarda PKOS görülme sıklığı %15-20 olarak bildirilmektedir [1]. Vücut ağırlığı artışı, obezite ve insülin direnci PKOS'lu bireylerde sıklıkla görülmektedir. Bunun yanı sıra PKOS'un hipertansiyon, dislipidemi, glikoz intoleransı ve diyabet gibi hastalıkların gelişimiyle ilişkili olduğu bilinmektedir [2].

Gen çalışmalarının sayısındaki artış obeziteyle ilişkili genlerin keşfini beraberinde getirmiştir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde 2013 yılından itibaren kayıtlara geçen toplam 835 gen lokusu ve 317 SNP (Tek Nükleotid Polimorfizmi)'nin obeziteyle ilişkili olduğu bildirilmektedir [3, 4]. Obeziteyle en güçlü ilişkiye sahip olan genlerin FTO ve MC4R genleri olduğu öne sürülmektedir [5, 6]. PKOS'lu hafif şişman ve obez kadınların %42-52'sinde gen polimorfizminin görüldüğü saptanmıştır [7]. Başka bir çalışmada da FTO geni rs9939609 ve MC4R geni rs17782313 polimorfizmlerinin PKOS ile ilişkili olduğu belirlenmiştir [6]. Farklı SNP'lerin incelendiği bir çalışmada PKOS'lu bireylerde FTO ve MC4R genlerindeki polimorfizmlerin beden kütle indeksi (BKİ) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [8].

PKOS'lu obez/kilolu hastalarda vücut ağırlığı kaybının antropometrik risk faktörlerine , üreme sağlığı belirteçleri ve metabolik belirteçler üzerine olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür [9-12]. Vücut ağırlığının azaltılması için, farklı diyet örüntüleri (düşük glisemik indeksli, proteini arttırılmış diyetler, aralıklı oruç programı, farklı makronutrient kompozisyonuna sahip enerjisi kısıtlanmış diyetler [9, 13-16], besin destekleri önerileri (omega-3, pre/pro biyotikler) fiziksel aktivite önerileri, davranış terapisi ve ilaç tedavilerini içeren uygulamaların etkinlikleri incelenmiş, ancak PKOS'lu kilolu ve obez kadınlarda optimal diyetin belirlenmesi için daha fazla çalışma yapılması gerektiği bildirilmiştir [17, 18]. Mevcut verilere dayanarak PKOS'lu kilolu ve obez kadınlarda vücut ağırlığı kaybının sağlanmasında multidisipliner bir yaklaşımın esas olduğu ve bu yaklaşım içerisinde üreme

sağlığı uzmanları, diyetisyenler, davranış terapistleri, fizyoterapistler ve aile desteğinin yer alması gerektiği ifade edilmektedir [18-20].

PKOS'lu bireylerde FTO ve MC4R gen polimorfizminin BKİ ile ilişkisi belirlenmiş olduğundan [8], hastalıkla ilişkili risk alleli taşıyıcılığının beslenme müdahalesinin etkisini belirleyen bir faktör olması da beklenebilir. Bu öngörüğü destekleyen bazı çalışmalarda FTO geni rs9939609 ve MC4R geni rs17782313 gen polimorfizmi olan ancak PCOS tanısı almamış, kilolu/şişman hastalarda enerjisi kısıtlanmamış Akdeniz diyetinin [21], enerjisi kısıtlanmış farklı makrobesin öğelerine sahip diyetlerin [22-24] ve yüksek proteinli zayıflama diyetinin [25, 26] vücut ağırlık kaybına kısa ve uzun dönem etkileri 4 haftadan 3 yıla kadar değişen sürelerle incelenmiş ve riskli allel taşıyıcılarında diyet müdahalesinin etkinliğinin farklı olabileceğine ilişkin veriler elde edilmiştir. Buna karşın literatürde PCOS hastalarındaki risk allel taşıyıcılığının diyet müdahalesine antropometrik ve biyokimyasal cevapları nasıl etkilediğini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu ilişkinin belirlenmesi henüz optimal beslenme tedavisi bilinmeyen PCOS ta, devam eden diyet müdahale çalışmalarına önemli katkı sağlayacaktır

Bu çalışmanın amacı; PKOS tanısı almış kilolu/ obez hastalara uygulanan beslenme tedavisinin (enerjisi kısıtlanmış zayıflama diyetinin) FTO geni rs9939609 ve MC4R geni rs17782313 gen polimorfizmi olan gruplarda vücut bileşimi ve biyokimyasal parametrelere etkisinin gen polimorfizmi bulunmayanlardan farklı olup olmadığını belirlemektir.

Çalışmanın hipotezleri:

1. PKOS'lu kilolu/obez hastalara uygulanan zayıflama diyeti öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerde anlamlı fark vardır.
2. PKOS'lu kilolu/obez hastalara uygulanan zayıflama diyeti öncesi ve sonrası biyokimyasal bulgularda anlamlı fark vardır.
3. PKOS'lu FTO gen polimorfizmi olan (AA+AT) ve olmayan (TT) hastalar arasında uygulanan zayıflama diyeti öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerin değişim (Δ) miktarlarında anlamlı fark vardır.
4. PKOS'lu FTO gen polimorfizmi olan (AA+AT) ve olmayan (TT) hastalar arasında uygulanan zayıflama diyeti öncesi ve sonrası biyokimyasal bulgu değişim (Δ) miktarlarında anlamlı fark vardır.

5. PKOS'lu MC4R gen polimorfizmi olan (CC+CT) ve olmayan (TT) hastalar arasında uygulanan zayıflama diyeti öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerin değişim (Δ) miktarlarında anlamlı fark vardır.
6. PKOS'lu MC4R gen polimorfizmi olan (CC+CT) ve olmayan (TT) hastalar arasında uygulanan zayıflama diyeti öncesi ve sonrası biyokimyasal bulgu değişim (Δ) miktarlarında anlamlı fark vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu (PKOS)

2.1.1. Tanımı – prevelansı

Polikistik over sendromu (PKOS), adolesanlarda ve üreme çağındaki kadınlarda sıklıkla görülen, düzensiz menstruasyon döngüsü, hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisiyle ilişkili olan endokrin bir bozukluktur. Tanısına ilişkin farklı kriterler bulunmakla birlikte çoğunlukla Embriyoloji Derneği / Amerikan Üreme Tıbbı Derneği' nin belirlemiş olduğu Rotterdam Kriterleri (Çizelge 2.1) kullanılmakta ve buna göre kadınlarda PKOS görülme sıklığı %15-20 olarak bildirilmektedir [1]. Popülasyonlar arasında görülme sıklıklarında farklılıklar bulunmakta, bu farklılığın nedenleri olarak etnik köken, ırk ve diğer çevresel faktörler öne sürülmektedir [27, 28].

2.1.2. Tanı kriterleri

PKOS tanısı için kullanılan birkaç kriter olup, çoğunlukla Rotterdam'da ESHRE/ASRM konferansında kararlaştırılan tanı kriterleri kullanılmaktadır [29].

Çizelge 2.1. Rotterdam tanı kriterleri

Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)'nün kriterleri (1990) (her ikisinin de bulunması gereklidir)
1. Kronik anovülasyon ve 2. Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri ve diğer etiyolojik nedenlerin dışlanması
Rotterdam Kriterleri
1. Oligo ya da anovülasyon 2. Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal işaretleri 3. Polikistik overler ve diğer etiyolojik nedenlerin dışlanması (konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, cushing sendromu)

Not: Gelecekteki değerlendirme için uygulanan tanı ölçütlerinin ayrıntılı bir şekilde belgelenmesi yapılmalıdır (ve araştırma makalelerinde tanımlanmıştır). [29]

2.1.3. Klinik ve biyokimyasal belirtiler

Polikistik overler

PKOS'lu kadınlarda, overlerin büyüdüğü ve büyümüş overler içerisinde çok fazla sayıda kistik hale gelmiş follikül olduğu görülmektedir. Folliküllerde yer alan ve çok sayıda bulunan bu kistler yumurta içerisinde olgunlaşmaktadır. Polikistik görünümün varlığında androjen salınım yüksek seviyede olmaktadır. Bu durumun da ovulasyonu durdurduğu belirtilmiştir [30].

Hiperandrojenizm

PKOS semptomları içerisinde en belirgin olanı hiperandrojenizm olup, PKOS'lu kadınlarda serum androjen düzeyleri %50-90 oranında artmıştır. Ancak, semptom varlığı ve derecelendirilmesinde etnik yapı, vücut ağırlığı ve yaş göz önünde bulundurulmalıdır. Hiperandrojenizm biyokimyasal bulgular ve klinik özellikler ile birlikte değerlendirilmektedir. Hiperandrojenizminin başlıca bulguları olarak PKOS'lu kadınlarda aşırı derecede salınan androjenlerin etkisiyle ortaya çıkan hirsutizm, akne ve alopesi (kılların yer yer dökülmesi) gibi bulgular ortaya çıkmaktadır. Bu bulgular içinde hirsutizm en yaygın olanıdır. Ancak, derecesi etnik popülasyonlara göre farklılık göstermektedir. Hiperandrojenizm biyokimyasal olarak başlıca artmış serum total ve serbest testosteron ve lüteinize edici hormon (LH), normal düzeyde serum estradiol (E2) gibi yaygın belirteçler ile ölçülmektedir [31, 32] Ayrıca LH/FSH oranının 2'den büyük olması da tanı koymada değerlendirilen önemli biyokimyasal bulgulardandır [33].

Kronik anovulasyon

Ovulasyonun normal şekilde oluşabilmesi için menstrual döngünün tüm aşamalarının koordine olması gerekmektedir. Yani hipotalamus-hipofiz aksı arasındaki feedback sinyalleri ve over içerisindeki bölgesel cevapların normal şekilde oluşması gerekmektedir. Bu sistem içinde herhangi bir faktörde anormal bir durum oluşması sonucunda ovulasyon oluşamamaktadır [31].

Kronik anovulasyonun klinik olarak en temel belirtisi oligomenore (adet düzensizliği) ve amenore (adet görememe)'dir. Ayrıca kronik anovulasyon irregüler menstrual siklus

durumunu da kapsamaktadır. Kronik anovulasyon durumunda hiperprolaktinemi ve gonadotropin yetersizliği de ortaya çıkabileceğinden dolayı serum prolaktin ve LH düzeyleri göz önünde bulundurulmalıdır [34].

Östrojen aktivitesinin artışına bağlı olarak endometriyumu oluşturan hücrelerde ve salgı bezlerinde normalden fazla büyüme durumuna endometrial hiperplazi adı verilmektedir. Hiperplazide progesteron düzeyine karşı yetersiz kalan östrojen aktivitesi sorumlu tutulmaktadır. Bunun en önemli nedeni yumurtlamanın olmaması (anovulasyon)dır. Anovulasyonun da en tipik nedeni polikistik over sendromudur. Ayrıca obezite, karaciğer rahatsızlıkları, östrojen salgılayan tümörler gibi faktörler nedeniyle dolaşımdaki östrojenin artmasıyla endometrial hiperplazi ile sık karşılaşmaktadır. Oligoamenore, endometrial hiperplazi ve ardından gelişebilecek tümör riski nedeniyle PKOS'un tedaviye ihtiyaç duyulan bir tablosunu oluşturur. Kronik anovulasyon PKOS'a neden olmaktadır. Ancak fonksiyonel hipotalamik amenorenin bazı formlarıyla karıştırılmamalıdır. Bu duruma şiddetli egzersiz ve enerji alımının aşırı düzeyde kısıtlanması sebep olmaktadır. Aynı zamanda amenore, plazma östrojen düzeyindeki azalma ile de yakından ilişkilidir. Bu durumda menstrasyonun uyarılması için progesteron düzeyinin azalması gerekmektedir [31].

Hirşutizm

Hirşutizm, erkek cinsiyet hormonlarının aşırı üretilmesine bağlı olarak yüz ve vücut bölgesinde androjene bağımlı alanlarda (dudak üstü, çene, yanaklar, kulaklar, karnın alt kısmı, sırt, göğüs ve ekstremitelerin üst kısımları, kalçanın alt kısımları ve intergluteal bölge) görülen erkek tipi kıllanma (tipik koyu renkte ve kalın telli) şeklinde tanımlanmaktadır [35]. Hirşutizm tanısı toplumlar ve hatta aynı toplum içinde kültürler arasında farklılık gösterebilmektedir. Hirşutizm şikâyeti olup menstruasyonunda bir düzensizlik olmayan bireylerin çoğunluğunda ultrason ile görüntülemeye polikistik over varlığı saptanmıştır [36, 37]. Hirşutizmin menstruasyon döngüsü sırasında belirgin hale geldiği bildirilmektedir. Ayrıca vücut ağırlığı artışı ile birlikte östrojen salınımında da değişiklik meydana geldiğinden hirşutizm bulgularında artış olduğu görülmektedir [38, 39].

Obezite

Obezite tarih boyunca tüm popülasyonlarda var olmuş, dünya çapında önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Ancak, son yıllarda salgın denebilecek derecede artmıştır. Özellikle 1980'lerden bu yana tüm dünyada obezite prevalansı devamlı ve belirgin bir şekilde artış göstermiştir [13]. Yapılan çalışmalarda obezitenin PKOS ile güçlü şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir [11, 40]. Bu ilişkinin nedeni bilinmemekle birlikte, kadınlardaki obezite vakalarının en az %30'unda PKOS ile karşılaşılmaktadır [34]. PKOS hastalarında obezite prevalansının çalışma popülasyonuna ve kullanılan tanı kriterlerine göre değişme göstermekle birlikte %38-88 arasında olduğu ifade edilmektedir [41]. PKOS'lu ergen ve genç kadınlarda artan obezite prevalansının, dünya çapında artan obezite salgınına bağlı olabileceği de ileri sürülmüştür. PKOS prevalansı da obezite ile birlikte artış göstermekte, bu artıştan sorumlu temel faktörlerin beslenme alışkanlıkları ve diğer tanımlanmamış faktörler de dahil olmak üzere çevrenin etkisiyle ilgili olduğu öne sürülmektedir [11].

PKOS'un vücut ağırlığı fazla olan kadınlarda daha sık teşhis edildiği bilinmektedir. Ancak ilişkinin yönü hakkında net bir bilgi bulunmamaktadır. 'PKOS mu obeziteye neden oluyor yoksa obezite mi PKOS'a neden oluyor?' sorusuna net bir cevap bulunamamıştır. Yapılan bir araştırmada diyet davranışları ve çevresel faktörlerin PKOS gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmiştir [42]. Ancak hafif şişman veya obez olmayan PKOS tanılı kadınlar da bulunmaktadır [43]. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu zayıf kadınların vücut ağırlığı fazla olan kadınlardan daha fazla sayıda yumurtlama döngüsü yaşadığı, işlev bozukluğu ve infertilitenin PKOS'lu şişman kadınlarda daha fazla görülme nedeninin adipozite artışı olduğu belirtilmiştir [42].

Obezitenin fizyolojisi, alınan enerjide artış harcanan enerjide azalma nedeniyle oluşan dengesizlik sonucu bedensel yağ kütlelerinde bir artışı içermektedir. Yağ dokusunda meydana gelen artış, insülin duyarlılığı, östrojen düzeyleri, androjen seviyeleri ve genel kadın üremesinden sorumlu olan hormon ve sitokin salgılamasında dengesizlik oluşmasına neden olarak tüm vücudu ve mekanizmaları etkileyebilir [44]. PKOS'lu kadınlarda özellikle abdominal yağlanmanın sık olduğu gösterilmiştir [45]. PKOS'ta santral obezite, periferik vücut yağ tipinden daha belirgin bir şekilde hiperandrojenizm ve insülin direnci ile ilişkilidir. Obez kadınların, PKOS'lu normal ağırlıktaki kadınlarla karşılaştırıldığında daha kötü hiperandrojenik ve metabolik durum, düzensiz adet ve yumurtlama performansı ve düşük

gebelik oranları ile karakterize oldukları görülmüştür. Kadınlarda abdominal obezite fenotipinin SHBG seviyelerinde azalma, göreceli bir hiperandrojenizm ile tutarlı şekilde toplam ve serbest testosteron seviyelerinde bir miktar artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir [13].

SHBG düzeyleri bir faktörler kompleksi ile düzenlenir (östrojenler, iyodotroninler ve büyüme hormonu (GH) uyarıcı; androjenler ve insülin inhibe edici faktörlerdir). Bu düzenleme ağı, karaciğerde SHBG sentezini inhibe eden insülinin baskın rolü ile obezitede görülen azalmış SHBG konsantrasyonlarından sorumlu olabilir. Obezite de insülin direnci ile ilişkili olduğundan dolayı tüm bu koşullar azalmış SHBG konsantrasyonunu açıklayabilmektedir. Özellikle abdominal obezite fenotipinde karşılaşılan durum budur [13]. Normal durumda testosteronun yüzde üçünden azı serumda serbest olarak dolaşmaktadır. Dolaşımdaki androjenlerin çoğu (örneğin testosteron), öncelikle SHBG'ye bağlanır. SHBG veya diğer bağlayıcı proteinlerin seviyesini azaltan herhangi bir durum, dolaşımdaki androjenlerin göreceli olarak fazla olmasına yol açabilir. Azalmış SHBG ile bağlantılı temel nedenler birbirinden bağımsız olarak PKOS ve obezitedir [12]. Ayrıca, santral obeziteye sahip kadınlar metabolik klirens oranlarını aşabilecek testosteron ve dihidrotestosteron üretim hızlarına sahiplerdir. Santral obezite durumunda dehidroepiandrosteron ve androstenedion gibi SHBG'ye bağlı olmayan androjenler için bile üretim hızlarında artış ortaya çıkar. Bu nedenle abdominal obezite fenotipi göreceli fonksiyonel hiperandrojenik durumun bir koşulu olarak tanımlanabilir. Abdominal obezite, değişmiş androjen metabolizmasının ve insülin direncinin belirlenmesinde kilit rol oynayabilir [46].

PKOS'un klinik ve laboratuvar özelliklerinden biri de hiperandrojenizmdir. Santral obezitedeki artışın steroid konsantrasyonunun yanı sıra insülin direnci ve kandaki insülin hacmi ile de ilişkili olduğu görülmektedir. Androjenlerin bu yağ dokusu içerisinde depolandığı öne sürülmüştür. Yağda çözünen steroidlerden oluşan androjenik hormonların yağ dokusundaki metabolizmasının hızlanması, obezite ve PKOS ile ilişkili hiperandrojenizm oluşmasına neden olmaktadır [42]. Vücut ağırlığındaki artış da PKOS'lu kadınlarda daha şiddetli bir hiperandrojenizme neden olabilmektedir. Androjen seviyeleri, iştah üzerinde etkili olan hormonlardan özellikle ghrelin ve kolesistokinin seviyelerinin düzenlenmesinde etkilidir. Ghrelin iştah açıcı, kolesistokinin de iştah baskılayıcı bir hormondur. Yüksek seviyelerde testosteron düşük kolesistokinin düzeyleri ve artmış ghrelin

seviyeleri ile de ilişkili olup PKOS'ta vücut ağırlığındaki artış ile ilişkili bulunmuştur [47, 48].

Genel olarak, PKOS'ta obezite görülmesi üreme fonksiyonlarını ve endokrin durumu önemli ölçüde değiştirir. PKOS ile obezitenin birlikte görülmesi kötü androjenik profil ile ilişkili olup menstrual düzensizlik oranını ve endometriyal kanser riskini artırır. PKOS patogenezinde metabolik değişiklikler, hiperandrojenizm, yumurtlama ve doğurganlık üzerine etkilerinden dolayı obezitenin önemi vurgulanmaktadır. Ayrıca PKOS'ta vücut ağırlığı kaybının sağladığı olumlu etkilerden de bahsedilmektedir. Bu durumun koruyucu hekimlikte büyük önem taşıyabileceği ve PKOS'un gelişimini destekleyen genetik ve çevresel geçmiş hakkındaki sınırlı bilginin genişletilmesine fırsat sağlayabileceği ifade edilmektedir [13].

İnfertilite

İnfertilite, bir sene boyunca korunmasız devam eden cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin gerçekleşmemesi olarak tanımlanmaktadır [49]. PKOS'lu kadınlarda anovulasyon görülebilmekte ve %75'inde anovulasyona bağlı olarak infertilite gelişmektedir [50].

Obezite ve özellikle abdominal bölgedeki yağ dokusunda artış üreme sistemini olumsuz etkilemektedir. Vücut ağırlığı artışı ve fiziksel aktivitenin azalması insülin direncine yol açmakta; bu değişimler de ovulasyon fonksiyonunda bozulma ve infertilite gelişimine zemin hazırlamaktadır [51]. Yapılan çalışmalarda insülin direncinin azaltılması ve ovulasyonun yeniden sağlanmasında kısa dönemli vücut ağırlığı kayıplarının önemli rol oynadığı belirtilmiştir [52, 53].

Hiperprolaktinemi

Prolaktin, ön hipofiz laktotrop hücrelerinde, desidualize (yıpranmış) endometriumda ve myometriumda üretilir. İnsanlarda temel görevi laktasyonu başlatmak ve devam ettirmektir. Çoğu zaman geçici olmakla birlikte PKOS'lu hastaların yaklaşık %5-30'unda hiperprolaktinemi görülmektedir. Ancak, PKOS'lu kadınların yaklaşık %3-7'sinde prolaktin sürekli yüksek seviyededir [54, 55].

2.1.4. Patofizyolojisi

Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimleriyle ortaya çıkan ve kompleks bir hastalık olarak değerlendirilen PKOS'un etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte fizyopatolojisinde cinsiyet hormonlarıyla ilişkili bazı bozukluklar, insülin salınım ve etkisiyle ilgili değişiklikler ve genetik faktörler olduğu görülmektedir. Etiyolojik faktörlerden hiçbiri tek başına, PKOS'daki anormalliklerin spektrumunu tam olarak açıklamamaktadır. Vücutta LH uyarısıyla yumurtalıklardaki teka hücrelerinden androjenler sentezlenir. Androjenler, testosteron veya östrojen sentezinde kullanılırlar. Hem in vivo hem de in vitro (kültürlenmiş teka hücrelerinde) koşullarında yapılan çalışmalar, PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kadınlara göre yumurtalık teka hücrelerinin androjenik öncülleri testosterona dönüştürme kapasitelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür [56, 57].

Lüteinize edici hormon, teka hücrelerinin androjenik sentezini düzenlerken, FSH (folikül uyarıcı hormon), granüloza hücrelerinin aromataz aktivitesinin düzenlenmesinden ve böylece androjenik öncüllerden ne kadar östrojenin sentezlendiğinin belirlenmesinden sorumludur. LH konsantrasyonu FSH konsantrasyonuna göre arttığında, yumurtalıklar tercihen androjen sentezler. Hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) uyarılma sıklığı, kısmen, LH ve gonadotrop içinde sentezlenen FSH oranını belirler. Hipotalamik GnRH'nin artmış frekansı, LH'nin b-alt biriminin FSH'nin b-alt birimi üzerine transkripsiyonunu destekler; tersine, azalmış GnRH frekansı, LH/FSH oranını azaltan FSH b-alt biriminin transkripsiyonunu destekler [58]. PKOS'lu kadınlarda LH ve GnRH pulsatil frekansı hızlanabilmektedir. Ancak bu hızlanmanın GnRH pulsatil salınımindaki yapısal anormallikten mi yoksa düşük progesteron seviyelerinden dolayı mı gerçekleştiği net değildir. Progestinler GnRH pulsatil salınımını yavaşlatırlar ancak, PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki progestin seviyeleri düşük olduğundan dolayı GnRH pulsatilitesinde artış ve bu yolla LH seviyelerinde ve yumurtalık androjen üretiminde artış görülebilmektedir [59].

İnsülin, PKOS'da hiperandrojenemi patogenezinde hem doğrudan hem de dolaylı roller oynar. İnsülin LH ile sinerjik etki göstererek teka hücrelerinin androjen üretimini artırır. Ayrıca testosterona bağlanan anahtar dolaşımdaki bir protein olan seks hormonu bağlayıcı globülünün (SHBG) hepatik sentezini de inhibe ederek bağlanmamış, biyolojik olarak mevcut veya serbest halde dolaşan testosteron oranını artırır. PKOS'lu kadınlar tipik olarak hiperinsülinemiye sahip olduğundan, toplam testosteron konsantrasyonu normal veya sadece

orta derecede yüksek olduğunda bile serbest testosteron konsantrasyonun genellikle yükseldiği görülmektedir [34].

Yapılan çalışmalarda, PKOS'un kalıtsal olduğunu ve spesifik bir genetik nedeni tanımlamak için çeşitli yaklaşımlar ileri sürülmektedir [60-62]. Bununla birlikte, sendromun patogenezinine yönelik var olan bilgiler, bunun karmaşık bir multigenik bozukluk olduğunu düşündürmektedir [63]. PKOS için genetik yatkınlık değerlendirilmiş, PKOS'lu hastaların birinci derece yakınlarında yüksek androjen seviyeleri, artmış insülin direnci prevelansı ve kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığının yüksek olduğu bulunmuştur [54, 64, 65]. PKOS'lu bireylerin annelerinin %35'inin, kız kardeşlerinde %40'ının sendromun özelliklerini taşıdığı bildirilmiştir [61]. Bu sendromun belirlenmiş bir erkek fenotipi bulunmamakla birlikte PKOS'lu kadınların erkek akrabalarında obezite ve insülin direnci görülme sıklıkları yüksek bulunmuştur [66, 67].

PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenizmin, abdominal obezitenin, insülin direncinin ve/veya bunun sonucunda ortaya çıkan hiperinsülineminin bir sonucu olarak kabul edilir. Aynı zamanda PKOS varlığının, hastalarda görülen insülin direnci ve abdominal obeziteye katkıda bulunan bir faktör olabileceği de öne sürülmektedir [68]. Abdominal obezite, insülin direnci ve hiperinsülinemi yoluyla yumurtalıklar, hepatik SHBG sentezi ve muhtemelen hipofiz bezi ve adrenal bezler de dâhil olmak üzere farklı yollar aracılığıyla hiperandrojenizmi desteklemektedir [69]. Transeksüel bireylerde uzun süreli testosteron uygulanması abdominal obezite ve insülin direncine neden olmaktadır [70]. Ayrıca fetal yaşam ve bebeklikte görülen androjen fazlalığı da ileriki yaşamda abdominal obezite gelişimi ile ilişkilendirilmektedir [71, 72]. PKOS'lu kadınlarda görülen kronik androjen fazlalığının da karın bölgesindeki yağlanmanın artmasına neden olarak insülin direncine yol açabileceği bildirilmiş ve hiperandrojenizm ile insülin direnci arasındaki etkileşime bağlı olarak, PKOS ve metabolik komorbiditeler arasındaki ilişki "kısır bir döngü" olarak açıklanmıştır [68].

2.1.5. Metabolik sonuçları

PKOS, insülin direnci ve hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik bozukluklarla ilişkilidir [73]. Artmış insülin direnci bu ilişki içerisinde önemli bir mekanizma olup PKOS ve metabolik sendromda ortak bir özelliktir.

PKOS, belli nedenlerden ötürü sadece kadınları etkileyen metabolik sendromun bir çeşidi olarak da görülebilmektedir. Bununla birlikte PKOS ile metabolik sendrom arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi zordur. Çünkü metabolik sendromun birden fazla tanımı ve çeşitli tanı kriterleri bulunmaktadır [74].

PKOS'lu kadınlar aile öyküsünde tip 2 diyabet ve insülin düzeylerindeki anormallikler gibi obezite ve tip 2 diyabet için çoklu risk faktörlerine sahiplerdir [68]. Yapılan çalışmalar insülin direncinin özellikle obez kişilerde PKOS'un ayrılmaz bir özelliği olarak tanımlandığını göstermiştir [75, 76]. Ayrıca PKOS'lu kadınlarda insülin direnci abdominal obezite ve hiperandrojenizm ile yakından ilişkilidir [77, 78]. Bununla birlikte zayıf PKOS hastalarında insülin direncine ilişkin çelişkili sonuçlar bulunmaktadır [79-82]. Bazı çalışmalarda da hiperandrojenik özellikleri olmayan PKOS hastalarının insülin direncine sahip olmadıkları gösterilmiştir [83, 84].

Kanser

Polikistik over sendromu olan kadınlarda endometrial hiperplazi ve karsinom prevalansında artış görülmektedir [85, 86]. Bu artış, büyük ölçüde endometriyal dokunun östrojen tarafından progesteron kaynaklı proliferasyon ve yumurtlamadan sonra ortaya çıkan endometriyum salgılaması ayrımı olmadan sürekli stimülasyonuna bağlanmıştır. PKOS'ta görülen anovülasyon, östrojen miktarında artış, obezite, hiperinsülinemi ve östrojen duyarlılığının azalması, menstrual düzensizlik ve infertilite endometrium, over ve meme kanseri riskini arttırmaktadır [87]. Endometrial karsinom, her ikisi de PKOS'ta yaygın olan obezite ve tip 2 diyabet ile de ilişkilendirilmiştir. Meme ve yumurtalık kanseri de polikistik over sendromu ile değişken bir şekilde ilişkilendirilmiştir [86]. Obezite, anovülasyon ve infertilitenin hormonal tedavisi, PKOS'ta sıklıkla uygulandığından dolayı bu kanser türleri için bağımsız bir risk faktörü olarak durumun ayrıştırılması zordur [34]. Ancak yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda endometrial hiperplazinin görülme sıklığının %35.7 olduğu belirlenmiş, tedavide kullanılan ilaçların da endometrial karsinoma prevalansını azalttığı bildirilmiştir [87].

İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve tip 2 diyabet

Polikistik over sendromu olan kadınların %30-40'ında bozulmuş glikoz toleransı ve %10 kadarında tip 2 diyabet görülmektedir [34]. Ayrıca polikistik over sendromunda glikoz toleransındaki bozulmanın artışı oldukça belirgindir [88].

PKOS'lu kadınlarda obezite görülme sıklığının yüksek olmasıyla Tip 2 diyabet gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Ancak insülin direnci tek başına polikistik over sendromu olan hastalarda tip 2 diyabete yatkınlığı ve diyabet gelişimini tam olarak açıklayamamaktadır. Açlık glikoz intoleransı gelişmeden önce, insülin salgılanmasındaki bozukluklar gizli olabilmekte ve sadece gebelikte gestasyonel diyabet veya glukokortikoid uygulaması ile ilişkili glikoz intoleransının gelişmesi gibi insülin direncini artıran durumlarda ortaya çıkabilmektedir [89, 90].

Normal glikoz toleransı olan hastalarda, insülin sekresyonu yeterlidir; ancak pankreas beta hücresi bu durumu yeterince telafi edemediğinde, glikoz toleransı bozulmaya başlar. Polikistik over sendromu olan kadınların çoğunda insülin direnci gelişimi kontrol edilebilmektedir, ancak önemli bir oranında (özellikle birinci derece akrabalarında tip 2 diyabet olanlar) yemeklerle alınan glikoza karşı düzensiz ve yetersiz bir beta hücresi tepkisi görülmektedir [34]. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda insülin direnci tedavi edilse de öğün sonrasında oluşan beta hücre yanıtının yetersiz kaldığı belirlenmiştir [91].

PKOS'lu kadınlarda görülen metabolik profil insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon durumları ile benzerdir [13]. PKOS, metabolik sendromun bir bileşeni gibi düşünülebilir. Diğer yandan PKOS'un en önemli metabolik komplikasyonu PKOS'lu kadınları hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 diyabet gelişimi için risk altında tutan hiperinsülineminin eşlik ettiği insülin direncidir [9, 82]. İnsülin direnci hem tip 2 diyabet hem de kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak tanımlanmıştır [92]. Ayrıca, yapılan çalışmalara göre PKOS'lu zayıf ve obez olan kadınların her ikisinde de insülin direnci gelişimi, bozulmuş beta hücre fonksiyonu artışı olduğu bildirilmiş ve bireylerin tip 2 diyabet gelişim riski altında oldukları gösterilmiştir [93, 94]. Yapılan başka bir çalışmada da PKOS'lu kadınların etnik kökene bakılmaksızın yaş ve vücut ağırlığı bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında tip 2 diyabet için daha yüksek risk altında oldukları bulunmuştur. Bu sonuçlar belirgin bir şekilde PKOS belirtileri

olan kadınların genel popülasyonda diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için yüksek risk altında olduklarını doğrulamıştır. [95].

PKOS'lu kadınlarda abdominal obezite oldukça yaygın olarak görülmektedir. Abdominal obezite gelişimi metabolik sendroma zemin hazırlayan önemli bir sorundur. Metabolik sendrom bileşenleri arasında insülin direnci, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, obezite, koroner arter hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer, PKOS, subklinik inflamasyon, endotel disfonksiyon, hiperkoagülabilité bulunmaktadır [96]. PKOS'lu hastalarda özellikle obezite varlığı metabolik sendrom gelişimi açısından risk altında olduklarını göstermektedir. Yapılan bir çalışmada $BKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom görülme sıklığının $BKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ olanlardan daha düşük olduğu gösterilmiştir [30].

Dislipidemi

PKOS'lu kadınlarda hipertrigliseridemi ve LDL düzeyinde yükseklik yaygın olarak görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, artmış insülin direnci ve plazma homosistein seviyelerinin ve kardiyovasküler bozukluklar için olası risk faktörleri olan serum lipid profilindeki değişikliklerin hem obez hem de obez olmayan PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli rol oynadığını göstermiştir [97, 98]. Başka bir çalışmada PKOS'lu obez kadınlar PKOS olmayan obez kadınlarla karşılaştırılmıştır. Obez PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ve lipid profilleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur [99].

Kardiyovasküler hastalıklar

PKOS'lu kadınlar küçük yaşlarda bile kardiyovasküler hastalık gelişimi için obezite, lipid profilinde bozulma, azalmış fibrinolitik kapasite ve artmış inflamatuvar belirteçler gibi birçok bağımsız risk faktörünü taşımaktadır [100-103]. Ayrıca kardiyovasküler risk faktörlerinde artış ile PKOS arasında bir ilişki olduğu görülmektedir [93]. Ek olarak, PKOS'lu kadınlar aterosklerotik plak oluşumu ve klinik olarak hastalık ortaya çıkışından önce olan ateroskleroz gelişiminde erken bir gösterge olan endotel disfonksiyonu belirtilerini göstermektedir. PKOS hastalarında endotel fonksiyon, çoğunlukla brakial arterin iskemik akış sonrası dilatasyonunun yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile ölçülmesi ve atardamar

sertliğinin nabız dalga hızı ile ölçülmesi ile değerlendirilmektedir [104, 105]. PKOS'lu kadınlar ayrıca genç yaşta subklinik ateroskleroz belirtileri de göstermektedir [106-108].

Kardiyovasküler hastalığın subklinik ölçütleri arasında karotis intima media kalınlığı (IMT) ve brakiyal arter akım aracılı vazodilatasyon bulunmaktadır. Mevcut veriler PKOS'un kardiyovasküler risk profili ve aterosklerozun subklinik bulgularının gelişimini olumsuz yönde etkileyebileceğini veya hızlandırabileceğini göstermektedir. Bu hastalarda kardiyovasküler hastalık belirteçlerinin (IMT, koroner arter kalsifikasyonu ve C-reaktif protein) anormal olduğu bulunmuştur [94]. PKOS'lu kadınlarda arter sertliği artmış ve akışa bağlı vazodilatasyon azalmıştır [99]. Ancak PKOS'lu kadınlarda IMT artışına ilişkin çelişkili sonuçlar bulunmuştur [109, 110]. Retrospektif olarak PKOS tanısı olan postmenopozal kadınların, PKOS'un klinik özelliklerini taşımayan kadınlara göre daha fazla anjiyografik koroner arter hastalığı ve beş yıllık sürede daha düşük sayıda kardiyovasküler olaysız yaşam sürdüğü bildirilmiştir [111]. Ayrıca PKOS'lu kadınların annelerinde menopoz sonrası kardiyovasküler olay prevelansının PKOS'lu olmayan kadınların annelerine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [64].

İnflamasyon

Adipoz doku; hormonları, pro ve anti inflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri üreten ve serbest bırakan bir endokrin ve otokrin organdır [112]. Bu proinflamatuvar moleküllerin bazıları, insülin direncinin gelişmesinde ve obezite ile ilişkili kardiyovasküler hastalık riskinin artmasında aktif rol oynayabilmektedir [113]. Santral adipozite metabolik bozukluklar için risk faktörüdür ve özellikle visseral yağ birikimi insülin direnci ve KVH ile ilişkilidir [114]. Santral adipozite ve KVH riski arasındaki bağlantıya, adipoz dokuda artan inflamatuvar belirteçlerin üretimi aracılık edebilmektedir. Makrofajlar önemli bir inflamasyon kaynağıdır ve şişmanlıktaki yağ dokusu, makrofaj infiltrasyonu ile karakterizedir [115]. Makrofaj infiltrasyonunda artış, iltihaplı hücreleri yağ dokusuna çeken farklı kemokinlerden kaynaklanabilmektedir [115, 116].

Obez bireylerde adipoz dokuda makrofaj migrasyon inhibe edici faktör (MIF), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-18 (IL-18) gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ve salınımı artmaktadır [117, 118]. Obez bireylerin artmış adipoz doku kütlesi, doğrudan veya dolaylı olarak, dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin artmış seviyesi ile ilişkili

bulunmuştur [119]. Kemokin ligand-2 (CCL2), MIF ve yüksek duyarlılıkta C-reaktif protein (hs-CRP) de dahil olmak üzere dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinin, fazla kilolu PKOS'lu kadınlarda ağırlıkla eşleştirilmiş kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır [102, 103].

Yeme bozuklukları

Beden memnuniyetsizliği, yeme bozukluklarında önemli bir nedensel rol oynamaktadır ve PKOS ile yeme bozuklukları arasında, özellikle de bulimia nevroza arasında bir ilişki olduğu öne sürülmektedir [120]. Yapılan bir araştırmada bulimia'nın polikistik overlere yol açabileceği bulunmuştur [121]. Sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında, PKOS hastalarında kolestokinin (doygunluğu sağlayan bir peptid) salgılanmasının azaldığı ve bu durumun anormal iştah düzenlenmesine ve beslenme bozukluğuna yol açtığı ifade edilmiştir [47].

İnfertilite

İnfertilite “12 ay veya daha uzun süreli korunmasız cinsel ilişkiden sonra klinik bir hamileliğin sağlanamaması ile tanımlanan üreme sistemi hastalığı” olarak tanımlanmaktadır [49]. PKOS'lu kadınlarda görülen hormonal problemler, yumurtlama fonksiyonunun bozulması ve anovulasyon infertilite gelişimine neden olabilmektedir [50]. Abdominal obezite gelişimi ve yağ dokusundaki artış üreme fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir [54, 122]. Obezite ve PKOS ile ilişkili infertilite tanısı alan hastalarda, sağlıklı bir gebeliğin gerçekleşebilmesi için öncelikle davranış değişikliği tedavisinin planlanması gerekmektedir. Uygulanan tedavi sayesinde BKİ'deki azalmaya bağlı olarak yumurtlama fonksiyonunda yenilenme ve gebeliğin gerçekleşmesi sağlanabilmektedir. Ayrıca BKİ'deki azalma, gebe kalabilmek için daha fazla invaziv tedavi gereksinimini de ortadan kaldırmaktadır. Ancak, PKOS'lular için kesin bir diyet önerisi bulunmadığından beslenme önerilerine ilişkin birçok farklı yaklaşım denenebilmektedir [44].

Depresyon

Yüksek androjen düzeyleri ve depresyon arasındaki ilişkiden dolayı hiperandrojenik sendroma sahip kadınlarda ruh hali bozuklukları görülme riskinde artış görülebilmektedir. Yapılan bir araştırmada PKOS'lu kadınlarda yüksek oranda depresyon görüldüğü ve depresyon ve PKOS belirteçleri arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır [123]. Mevcut

literatür PKOS'lu kadınlarda fizyolojik (hiperandrojenizm, santral obezite, inflamasyon, insülin direnci vb.) ve psikolojik (depresyon, anksiyete, yeme bozuklukları vb.) faktörler arasında ilişki olduğunu göstermektedir [124, 125]. Çelişkili araştırmalar bulunmakla birlikte PKOS'lu kadınlarda depresyon, yeme ve duygu durum bozuklukları ve intihar girişimi riskinin yüksek olma nedeninin infertilite, hirsutizm ve akne gibi PKOS semptomlarının yarattığı stres ya da obeziteyle ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle PKOS'un klinik belirtilerinin psikolojik rahatsızlıkları nasıl etkilediği veya tam olarak etkileyip etkilemediğinin net olmadığı sonucuna ulaşılmıştır [124].

Oksidatif stres

Oksidatif stres doku oksidanları ve antioksidanlar arasındaki bir dengesizlik olup, kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet gibi kronik hastalıkların gelişiminde tetikleyici bir rol oynayabilir. Hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direnci antioksidan savunma mekanizmasının kapasitesi üzerinde reaktif oksijen türü (ROS) üretimine neden olarak oksidatif strese katkıda bulunmaktadır. Hem içsel hem de beslenme kökenli antioksidan savunma, aşırı ve uygun olmayan ROS oluşumunu nötralize etmede oldukça önemlidir [13]. Beslenmede meyve ve sebze tüketiminin yüksek olması veya biyolojik belirteçlerin dolaşımdaki yüksek seviyeleri (karotenoidler, E ve C vitamini), kardiyovasküler hastalıkların göreceli olarak düşük oranda görülmesi ile ilişkilendirilmiştir [126].

Beta-karoten, C vitamini, E vitamini, selenyum ve çinko gibi antioksidan besin öğelerinin kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve kanser için koruyucu etkisine işaret edilmektedir [127]. Aynı zamanda karotenoidler yönünden zengin besinleri tüketen bireylerin kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir [126].

Artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan kapasitenin insülin direnci, hipertansiyon, santral obezite ve dislipidemi gibi bilinen risk faktörlerine ek olarak PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir [126]. Metabolik sendromlu ve diyabetli hastaların antioksidan konsantrasyonlarında düşüklük gözlenmiştir. Ancak bu bulguların daha düşük antioksidan alımı ya da diğer grupta artan antioksidan kullanımı ya da her ikisi ile de açıklanabileceği ifade edilmiştir [128, 129].

Şişmanlığın oksidatif strese katkıda bulunabileceğine ilişkin kanıtlar bulunmakla birlikte kesin mekanizmalar hala anlaşılamamıştır. Abdominal obezitenin muhtemelen artmış oksidatif stres nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür [126]. Bu nedenle abdominal obezite artışı olan veya olmayan kişiler arasında oksidatif stres bakımından fark olabileceği bildirilmektedir. Bununla birlikte, obez kişilerde antioksidanların kandaki konsantrasyonlarının düşük olup olmadığı açık değildir. Obezitenin belirlenmesinde kullanılan BKİ, bel çevresi ve bel/kalça oranı gibi farklı ölçümlerin, farklı antioksidanların plazma konsantrasyonlarının önemli belirleyicileri olduğu ileri sürülmekle birlikte kesin bir sonuç elde edilememiştir. Ayrıca serum karotenoid ve C vitamini düzeylerinin sigara içiminden de etkilendiği gösterilmiştir [129].

2.2. PKOS'lularda Obezite ile İlişkili Gen Polimorfizimleri

2.2.1. Obezite

Obezite, gelişmiş ülkelerin çoğunun ve diğer gelişmekte olan ülkelerin karşı karşıya kaldığı ciddi bir sağlık problemidir. Obezitenin altında yatan nedenler harcanan enerjiden fazlasının alınması, yaşam tarzındaki değişiklikler ve besine ulaşılabilirliğin artışı olarak bildirilmektedir. Ancak bazı bireylerde belirtilen nedenler dışında cevaplanması karmaşık sorular ortaya çıkabilmektedir. Bazı bireylerin diğerlerinden daha fazla besin tüketerek vücut ağırlığını koruması ve obezogenik çevreye karşı bireysel yanıtların farklı olması güçlü bir genetik etkiyi düşündürmektedir [130]. Genetiğin obezite üzerindeki etkisine ilişkin öne sürülen ilk hipotez “tutumlu gen hipotezi”dir. Bu hipotez, obeziteye yatkınlığa neden olan genlerin vücutta yağ depolanmasını arttıran mekanizmalarla ilişkili olduğu ve açlık zamanlarında hayatta kalımda avantaj sağladıkları öne sürülmektedir [131]. Ancak farklı genetik mekanizmaların da obezite üzerinde etkili olmasıyla ilgili araştırmalar yapılmaktadır [132, 133].

Son yıllarda genetik ile ilgili olarak oldukça önemli araştırmalar yapılmıştır. İnsan genomunun ayrıntılı olarak incelendiği genom projeleri yapılmış ve obezite ve bazı hastalıklarla ilişkili çok sayıda gen ve genetik varyasyonların bulunduğu gösterilmiştir [134-136]. Yapılan çalışmalar sonucunda obeziteyle ilişkili en az 127 gen olduğu ve bunlardan özellikle 23 tanesinin önemli etkilerinin bulunduğu saptanmıştır. Bunlar sırasıyla; anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), adiponektin (ADIPOQ), beta-2-adrenerjik reseptör (ADRB2),

beta-3-adrenerjik reseptör (ADRB3), dopamin reseptör D2 (DRD2), FTO, guanin nükleotid bağlayıcı protein beta 3 (GNB3), 5-hidroksitriptamin reseptör 2C (HTR2C), interleukin-6 (IL-6), insülin (INS), LEP, LEPR, hormona duyarlı lipaz (LIPE), MC4R, glukokortikoid reseptör (NR3C1), peroksizom proliferatör-aktif reseptör gamma (PPARG), rezistin (RETN), TNFA, eşleşme bozucu protein 1 (UCP1), eşleşme bozucu protein 2 (UCP2), eşleşme bozucu protein 3 (UCP3) ve D vitamini reseptörü (VDR) genleridir [3, 137].

Genlerde meydana gelen polimorfizmlerin çeşitli hastalıklar ve obezite gelişimi ile ilgili olduğu belirtilmektedir. Polimorfizm bahsedilen genin DNA dizisinde, gen fonksiyonunda bir değişime neden olmadan oluşan değişiklik olarak bildirilmektedir [138]. Mutasyon ise gen yada kromozomda meydana gelen kalıcı ve yapısal değişikliklerdir [139]. Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) ise DNA dizisindeki adenin, guanin, sitozin, timin baz çiftinden birinin diğer baz çifti ile değişmesidir. Oluşan SNP'ler çoğunlukla protein yapısında ve fonksiyonunda değişikliğe neden olmamaktadır [140]. Baz çiftlerinde oluşan değişiklikler ile bazı insanların kromozomlarının belirli bölgelerinde A, bazılarında T bazı bulunabilir. Bu formlardan herhangi biri de “allel” olarak adlandırılmaktadır [135].

Obezite ile ilişkili olarak gösterilen en önemli SNP'lerden ikisi FTO (yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili gen) ve MC4R (melanokortin-4 reseptör geni) genlerinin belirli bölgelerinde meydana gelen SNP'lerdir [5, 141].

2.2.2. FTO geni

Transgenik farelerin obezite fenotipleri ve GWAS'lar (Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları) obeziteyle ilgili yeni genlerin keşiflerini beraberinde getirmiştir. Bulunan yeni gen keşifleri içerisinde farklı popülasyonlarda obezite ve yağ kütlesi ile ilişkili olduğu saptanan ilk ve en güçlü genin FTO proteini kodlayan gen olduğu öne sürülmektedir [5]. Homo sapiens FTO geni 16. kromozomda 16q12.2 pozisyonunda yer almaktadır [142, 143]. Obeziteyle olan ilişkisi saptanmadan önce FTO ilk olarak farelerde araştırılmış ve “fatso” olarak adlandırılmıştır. Daha sonra, yapılan araştırmalar sonucunda vücut ağırlığı ve obezite ile ilişkisi bulunduğundan sonra “Fat mass and obesity related transcript” şekline dönüştürülmüştür [130].

İnsanda birçok organda ekspresyonu gerçekleşmekle birlikte FTO geni, iştah davranışı ve yağ asidi metabolizmasından sorumlu olan beynin hipotalamus, beyincik ve hipokampus bölgelerinde daha yoğun bulunmaktadır [144, 145]. FTO geninin kesin olmamakla birlikte eksprese olduğu dokular nedeniyle enerji alımının hipotalamik kontrolünde, enerji harcamasında, adipogenezde ve iskelet kaslarının mitokondriyal fonksiyonunda fizyolojik rolü olduğu öne sürülmektedir [146]. Ayrıca FTO proteininin nükleik asitlerin demetilasyonunda da rol oynadığı bildirilmektedir. Bu nedenle transkripsiyonel koaktivatör olarak işlev gösterdiği belirtilmektedir [147]. Bu gen aynı zamanda Fe²⁺ ve 2-oksooglutarat (α -ketoglutarat) bağımlı nükleik asit dimetilazı kodlamaktadır [148].

Yapılan çalışmalarda FTO'yla ilgili farklı SNP'lerle (rs1861868, rs1421085, rs805136, rs17817449, rs1121980) obezite arasında ilişki görülmekle birlikte özellikle FTO geninin ilk nitronunda meydana gelen SNP'lerin (rs9939609) ve mutasyonların obezite ve yağ kütlesi artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [149]. Literatürde FTO geni rs9939609 SNP'sinde "A alleli" obezite açısından risk alleli olarak tanımlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada, homozigot olanların (AA genotipi) olmayanlara kıyasla vücut ağırlıklarının 3-4 kg daha fazla ve obezite riskinin 1,67 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir [149]. Yine başka bir çalışmada ise AT ve TT genotipine sahip olan bireylere kıyasla AA genotipine sahip olan bireylerin beden kütle indekslerinin (BKİ) yanı sıra yağ kütlelerinin ve bel çevrelerinin de daha yüksek olduğu belirlenmiştir [150]. Yapılan bir çalışmada FTO geninin özellikle beyaz ırkta obezite gelişimi üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir [151, 152]. Portekizli (Beyaz ırk) premenapozal kadın bireyin (95'i obez, 99'u normal ağırlıklı) FTO geni rs9939609 SNP'leri araştırılmış ve FTO rs9939609 risk alleli olan bireylerin 2,5 kat daha fazla obezite riski taşıdığı bulunmuştur [151]. Yapılan bazı çalışmalarda da FTO gen polimorfizmleri ile obezite arasında ilişki bulunmamıştır. Bu nedenle, etnik kökenin, FTO gen polimorfizminin obezite gelişimindeki rolü ile ilgili önemli bir değişken olabileceği belirtilmiştir [153, 154]

Farklı birçok grupta FTO geni SNP'lerinin obeziteyle ilişkili olduğu belirtilmiş olsa da mekanizmalar hala net değildir [155]. Ancak FTO geninin enerji metabolizmasında anahtar rol oynayan hipotalamik nükleusta eksprese olmasından dolayı enerji homeostazına katkı sağladığı düşünülmektedir [156, 157]. FTO geninin beynin hipotalamik bölgesiyle ilişkisi nedeniyle besin alımını kontrol edebileceğiyle ilgili olarak yapılan bir araştırmada FTO rs9939609 risk alleli taşıyıcılarında besin alımının etkilendiği, A alleli ve AA genotipi taşıyıcılarının TT homozigot taşıyıcılara kıyasla diyetle daha fazla enerji aldıkları sonucuna

ulaşılmıştır [158]. Beslenme durumu ve diyetle alınan enerji miktarının FTO gen polimorfizmi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [158, 159]. Yapılan bir çalışmada FTO geni rs9939609 varyantı ile diyetle yüksek protein alımı arasında bir ilişki bulunmuştur. Ancak aynı çalışmada sözü edilen FTO gen varyantı ile diyetle alınan toplam enerji ve karbonhidrat miktarı arasındaki ilişkinin göreceli olarak daha zayıf olduğu belirlenmiştir. Çalışmada diyetle alınan toplam enerji ve protein ile FTO geni rs9939609 varyantı arasındaki ilişki istatistiksel olarak BKİ düzeltilmesi yapıldıktan sonra da önemliliğini sürdürmüştür [159]. Yapılan başka bir çalışmada da FTO fenotipleri ile diyetle alınan toplam enerji miktarı arasında önemli bir ilişki olduğu saptanmış, FTO gen polimorfizminin obezite ile ilişkisinin enerji harcaması üzerinden değil besin alımı üzerinden olduğu bildirilmiştir [158]. Bu sonucun desteklendiği birçok çalışmada da FTO allellerinin besin alımını arttırdığı ancak enerji harcaması ile ilişkisinin olmadığı raporlanmıştır [160-164].

Diyetle toplam enerji alımıyla ilgili FTO gen polimorfizmlerinin etki mekanizmalarının açıklanmasında serum leptin ve ghrelin gibi bazı iştah düzenleyici hormonların etkileri öne çıkmaktadır. Bu genin farklı varyasyonlarının (rs9939609, rs17817449 ve rs142085) leptin düzeyini etkilediği ve insülin direncine yol açarak obezite etiyolojisine katkıda bulunduğu bildirilmektedir [165]. Yapılan bir çalışmada FTO AA genotipi olan bireylerde TT genotipe sahip bireylere göre açıl ghrelin mRNA seviyesinin daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca FTO genindeki aşırı ekspresyonun ghrelin mRNA ve peptid seviyelerini artırdığı saptanmıştır [166]. Başka bir çalışmada da diyabetik kadınlarda rs9939609 SNP'snin daha düşük adiponektin ve leptin seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Homozigot risk alleli (AA) taşıyan bireylerde insülin cevabının serebrokortikal insülin duyarlılığının etkilenmesi nedeniyle azaldığı belirlenmiştir [167].

Adipoz doku, FTO geninin yüksek seviyede ekspresyon gösterdiği bölgelerden biri olmakla birlikte alınan fazla enerjinin de depolandığı bir bölgedir. Obezitede preadipositlerin farklılaşması ve proliferasyonu önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle farklı BKİ'ye sahip popülasyonlarda FTO gen ekspresyon seviyelerinin farklı olması da obeziteyle ilişkili bir diğer mekanizma olarak öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde adipoz dokuda FTO mRNA seviyelerinin daha yüksek ve FTO mRNA seviyesi ile BKİ arasında pozitif bir ilişki olduğu belirlenmiştir [168-170]. Ayrıca FTO geninin iskelet kasında mitokondriyal fonksiyonda rol oynadığı ve bu durumun obeziteyle ilişkili olabileceği de öne sürülmüştür [168]. Ayrıca telomer uzunluğunun obezite için bir risk faktörü olduğu ve FTO

gen polimorfizmi ile ilişkili olması nedeniyle FTO-obezite mekanizmalarından biri olabileceği düşünülmektedir [155, 171]

Obezitenin önlenmesinde fiziksel aktivitenin önemi bilinmektedir. Bu nedenle FTO gen polimorfizmi ile fiziksel aktivite arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmış, fiziksel aktif bireylerde FTO geninin obezite üzerine olan etkisinin yaklaşık %30 oranında azaldığı görülmüştür [172]. Başka bir çalışmada da homozigot FTO risk alleli taşıyan bireylerde fiziksel aktivite yapanlarda yapmayanlara göre BKİ'nin 2 birim fazla olduğu görülmüştür [173].

2.2.3. MC4R geni

Membrana bağlı bir reseptör tarafından kodlanan melanokortin 4 reseptör geni (MC4R) melanokortin reseptör ailesine aittir. MC4R geni 18q21.32 kromozomu üzerinde bulunmakta ve FTO genine benzer şekilde besin alımının kontrolü ve enerji dengesinde düzenleyici bir rol oynamaktadır [174, 175]. Bu gende gerçekleşen polimorfizm ve meydana gelen defektler şiddetli obezite gelişimi ile ilişkilidir. MC4R geninin farelerden sonra, obez hastalarda işlevsel olarak ilgili ilk heterozigot mutasyonları bildirilmiştir [176, 177]. Son yıllarda, obez hastalarda çok sayıda MC4R geni mutasyonu olduğu bildirilmiş ve bu gende şimdiye kadar 200'den fazla mutasyon tespit edilmiştir [178-180]. Obez hastaların araştırılan gruplarında MC4R geni mutasyonlarının sıklığı yaklaşık %5'tir. MC4R geninin esas olarak ATP'yi cAMP'ye dönüştürmek için adenil siklaz aktive eden uyarıcı G proteininin (Gs) aktivasyonu yoluyla sinyal verdiği bildirilmiştir [181].

En yaygın olarak görülen rs17782313 MC4R gen polimorfizmi, hem Avrupalı yetişkinlerde hem de çocuklarda obez fenotip üzerinde FTO geni ile sinerjistik bir etki göstermektedir [141, 182, 183]. Nadiren, fonksiyon kaybına yol açan MC4R genindeki mutasyonlar, obezitenin monojenik formlarına yol açabilir [141], ancak MC4R geni ile bağlantılı obezite, nadir görülen resesif monojenik obezite formları ile yaygın poligenik formlar arasında duran özel bir form olarak tanımlanır [184]. MC4R geninin rs12970134 ve rs17782313 polimorfizmlerinin hem Asya hem de Avrupa popülasyonlarında çocuk ve yetişkin obezitesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir [141, 185-189]. Yakın tarihli bir çalışmada, MC4R rs17782313'ün vücut büyüklüğü ve yağ dağılımı üzerinde güçlü bir etkisinin olduğu

belirtilmiştir. Bu da C / C genotipinin daha yüksek BKİ ile ilişkili olduğunu kanıtlamıştır [190].

Bir diğer önemli keşif, adiponektinin MC4R geninin obezite üzerindeki etkisine aracılık etmede rol oynayabileceğidir [191]. Bazı sonuçlara göre, obezite gelişimi için yüksek risk altında olan bireyler hem FTO hem de MC4R genleri için homozigot olabilir veya iki genden biri için homozigot diğeri için heterozigot olabilir [192-194]. Yapılan bir çalışmada, rs17782313 MC4R polimorfizminin yeme davranışında ve yeme davranışının kontrolünde anahtar bir rolü olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle, son zamanlarda obez çocuklar üzerinde yapılan bir çalışma, bu genotipin C alelini taşıyan obez kızların taşıyıcı olmayanlara kıyasla daha düşük tokluk yanıtı verebildiğini ve daha yüksek kontrolsüz yeme skorları gösterdiğini, belirtmiştir. Benzer şekilde hem yetişkinler hem de çocuklar üzerinde yapılan diğer çalışmalar, MC4R ve FTO genlerinin ekspresyonunun yaşam tarzı ve fiziksel aktivite ile düzenlenebileceğini göstermiştir [21, 195].

MC4R gen eksikliğinin en belirgin klinik özelliği, şiddetli hiperfajiye bağlı erken başlangıçlı obezitedir [176, 177]. Homozigot veya bileşik heterozigot varyant taşıyıcılar açlık duyguları açısından daha şiddetli bir klinik fenotip sergilerler [196, 197]. Ayrıca, bu bireylerde artmış lineer büyüme ve hiperinsülinemi gözlenmiştir [198, 199]. MC4R gen varyantı taşıyıcıları için tedavi seçenekleri, artan egzersiz ve azaltılmış enerji alımı gibi konservatif yaklaşımları içermektedir. Ayrıca obez MC4R gen varyantı taşıyıcılarında glukagon benzeri bir peptit 1 reseptörü (GLP-1R) agonisti kullanılarak yapılan farmakolojik tedavi araştırılmaktadır [200]. Bununla birlikte, bu GLP-1R agonist tedavisinin potansiyel uzun süreli etkisi hakkında fazla bilgi bulunmamaktadır. Obez MC4R gen varyantı taşıyıcılarında bariatrik cerrahi sonrası vücut ağırlığı artışı görüldüğü bildirilmiştir. İnsanlarda ve hayvan modellerinde yapılan daha önceki çalışmalar, bialelik bir MC4R gen varyantı taşıyıcılarının, bariatrik cerrahi sonrası azaltılmış vücut ağırlığının sürdürülmesine yanıt vermediklerini ve kısa bir vücut ağırlığı kaybından sonra bu bireylerde tekrar ağırlık kazanımı olduğu gösterilmiştir [201, 202].

Leptin (tokluk hormonu), ghrelin (açlık hormonu) ve reseptörleri ile uyumlu olarak hareket eden MC4R geni, enerji homeostazı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli bir konuma sahiptir. Paraventriküler çekirdekte (PVN) eksprese edilen MC4R geninin vücut ağırlığı düzenlemesinde önemli bir rol oynadığı ve hipotalamik ağırlık düzenlemesi için çok

önemli olan leptin melanokortin yolunun önemli bir bileşeni olduğu ortaya çıkmıştır. MC4R geninin beyinle ilişkili bu mekanizmasının keşfinden sonra obezite tedavisi için potansiyel bir hedef olduğu kabul edilmiştir [203]. MC4R geni ve leptin reseptörü, reseptör/ligand sistemlerinden herhangi birindeki genetik kusurlar bozulduğunda, enerji dengesinin bozulmasına neden olan MC4R gen yolunun anahtar bileşenleridir [204, 205]. Bugüne kadar çeşitli peptit ve küçük moleküllu MC4R gen agonistleri geliştirilmiştir ve kemirgen modellerinde besin alımında ve vücut ağırlığında azalma sağlandığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, MC4R gen güdümlü farmakolojik etkililikler, obezite tedavisi için MC4R gen agonisti geliştirmede zorluklar yaratmıştır. Bu engeller arasında kan basıncı ve kalp atım hızının yükselmesine yol açan MC4R geni ile ilişkili sempatik aktivasyon ve cinsel uyarılmanın aktivasyonu yer alır [206-209]

2.2.4. PKOS ve obezite ile ilgili gen ilişkisi

FTO gen varyantlarının yağ kütlesini nasıl etkilediğine dair mekanizma net olarak bilinmemekle birlikte FTO gen varyantlarının yağ kütlesi üzerindeki etkilerden bağımsız olarak PKOS gelişimi üzerine doğrudan etkisinin bulunabildiği gibi bazı hipotezler ileri sürülmektedir. Ancak, FTO varyantlarının PKOS ile ilgili olarak adipozite gelişimi üzerine direkt etkisinin olmadığı bildirilmektedir [210].

Yapılan çalışmalarda FTO geninin PKOS ile önemli derecede ilişkili olduğu ve bu ilişkinin FTO'nun BKİ üzerine olan etkisinden daha önemli olduğu bildirilmiştir [150, 211]. Derleme bir araştırmanın sonucunda, PKOS'lu hastalarda FTO polimorfizminin BKİ üzerinde etkili olduğu [7] özellikle FTO geni rs9939609 T/A polimorfizmi ve A alleli varlığının PKOS için bir risk faktörü oluşturduğu bulunmuştur [211]. Ancak FTO geni rs8050136, rs1121980, rs1558902 ve rs1421085 polimorfizmlerine ilişkin tutarsız sonuçlar bulunmaktadır [212, 213]. Yakın zamanda yapılan bir meta analizde FTO gen polimorfizmi ve PKOS duyarlılığı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak alt grup analizlerinde Doğu Asyalılarda anlamlı ilişki bulunurken Beyaz ırkta bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada özellikle Doğu Asya nüfusunda BKİ ayarlaması yapıldıktan sonra elde edilen anlamlı sonuçlar göz önünde bulundurularak FTO varyantları ile PKOS arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür. Çalışma sonunda farklı popülasyonlarda FTO gen analizlerinin araştırılması gerektiği belirtilmiştir [214]. Başka bir meta analiz çalışmasında da FTO geni rs9939609 varyantı ile PKOS arasında ilişki bulunurken, rs8050136, rs1421085 varyantları ile ilgili daha fazla

çalışma yapılması gerektiği bildirilmiştir [212]. Güney Brezilya bölgesinde yapılan bir araştırmada FTO rs9939609 ve rs8050136 polimorfizmlerinin ve haplotiplerinin PKOS ile ilişkili olmadığı bulunmuş, ancak kadınlarda rs9939609 ve rs8050136 risk allellerinin varlığı ile glikoz seviyeleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir [215].

Yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili FTO genindeki yaygın varyantların BKİ ve yağ kütlesi üzerinde önemli bir etki yoluyla tip 2 diyabete duyarlılığı etkilediği bildirilmektedir [156, 157]. FTO geninin doğrudan PKOS ile ilişkisini ortaya koyan bir mekanizma bulunmamaktadır. Ancak, FTO ve PKOS duyarlılığı arasında bir ilişkinin bulunduğu çalışmalar, FTO geninin PKOS için poligenik bir arka plan oluşturarak adipozitedeki artışın gözlenmesiyle ilişkili olduğunu belirtmektedir [216]. FTO'nun tip 2 diyabet gelişimine karşı yağlanma ve duyarlılık üzerindeki etkisi, obezite ve PKOS arasındaki yakın ilişki ve FTO varyantlarının paylaştığı ortak patofizyolojik ve epidemiyolojik özellikler göz önüne alındığında, FTO varyantlarının bireysel olarak PKOS riskini etkileyebileceği ifade edilmektedir. Böyle bir ilişkinin tespit edilmesi obezitenin ve PKOS'un nedensel olarak ilişkili olduğuna ve gen dizisi varyasyonunun PKOS'a yatkınlığı etkileyebileceğine bir kanıt oluşturmaktadır. Ayrıca yapılacak diğer çalışmaların PKOS ve obeziteyle ilişkili gen ilişkisini açıklamak için daha fazla kanıt oluşturmaları beklenmektedir. Ayrıca hiperandrojeneminin önemli bir endokrin özellik olduğu ve PKOS tanı kriterlerinin bir parçası olduğu göz önüne alındığında, FTO varyasyonunun PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki testosteron düzeylerini etkileyip etkilemediği de saptanmalıdır [29, 217]. Yapılan bir çalışmada FTO gen varyantlarının PKOS ve obezite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiş, ancak FTO ve androjen seviyeleri arasında bir ilişki bulunmamıştır [210]. Başka bir çalışmada da çeşitli genotiplerin taşıyıcıları arasında toplam testosteron düzeyleri ve FAI (Free androgen index-serbest androjen indeksi) değerlerinde hiçbir farklılık görülmemiştir [215]. Polonya'da yapılan başka bir çalışmada da testosteron, SHBG (Seks Hormon Bağlayıcı Globulin) ve FAI değerlerinde farklı genotipler arasında fark bulunmamıştır [216]. Buna karşın Wehr ve ark. rs9939609 allel varlığında serbest testosteron seviyesinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir [218].

Metabolik sendrom belirteçlerinden açlık glikoz seviyelerinde yükselme durumu obez PKOS'lu kadınlarda da sıklıkla görülmektedir. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda rs9939609 ve rs8050136 polimorfizmleri risk allellerinin her ikisinin de daha yüksek açlık kan glikozu ile ilişkili olduğu bulunmuştur [215]. Benzer şekilde PKOS'lu kadınlarda

yapılan başka bir çalışmada da bozulmuş açlık glikozunun BKİ ve yaştan bağımsız olarak Orta Avrupa nüfusunda rs1421085 (C/T) gen polimorfizmi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışma aynı zamanda metabolik sendrom ve bileşenleri (özellikle glikoz intoleransı) aracılığıyla PKOS'ta FTO geninin etkili bir rolü olduğuna dair kanıt sunmuş, çalışma sonucunda PKOS'lu kadınlarda obezite veya diğer metabolik komplikasyonların gelişmesine yatkınlık için öngörücü genetik belirteçlerin tanımlanmasının gerekli olabileceği belirtilmiştir [219]. Geniş bir popülasyonda (17037 beyaz Avrupalı) yapılan bir çalışmada FTO genotipi ile açlık insülin, glikoz, trigliserit ve HDL kolesterol düzeyleri arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir [220]. Ayrıca ilişki bulunmayan çalışmalar bulunmakla birlikte [221-223] FTO genindeki varyantların PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenemi, ağırlık, boy uzunluğu, bel ve kalça çevresi gibi parametreleri etkilediği de gösterilmiştir [218]. Menapoz öncesi kadınlarda yapılan bir çalışmada da FTO genotipleri ve yüksek glikoz seviyeleri arasındaki ilişki belirtilmiştir [224].

Obezite ile kombinasyon halinde PKOS'a yatkınlıkta FTO geninin değişken rolü nedeniyle, bu fenotiplerle ilişkili FTO'nun farklı etnik yapıdaki kesin katkısını araştırmak önemlidir. Pakistan nüfusunda FTO geninin rolünü araştırmak amacıyla incelenen SNP rs9939609 Pakistanlı kadınlarda BKİ ve obezite riski ile bağlantılı bulunmuştur. FTO geni rs9939609 varyantının metabolik biyokimyasal parametrelerle ilişkisi, bu polimorfizmin kadınlarda metabolizmayı bozabileceğini ve bunları obezite ve tip-2 diyabete yatkın hale getirebileceğini göstermektedir [225]. Çin'de yapılan bir çalışmada hem obez hem de obez olmayan PKOS'lu grupta FTO geni rs9939609 varyantı ile PKOS arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. FTO geninin obeziteyle PKOS'u birbirine bağlayan moleküler belirleyicilerden biri olması gerektiği varsayılmaktadır. FTO geni, hiperandrojenizmi modüle etmede önemli olan ve PKOS'un yumurtalık disfonksiyonunda rol oynayan epigenetik düzenleyici süreçlerde ve nükleik asit onarım veya modifikasyon süreçlerinde transkripsiyonel bir koaktivatör görevi görür. Genel mekanizma ve epigenetik düzenlemede FTO geninin rolü, FTO geninin PKOS, obezite ve Tip 2 diyabet gibi çeşitli hastalıklarda yer alan bir pleiotropik faktör olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, PKOS'ta FTO gen proteininin işlevi ve biyolojik yolları tam olarak dikkate alınmamıştır [226]. PKOS hastalarında obezite gelişimi üzerine FTO geninin etkisinin hangi mekanizmalarla gerçekleştiğinin anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

FTO geni PKOS ile oldukça ilişkili bulunmakla birlikte MC4R gen polimorfizmi ile orta düzeyde bir ilişkiye sahip olduğu ifade edilmiştir. Bununla birlikte, besin alımı ve enerji tüketiminin kontrolündeki benzer işlevlerine dayanarak FTO ve MC4R genlerinin kombine halde PKOS'un duyarlılığına katkıda bulunabileceği ifade edilmiş hem FTO hem de MC4R genlerinin risk alelleri pozitif olan hastalarda PKOS görülme olasılığının FTO veya MC4R risk alelleri ayrı ayrı pozitif olan hastalardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. PKOS ve FTO rs9939609 arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir, ancak ilişki BKİ için düzenleme yapıldıktan sonra zayıflamıştır. Bununla birlikte, MC4R rs17782313, PKOS için artmış bir riskle ilişkili bulunmamış ve FTO ve MC4R gen polimorfizmlerinin etkileşiminin PKOS'un gelişiminde, daha anlamlı bir ilişki sergilediği bulunmuştur [6]. Suudi Arabistan'daki PKOS hastalarında hem SNP'ler (rs12970134 ve rs17782313) hem de yüksek BKİ arasında oldukça anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bununla birlikte, MC4R SNP'ler ile PKOS arasında doğrudan bir ilişki bulunmamıştır [227]. Ancak bu alellerin, obezitedeki MC4R gen varyantları için küresel risk alelleri olduğu öngörülmüştür [185, 228]. Başka bir çalışmada da MC4R SNP'ler (rs12970134 ve rs17782313) ile obezite arasında bir ilişki olduğu, ancak SNP'lerin PKOS için risk faktörü olmadığı anlaşılmıştır [8, 229]. Literatürde PKOS'lularda MC4R SNP'ler (rs12970134 ve rs17782313) ve BKİ arasında ilişki bulunmayan çalışmalar da bulunmaktadır [230]. Obez olmayan hastalar arasında sırasıyla rs12970134 ve rs17782313'teki homozigot veya heterozigot durumlarda G ve T alelleri, hirsutizm, saç dökülmesi ve yüksek AMH dahil PKOS semptomları ile ilişkilidir. Bu nedenle, yüksek BKİ (>30 kg/m²), Suudi Arabistan'daki PKOS'un ana nedeni olarak bildirilmiştir. Ayrıca zayıf PKOS grubunda zayıf prognozun, ters genotiplerle ilişkili olabileceği de bildirilmiştir [227]. Daha önce Mahmoudi ve ark. altı MC4R gen varyantı ile kadın tipi saç dökülmesi arasındaki ilişkiyi incelemiş ancak PKOS dışı kişilerde; genotipli varyantların hiçbirinde anlamlı bir ilişki görülmemiştir [231].

2.3. Polikistik Over Sendromunun Tedavi Yöntemleri

2.3.1. İlaç tedavisi

Hirsutizm ve akne tedavisi

Polikistik over sendromunda hirsutizm ve aknenin tıbbi tedavisi genellikle androjen seviyelerini azaltmayı hedeflemektedir. Uygulanan tedavi androjen üretimini düşürerek,

spesifik plazma bağlayıcı proteinlere androjen bağlanmasını arttırmakta ve hedef dokularda androjen etkisini bloke ederek etkilerini hafifletmeyi amaçlamaktadır [34].

Oral kontraseptifler

Östrojen-progestin kombinasyon tedavisi polikistik over sendromunda hirsutizm ve akne için baskın tedavi olarak kullanılmaya devam etmektedir. Oral kontraseptifin östrojenik bileşeni, luteinize edici hormonu ve dolayısıyla yumurtalık androjen üretimini bastırır. Östrojen ayrıca SHBG'nin hepatic üretimini arttırmakta, böylece plazma testosteronun serbest veya bağlanmamış fraksiyonunu azaltmaktadır. Çoğu progestin de değişken androjenik etkilere sahip olduğundan oral kontraseptif seçimi önemlidir. Norgestimate ve desogestrel neredeyse nonrojenik progestinlerdir. Antimineralokortikoid ve antiandrojenik aktivitelere sahip bir spironolakton analogu olan drospirenon, etinil estradiol ile kombinasyon halinde kullanım için onaylanmıştır [232]; bu nedenle, polikistik over sendromlu kadınların tedavisi için potansiyel olarak idealdir [233].

Polikistik over sendromu olan kadınlarda oral kontraseptiflerin birinci basamak tedavide kullanımı konusunda net bir karar bulunmamaktadır [234]. Bu ajanlar hirsutizm ve akneyi belirgin olarak iyileştirmekte ve endometriyumu istenmeyen estrojenik uyarıma karşı korumaktadır. Ancak insülin direnci ve glikoz toleransı üzerindeki potansiyel olumsuz etkileri, vasküler reaktivite ve pıhtılaşma riskine neden olabileceği bildirilmiştir [34].

Antiandrojenler

Antiandrojen siproteron asetat, testosteronun ve 5 α -dihidrotestosteronun androjen reseptörüne bağlanmasını inhibe eder [235]. Tipik olarak bir antimineralokortikoid olarak kullanılan spironolakton, yüksek dozlarda (100-200 mg/gün) uygulandığında orta antiandrojenik etkilere sahiptir. Yüksek dozda progestin benzeri özelliklerinden kaynaklanan ve nadir görülen vajinal kanama hariç, olumsuz etkileri minimal düzeyde görülmektedir. Spironolakton ve oral kontraseptiflerin sinerjik etki gösterdikleri bildirilmektedir. Bu nedenlerden ve antiandrojenlerin gebe kalmak isteyen kadınlarda kullanılmaması gerektiğinden dolayı, sıklıkla spironolakton ile birlikte östrojen ve progestin kombinasyonu reçete edilmektedir. Flutamid de hirsutizmin tedavisinde etkili olan diğer

güçlü bir steroid olmayan antiandrojendir. Bununla birlikte, hepatosellüler disfonksiyonu indüklemeye konusundaki endişe, kullanımının sınırlandırılmasına neden olmuştur [236-238].

Glukokortikoidler

Polikistik over sendromu olan bazı kadınlarda, yumurtlama işlev bozukluğu düzeyi az olsa da adrenal androjen seviyeleri yükselmiştir [239, 240]. Polikistik over sendromu olan bir kadının adrenal androjen fazlalığı belirgin olmadıkça, glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımı önerilmemektedir [34].

Oligomenore ve amenore tedavisi

Kronik anovülasyon, artmış endometrial hiperplazi ve karsinom riski ile ilişkilidir. Bu nedenle, bir yıl veya daha uzun bir süre menstrual kanaması olmayan PKOS'lu kadınlarda endometrial biyopsinin düşünülmesi gerekmektedir. Endometriyum biyopsisi yapıp yapmayacağına karar verirken endometrial kalınlığı belirlemek için ultrasonografi kullanımı savunulmuştur [86]. Endometrial prolifin, östrojen ve progestin kombinasyonu ile siklik progestin veya oral kontraseptifler uygulanarak inhibe edilebileceği bildirilmiştir. Ayrıca bu yaklaşımın yumurtalık androjen üretimini de azaltabileceği ifade edilmiştir [241, 242]. Bununla birlikte, yaşam tarzı değişikliği yoluyla vücut ağırlığındaki bir miktar azalmanın (%2-7), polikistik over sendromu olan hastalarda androjen seviyelerinde azalma ve yumurtlama fonksiyonunun iyileşmesi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir [243] Ayrıca, çok sayıda çalışma, insülin seviyelerinin düşürülmesinin yumurtlama fonksiyonunda artış sağlayabileceğini, menstrual döngü ve doğurganlığın normale döndürülmesinde etkili olabileceğini göstermiştir [15, 244]. Ancak, insülin düşürücü ilaçların kullanımı ile gebelik süreci arasındaki ilişkinin uzun vadeli sonuçları bilinmemektedir [34].

İnsülin direnci ve glikoz intoleransı

Polikistik over sendromlu aşırı kilolu hastaların tedavisinde vücut ağırlığının azaltılması önemlidir. Genellikle PKOS'lu kadınlarda diyetle karbonhidratların kısıtlanmasının avantajlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, yapılan bazı çalışmalarda, yağdan ziyade karbonhidratları sınırlayan enerji kısıtlı diyetlerin belirgin bir faydasının olmadığı gösterilmiştir [15, 245].

İnsülin seviyelerindeki azalma farmakolojik olarak hem hiperinsülinemi hem de hiperandrojenemiği iyileştirir. Polikistik over sendromunun tedavisinde insülin düzeylerini azaltıcı tedaviler geliştirilmektedir. Bu tedaviler, polikistik over sendromunda yerleşmiş metabolik bozuklukları etkili bir şekilde yönetebilmektedir, ancak metabolik bozuklukları önleyip önleyemeyecekleri henüz belirlenememiştir. İnsülin direncini azaltmak için hem metformin (bir biguanid) hem de tiazolidindionlardan pioglitazon ve rosiglitazon kullanılmıştır. PKOS'lu kadınlarda kullanılan metformin, daha düşük bir insülin konsantrasyonu gerektiren ve dolayısıyla theca hücrelerinin androjen üretimini azaltan hepatik glikoz çıkışıını inhibe etmektedir [246, 247].

Metforminin PKOS'lu kadınlarda kullanım şekli ve vücut ağırlığı değişimi üzerine etkileri değerlendirilmek istenmiştir. Yapılan bir çalışmada metforminin yumurtlama ve ovülasyonda iyileşme sağladığı bildirilmiştir [248]. Metformin ayrıca PKOS'lu bireylerde açlık insülin seviyelerini, kan basıncını ve LDL kolesterol seviyelerini de iyileştirmiştir. Bu etkilerin, metformin ile ilişkili herhangi bir vücut ağırlığı değişikliğinden tamamen bağımsız olup olmadığı konusunda tartışmalar öne sürülmüştür. Ek olarak, metformin alırken gebe kalan polikistik over sendromu olan kadınlarda spontan düşük ve gestasyonel diyabet oranlarının daha düşük olduğu bildirilmektedir [249-251]. Ancak, metforminin gebelikte uzun vadeli etkileri bilinmemektedir.

Tiazolidindionlar, yüksek insülin düzeyinin karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusundaki olumsuz etkisini iyileştirir. Ayrıca hepatik glikoz çıkışı üzerinde hafif bir etkiye sahiptir. Metformin gibi, [246, 247] tiazolidindionların da yumurtalık steroid sentezini doğrudan etkilediği bildirilmektedir, ancak çoğu araştırma insülin seviyelerindeki azalmanın dolaşımdaki androjen konsantrasyonlarının azalmasından sorumlu olduğunu göstermektedir. Polikistik over sendromunda troglitazon çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma ile araştırılmıştır [252]. Yumurtlama, troglitazon alan kadınlarda plasebo alanlara göre anlamlı derecede artmış; serbest testosteron seviyeleri azalmış ve cinsiyet hormonuna bağlı globulin seviyeleri de doza bağlı bir şekilde artmıştır. Hemen hemen tüm glisemik ölçümler, troglitazon tedavisi ile doza bağlı azalmalar göstermiştir. Rosiglitazon [253, 254] ve pioglitazon [255] kullanılan sonraki çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak, kullanımlarına ilişkin net bir öneri bulunmamaktadır.

2.3.2. Tıbbi beslenme tedavisi

Fazla kilolu PKOS hastalarında diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı müdahalelerinin tedavinin birincil amacı olması gerektiği belirtilmektedir. Menstrual döngü ve doğurganlık hızı insülin direnci, hiperinsülinemi ve obezitenin varlığından olumsuz yönde etkilenmektedir [13]. PKOS'ta vücut ağırlığının azalması ile üreme parametrelerinde iyileşme görüldüğü bildirilmektedir [256].

Vücut ağırlığı kaybı ve diyet örüntülerinin düzenlenmesi hem PKOS hem de hiperinsülinemisi olan obez kadınların klinik, endokrinolojik ve metabolik özellikleri üzerinde olumlu etki göstermektedir [9, 10]. Hiperandrojenizm ve hiperinsülinemisi olan PKOS'lu obez kadınlarda diyetle vücut ağırlığı kaybı ile klinik durumda (mestruasyon düzeni, hirsutizmde iyileşme, doğurganlık oranı artışı) iyileşme izlenmektedir. İyileşmiş insülin konsantrasyonları ve insülin direncindeki azalma, metformin kullanımı ile benzer etkilerin ortaya çıkmasını sağlamaktadır [11].

Menstruasyon anormallikleri olan obez kadınlarda yapılan bir çalışmada vücut ağırlığı kaybı sağlanmasının ardından siklusların normalleşebileceği ve doğurganlığın yeniden sağlanabileceği gösterilmiştir [12]. Obez PKOS'lu kadınlarda uygulanan kısa süreli beslenme tedavilerinin bile serum insülininde azalma ve hormon seviyelerinde düzelme sağladığı ve düzenli yumurtlama, menstruasyon döngüsünde düzenlilik ve doğurganlığı geri kazanmayı sağladığı gösterilmiştir [257]. Vücut ağırlığı kaybı hedeflerinin %5-10 olarak belirlendiği yaşam tarzı modifikasyonlarının doğurganlığı geri kazanmada etkili olup uzun vadeli başarıların sağlanmasında daha uygun olabileceği belirtilmiştir [11]. Ayrıca abdominal obezitesi olan PKOS'lu kadınlarda vücut ağırlığı ve karın bölgesindeki yağ dokusu ile serum insülin ve testosteron düzeylerindeki azalma, hirsutizm ve menstruasyon döngüsünde belirgin bir iyileşme ile ilişkilendirilmiştir [258].

Bu hastalara uygulanacak olan beslenme tedavisi, öncelikle vücut ağırlığının düzenlenmesi ve hastalık semptomlarının (akne, hirsutizm) azaltılmasını hedeflerken, ileriki aşamada gebelik oranının artmasını ve oluşabilecek diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi sağlık sorunlarının önlenmesini sağlayarak yaşam kalitelerinin artmasını sağlayacaktır [17, 259].

Son yıllarda spesifik diyet bileşenlerinin PKOS'ta vücut ağırlığı kaybını sağlamadaki rolü konusunda tartışmalar yaşanmıştır. Sıklıkla doymuş yağdan fakir, diyet posasının bol miktarda yer aldığı, düşük glisemik indeksli karbonhidratları içeren bir beslenme planı önerilmektedir. Glisemik indeks, 2 saat boyunca kan glikozu üzerindeki değişime dayandırılan bir karbonhidrat sınıflamasıdır. Düşük glisemik indeksli yiyecekler arasında kepekli tahıllar, karışık tahıl ekmekleri, mercimek ve soya bulunur. Yüksek glisemik indeksli yiyecekler arasında beyaz pirinç ve ekmek, patates ve basit şekerler içeren tatlılar bulunur [13]. Düşük karbonhidratlı diyetlerin PKOS'lu kadınlarda vücut ağırlığına, metabolik ve endokrin durumlara etkisinin incelendiği bir çalışmada düşük karbonhidratlı (%43), yüksek lif içerikli ve %45 yağlı bir diyetin 16 günde metabolik profilde iyileşme sağladığı gösterilmiştir [9].

PKOS'lu kadınların, eşleştirilmiş kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, daha yüksek glisemik indeksli bir diyet tükettikleri görülmüş; bununla birlikte diyet kompozisyonu, açlık insülin konsantrasyonu veya düşük glikoz-insülin oranı ile sendrom arasında ilişkili bulunmamıştır [260]. PKOS'lu kadınlarda orta düzeyde yağ tüketimi veya karbonhidrat kısıtlamasının, üreme ve metabolik değişkenlerin iyileştirilmesinde eşit derecede etkili olduğu vurgulanmıştır [261]. Klinik bir çalışmadan elde edilen sonuçlar, diyetle artan çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) alımının PKOS'lu kadınlarda önemli metabolik ve endokrin etkiler sağlayacağını göstermiştir [262].

Epidemiyolojik ve klinik araştırmalar hem kardiyovasküler hastalıklar hem de tip 2 diyabet gelişimi için fiziksel inaktivite, aşırı enerji alımı ve obeziteyi ortak risk faktörleri olarak tanımlamıştır. Yaklaşık %30 yağ içeren (doymuş yağ oranı <%10) meyve, sebzeler ve kepekli tahıllar açısından zengin bir diyetin fiziksel aktivite ile birlikte, PKOS'lu kadınlarda gelişme riski yüksek olan diyabet ve kalp hastalığı riskini azaltabileceği belirtilmiştir [263, 264]. Yağ ve karbonhidrat oranı yüksek ve posa miktarı düşük olan tipik batı diyetinin insülin direnci gelişimini tetiklediği saptanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, meyve, sebze ve yüksek posalı kompleks karbonhidrat tüketimi ile azalmış kardiyovasküler hastalık riski arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir [265, 266]. Ancak hangi aktif diyet bileşenlerinin veya bileşenlerin kombinasyonunun ve bu koruyucu etkilere katkıda bulunan mekanizmaların ne olduğu kesin olarak bilinmemektedir [267].

Sağlıklı olarak tavsiye edilen düşük doymuş ve trans yağ, diyet posası açısından zengin ve dengeli karbonhidrat alımının yanı sıra yüksek meyve ve sebze tüketimi ve az yağlı süt ürünlerinin dahil olduğu diyet bileşenlerinin metabolik sendroma karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir. Kalp damar hastalıkları ile E vitamini ve diyetle alınan karotenoidler arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir ve bu verilere dayanarak, meyve ve sebze tüketiminin artırılması gerektiği ifade edilmiştir [13]. İşlenmiş tahıl ürünlerinin meyveler, sebzeler, tam tahıllar gibi minimal işlenmiş bitki bazlı yiyeceklerle değiştirilmesi ve yüksek glisemik indeksli içeceklerin tüketiminin azaltılmasının, kalp hastalıklarının görülme sıklığını azaltmak için önemli olduğu belirtilmiştir [268].

Endokrin ve üreme fonksiyonlarını ve kardiyometabolik risk profilini iyileştirebilecek makro besin alımı hakkında öneriler sunulmuş, yağ kısıtlanmasının, belirgin bir vücut ağırlığı kaybı elde edilmediğinde bile yararlı olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, hem diyetin hem de egzersizin kadınların ihtiyacına ve tercihlerine göre uyarlanması gerektiği vurgulanmıştır [269]. Ayrıca, diyetin PKOS'lu kadınlarda bulunan metabolik sendromun özelliklerinin bir çoğunu iyileştirmekle kalmayıp aynı zamanda bu hastalarda aterotromboz ve tip 2 diyabet riskini de azaltabileceği gösterilmiştir [270]. Vücut ağırlığı kaybı ve devamlılığını desteklemeyi ve insülin direncini arttırmayı amaçlayan bireyselleştirilmiş farmakolojik desteğin PKOS'lu kadınlarda yaşam tarzı müdahalesinde tamamlayıcı bir rol oynayabileceği de ifade edilmiştir [271].

Mikro besin öğeleri

Polikistik over sendromunda uygulanan farmakolojik tedavi içerisinde kullanılan ilaçlar, bazı vitamin ve minerallerin emilimini olumsuz etkileyebilmektedir. En sık karşılaşılan problem B₁₂ vitamini emiliminin azalmasıdır. Ayrıca, B₁, B₂, B₆ ve C vitamini, folik asit, magnezyum, selenyum ve çinko emilimlerinde de azalma olduğu bildirilmektedir [272].

Serum ferritin konsantrasyonu ile ölçülen demir depolarındaki yüksekliğin, kadınlarda insülin direncinin derecesi ile ve artan metabolik sendrom prevalansı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [273]. Bununla birlikte demir depoları ve polikistik over sendromu arasındaki ilişki hakkında çok fazla şey bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu aşırı kilolu ve obez kadınlarda artmış vücut demir depolarına işaret eden artmış serum ferritin seviyeleri bulunmuştur [274].

Metformin ile tedavi edilen kadınlarda B₁₂ vitamini ve folat seviyelerini inceleyen birkaç çalışma yayınlanmıştır. Gebe olmayan kadınlarda hem folat hem de B₁₂ vitamin düzeyleri metformin tedavisi ile azalırken, serum homosistein düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır [275]. Buna karşılık PKOS hastalarında iki medikal tedaviyi karşılaştıran bir çalışmada (metformin ve rosiglitazon), bu ilaçlardan herhangi biri ile sürdürülen tedavinin homosistein seviyelerinde artışa yol açabileceği gösterilmiştir [276]. Ayrıca, insülin direncine sahip kadınların, insülin direnci olmayanlardan daha yüksek homosistein seviyelerine sahip oldukları görülmüştür [277].

Metformin tedavisi alan PKOS'lu kadınlarla yapılan bir çalışmadan elde edilen sonuçlar, B-grubu vitaminlerinin ve folik asit uygulamasının, metformin tedavisi ile görülen homosistein artırıcı etkiyi önlediğini göstermiştir [278]. Tip 2 diyabetli hastalarda metformin, kanda folat ve B₁₂ vitamin düzeylerini azaltır ve homosistein konsantrasyonlarını artırır. Tersine, rosiglitazon bu süre içerisinde homosistein seviyesini azaltır. Ancak bu bulguların klinik önemi henüz araştırılmamıştır [279].

Magnezyum karbonhidrat metabolizmasında birçok enzim için kofaktör olarak görev almakta ve glikoz homeostazı ve insülin etkinliği üzerinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle magnezyum yetersizliğinin insülin direnci ve glikozun hücre içi kullanımında azalmayla ilişkili olduğu bildirilmektedir [280]. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda yüksek doz magnezyum suplemantasyonunun tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gelişim riskini azalttığı saptanmıştır [281].

Kalsiyum ve D vitamininin PKOS'lu hastalarda kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada günlük 1000 mg kalsiyum ve aylık 100 000 IU D vitamini suplemantasyonu yapılan kadınlarda BKİ'nin azaldığı, menstrual siklusun düzene girdiği ve infertilite oranının azaldığı görülmüştür. Ayrıca D vitamini eksikliği yaşayan bireylerin çoğunluğunda var olan eksikliğin ortadan kalktığı saptanmıştır [282].

Diyet, vitamin ve antioksidan alımı, düzenli beslenme durumu ve çeşitli yaşam tarzı müdahaleleri ile hastalıklarının önlenmesi ve tedavisi arasında güçlü bir ilişki olduğuna dair tutarlı sonuçlar olmasına karşın PKOS'lu kadınlarda makro ve mikro besin alımı ile vitamin ve mineral durumu hakkında çok az şey bilinmektedir.

Makro besin ögeleri

Proteinler

Sağlıklı bireylerde olduğu gibi PKOS'lu kadınların beslenmesinde de proteinler diyet örüntüsünün önemli bir bileşeni olup, günlük alınan enerjinin %15-20'sinin proteinlerden gelmesi gerektiği bildirilmiştir [283]. PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ve diyabet gelişimi sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Bu nedenle ağırlık denetimi ve insülin direnci gelişiminin kontrol altına alınmasında yüksek proteinli diyetlerin kullanılabileceği öne sürülmüştür. Ancak yüksek proteinin enerji karşılamadaki yüzdesine ilişkin net bir fikir birliği bulunmamakla birlikte vücut ağırlığı kaybının hedeflendiği beslenme tedavilerinde enerjinin proteinden gelen oranının %30'larda olabileceği belirtilmektedir [284].

Yüksek proteinli diyetlerin termogenezi arttırması, doyumluk sağlaması ve sonraki enerji alımını azaltması ile vücut ağırlığı kaybında önemli rol oynadığı savunulmuştur [285]. Yapılan bir araştırmada yüksek proteinli ve düşük enerjili diyet egzersiz ile desteklenerek uygulanmış ve menstrual siklus ve fertilite üzerinde olumlu etkilerin meydana geldiği gözlenmiştir. Çalışmada cinsiyet hormonları ve insülin düzeylerinde olumlu değişiklikler olduğu tespit edilmiştir [14]. Obez PKOS'lu kadınlarda 12 hafta boyunca sürdürülen bir çalışmada uygulanan yüksek proteinli diyet (%30) sonucunda ağırlık kaybının %5-7 olduğu ve biyokimyasal parametrelerin bazılarında olumlu etkiler gözlemlendiği belirtilmiştir [15]. Düşük enerjili yüksek proteinli (%30) bir diyetin uygulandığı bir çalışmada katılımcılar 3 gruba (sadece diyet, diyet+aerobik egzersiz, diyet+direnç egzersizi) ayrılmışlardır. Çalışma sonucunda 3 grupta da anlamlı vücut ağırlığı kaybı görülmüş, ancak gruplar arası anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir. Biyokimyasal parametreler bakımından 3 grupta da olumlu değişiklikler gözlenmekle birlikte gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır [286]. Başka bir çalışmada 24 hafta boyunca yüksek proteinli ve düşük enerjili diyet egzersiz ile desteklenmiş, menstrual siklus ve fertilite üzerinde olumlu etkiler gözlenmiştir [287]. Düşük karbonhidrat (%37) ve yüksek proteinli (%22) diyetin anlamlı bir ağırlık kaybı ve insülin duyarlılığında artış sağladığı görülmüştür [51]. Başka bir çalışmada ise metabolik problemler ve üreme fonksiyonları üzerinde yüksek proteinli (%30) diyet ile yüksek karbonhidratlı (%55) diyet arasında bir fark olmadığı ifade edilmiştir [16]. Ayrıca yüksek proteinli diyetlerin uzun dönem kullanımında oluşabilecek sağlık problemleri konusunda endişe sürmektedir [17].

Obez PKOS'lu kadınlara önerilen farklı karbonhidrat/yağ oranlarına sahip diyetlerin etkinliği değerlendirilmek istenmiş, beslenme tedavisi 10 hafta sürdürülmüştür. Çalışma katılımcıları 2 gruba ayrılmış, gruplara yaklaşık olarak günlük 50 gram yağ içeren karbonhidrat/protein oranı 3.5 ve 1.4 olmak üzere 2 çeşit beslenme programı hazırlanmıştır. Çalışma sonucunda vücut ağırlığı kayıpları bakımından gruplar arası fark bulunmamış, ancak 2. grupta yağ dokusundaki kaybın kas dokusu kaybından daha fazla olduğu görülmüştür. Biyokimyasal parametrelerden plazma trigliserit düzeyi sadece 2. grupta azalırken, total kolesterol düzeyinin her iki grupta da azaldığı saptanmıştır [288].

Yağlar

Yağ ve basit karbonhidrat tüketiminin insülin direncinde artış ile ilgili olduğu belirtilmektedir. Özellikle diyetle alınan doymuş yağ asitleri artışının insülin direncini arttırdığı, doymamış yağ asitlerinden zengin beslenmenin insülin direncini azalttığı bildirilmiştir [289]. Ayrıca insülin direnci ve iskelet kasındaki triaçilgliseridlerdeki artışın diyetle alınan doymuş yağ asitleri ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Diyetle alınan tekli doymamış yağ asitlerindeki artışın insülin direncini ve plazma glukoz düzeyini azalttığı, ancak kan yağlarında düzelme sağlamakla birlikte LDL kolesterol üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır [290].

PKOS'lu hasta grubunda ÇDYA'den zengin olan omega-3 yağ asidinin diyetle yer alması gerektiği önerilmektedir [291]. Çoklu doymamış yağ asitlerinin hiperlipidemiye tedavi etmede etkili olduğu ve periferik dokuda insülin aktivasyonunda artış ve pankreastan insülin salınımında azalmayı sağladığı bildirilmiştir [262, 292]. İnsülin salınımındaki azalmayla birlikte androjen salınımı azalmakta ve gonadal fonksiyonda artış sağlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada ÇDYA'lerinden zengin bir diyet tedavisi uygulanmış, vücut ağırlığı kaybı ve BKİ düzeylerinde anlamlı azalma sağlanmasına karşın bel çevresinde anlamlı bir değişiklik gözlenmediği bildirilmiştir [262].

Balık yağının içerdiği omega-3 yağ asitleri aracılığıyla antiinflamatuvar ve antioksidan etki gösterdiği bildirilmektedir [293]. PKOS'lu obez bireylerde TNF-a, IL-6 ve hs-CRP düzeyleri normal ağırlıktaki PKOS'lu bireylere göre daha yüksek bulunmuş, kronik inflamasyon gelişimi ile insülin direncine eğilimin arttığı ifade edilmiştir [280]. Başka bir çalışmada da PKOS'lu bireylerde PKOS olmayan bireylere göre CRP seviyelerinin daha

yüksek olduğu bulunmuştur [294]. Yapılan bir çalışmada balık tüketiminin, omega-3 desteğine göre insülin direnci üzerinde daha olumlu etki gösterdiği saptanmıştır [295]. Başka bir çalışmada da diyetle alınan omega-3 ün plazma testosteron biyoyararlılığında azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur [296].

Karbonhidratlar

Karbonhidratlar vücudun başlıca enerji kaynağı olan makro besin ögesidir [297]. Yeterli ve dengeli beslenme programı içerisinde günlük alınan enerjinin %55-60'ının karbonhidratlardan sağlanması gerektiği belirtilmektedir [283]. Vücut ağırlığı kaybının hedeflendiği PKOS'lu kadınlarda alınan karbonhidratın türü ve miktarı oldukça önemlidir [298]. Beslenme tedavisi içerisinde basit karbonhidratların alımının azaltılması ve diyetle enerjinin %40'ını karşılayacak şekilde kompleks karbonhidratların yer alması gerekmektedir [295]. PKOS'lu hastalarda insülin direnci ve diyabet gelişim riski bulunmasından dolayı insülin direncinin azaltılması, acıkmanın gecikmesi ve tokluk kan glukozunun dengelenmesinde rol oynayan düşük glisemik indeksli besinlerin diyetle yer alması da önerilmektedir [295]. Düşük glisemik indeksli diyetlerin protein ve yağ içeriği düşük olan diyetlere göre PKOS'lu hastaların kan bulguları üzerinde daha olumlu etki gösterdiği belirlenmiştir [299].

Polikistik over sendromlu kadınlarda insülin düzeyinin artması over androjen düzeylerinde artış ve SHBG düzeylerinde azalma ile ilişkili bulunmuştur, ağırlık kaybının sağlanması ile hiperinsülinemi ve hiperandrojenemide iyileşme sağlanmıştır [300]. Yapılan bir çalışmada %44 karbonhidrat, %34 yağ, %22 protein içeren bir diyet ve egzersiz planı uygulanmış, %2-5 ağırlık kaybı sağlanmış ancak, açlık insülin, serbest testosteron ve SHBG düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmediği bildirilmiştir [301]. Başka bir çalışmada da düşük karbonhidratlı yüksek proteinli diyet müdahalesinin ağırlık kaybı ve insülin duyarlılığı artışında olumlu etki sağlamakla birlikte plazma lipid düzeyleri ve glikoz homeostazı üzerinde de olumlu etki gösterdiği saptanmıştır [284].

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Araştırmanın Niteliği

Araştırma ön test-son test, yarı deneysel, kontrol grubu alınmayan, körlleme bir çalışma olarak planlanmıştır.

3.2. Araştırma Yeri ve Zamanı

Bu araştırma; Şubat 2019-Mart 2020 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran 18-45 yaş arasında gönüllü 48 hasta üzerinde planlanıp yürütülmüştür.

3.3. Araştırmanın Örneklemi

Örneklem için gereken en az birey sayısı benzer çalışmalar göz önünde bulundurularak G*Power 3.1. programı ile etki büyüklüğü 0,3, $\alpha=0,05$ ve power: 0,95 alınarak hesaplanmış ve 43 olarak bulunmuştur. Araştırma süresince olası vaka kayıpları da dikkate alınarak birey sayısının %10 fazla alınmasına karar verilmiş ve çalışmaya 48 kadının alınması planlanmıştır.

Çalışmaya Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran, yaşları 18-45 yıl, BKİ değeri $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ve $< 40 \text{ kg/m}^2$ olan, kronik organ yetmezliği, diyabet ve kanser tanısı bulunmayan, kortikosteroid kullanmayan PKOS tanısı almış kadınlar dahil edilmiştir. Araştırma kapsamına 56 hasta alınmış, 8 katılımcı araştırma dışı bırakılarak çalışma 48 hasta ile tamamlanmıştır. Sekiz hastanın 2'si gebe kaldığı, 6'sı diyeti uygulamak istemedikleri için çalışma dışı bırakılmıştır.

3.4. Etik Kurul Onayı ve Araştırma Desteği

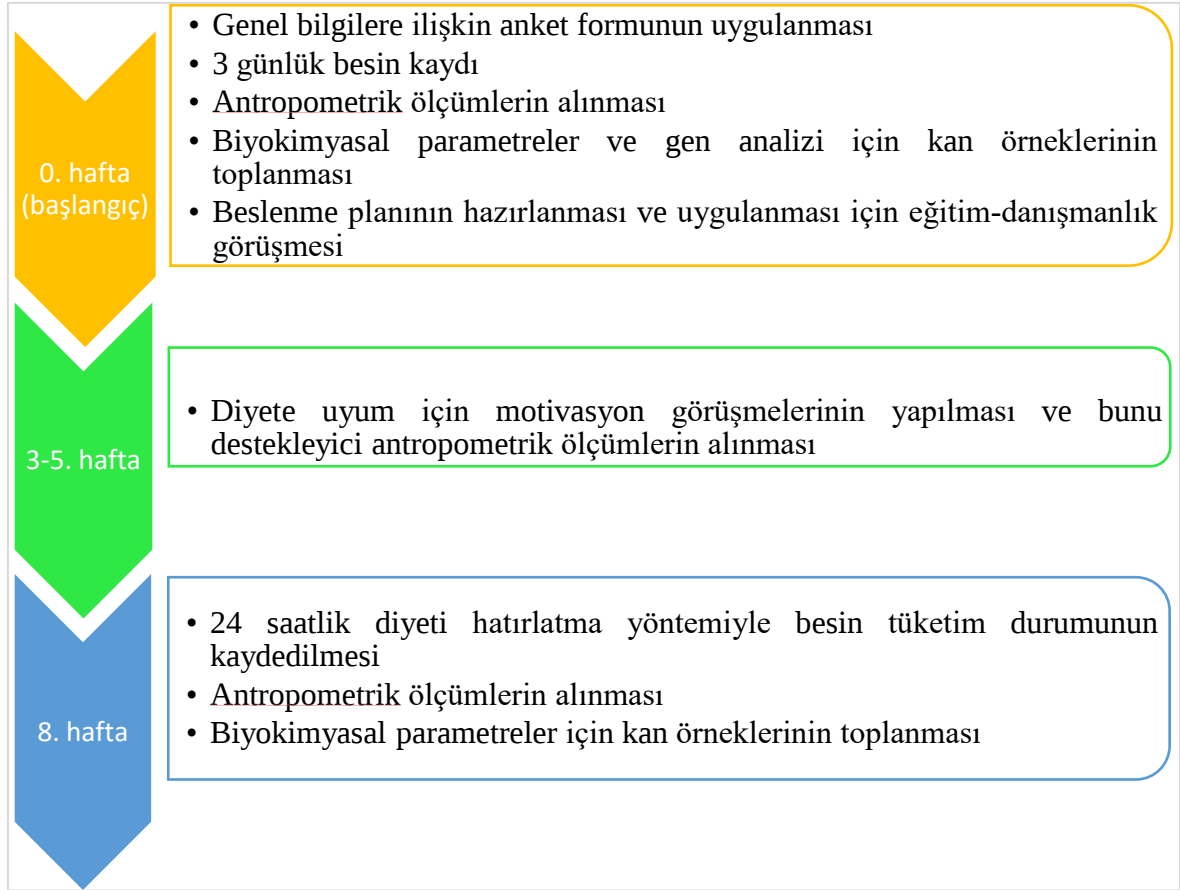
Bu çalışma için; Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 9.1.2019 tarihli ve 92340882-050.04.04 sayılı Kurul Onayı alınmıştır (Ek 1). Çalışma için gereken bütçe araştırmacı tarafından karşılanmıştır.

3.5. Çalışma Planı

Çalışma, aşağıda belirtilen protokol takip edilerek 4 aşamada yürütülmüştür.

1. Aşama: Aydın Adnan Menderes Üniversite Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'nde PKOS tanısı almış olan hastalar doktorun yönlendirmesiyle araştırmacı ile görüşmüştür. Araştırmacı tarafından çalışma hakkında bilgi verildikten sonra araştırmaya katılmayı kabul eden hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmış, 3 gün boyunca tükettikleri besin miktarlarını besin günlüğüne kaydetmeleri ve sonrasında kontrole gelmeleri istenmiştir.
3. Aşama: Besin günlüğünde eksik ya da hatalı bildirimi azaltmak için hastalarla poliklinikte yüzyüze görüşülmüştür. Anket formu (Ek 2) ile hastaların beslenme alışkanlıkları, genel sağlık bilgileri, ev dışı besin tüketimleri, sosyo-demografik özellikleri, sigara ve alkol kullanım alışkanlıkları sorgulanmış; fiziksel aktivite değerlendirme formu kullanılarak fiziksel aktivite bilgileri kaydedilmiştir. Hastalar çalışma süresince fiziksel aktivitelerinde değişiklik yapmamaları konusunda bilgilendirilmiştir. Hastaların antropometrik ölçümleri alınmış ve biyokimyasal parametrelerinin (cinsiyet hormonları ve rutin kan parametreleri) ve gen polimorfizmlerinin belirlenmesi için kan örnekleri alınmıştır. Hastalara 8 haftalık diyet müdahalesi planlanmış ve hastalar diyetin uygulanması konusunda araştırmacı tarafından bilgilendirilmiştir.
4. Aşama: Çalışma başlangıcından sonraki 3-5. haftalar arasında hastaların diyetle uyumunu ve devamlılığını sağlamak için yüz yüze veya telefonla motivasyon görüşmeleri yapılmış ve poliklinikte antropometrik ölçümleri alınmıştır.
5. Aşama: Sekiz haftalık diyet müdahalesi sonrasında hastalar tekrar polikliniğe çağrılarak antropometrik ölçümleri ve 24 saatlik hatırlatma yöntemiyle besin tüketim durumları araştırmacı tarafından kaydedilmiştir. Bu görüşmede biyokimyasal testleri tekrarlanmak üzere (cinsiyet hormonları ve rutin kan parametreleri) kan örnekleri alınmıştır.

Çalışma süreci Şekil 3.1'de yer alan algoritma ile özetlenmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma algoritması

3.6. Veri Toplama Yöntemi ve Araçları

Çalışma verileri EK2 de gösterilen anket formu kullanılarak toplanmıştır. Bu form 6 bölümden oluşmaktadır. İlk 3 bölümünde genel bilgiler, sağlık bilgileri ve beslenme alışkanlıklarına ait sorular, 4. bölümde hastaların Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi – Kısa Form (IPAQ-kısa form), 5. bölümde besin günlüğü ve 24 saatlik besin tüketimi hatırlatma formu, 6. bölümde antropometrik ölçüm kayıt formu ve 7. Bölümde biyokimyasal bulgular kayıt formu yer almaktadır.

Hastaların genel bilgileri, sağlık bilgileri, beslenme alışkanlıkları fiziksel aktivite durumları ve 24 saatlik besin tüketimi bildirimleri araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme yöntemi ile toplanmıştır. Besin günlüğü verileri hastaların kendileri tarafından kaydedilmiştir.

3.6.1. Hastaların genel bilgileri ve sağlık bilgileri

Anket formunun 1. ve 2. bölümünde bireylerin yaş, eğitim, çalışma durumu, medeni durumu, yaşadığı yer, PKOS öyküsü hakkında bilgiler, PKOS dışında tanı konmuş kronik hastalık varlığı, ilaç kullanımı, sigara içme, alkol tüketme ve daha önce diyet uygulanma durumları sorgulanmıştır.

3.6.2. Hastaların beslenme alışkanlıkları

Anket formunun 3. Bölümünde hastaların ana ve ara öğün tüketme durumları, ev dışında yeme sıklığı, ev dışında en fazla tercih edilen yemek/içecek türleri, yemek yeme hızı, su tüketimi durumları sorgulanmıştır.

3.6.3. Hastaların fiziksel aktivite düzeylerinin ve fiziksel aktivite önerilerine uygunluğunun belirlenmesi

Bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesinde Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan IPAQ’ın kısa formu kullanılmıştır [302]. Bu anket, 1996 yılında Michael Booth tarafından geliştirilen [303] ve daha sonra 1998 yılında Geneva’da Uluslararası bir konsensus tarafından geliştirilen ve kabul edilen bir anket formudur. Toplumun fiziksel aktivite düzeyleri ile bunun sağlıkla olan ilişkisini değerlendirip diğer toplumlarla karşılaştırma imkânı da sağlamaktadır. Birçok ülkede geçerlilik ve güvenilirliği saptanmıştır. Kısa (7 soruluk) ve uzun (27 soruluk) formları bulunmaktadır. Bu kısa form oturma, yürüme, orta düzeyde şiddetli aktiviteler ve şiddetli aktivitelerde harcanan zaman hakkında bilgi vermektedir [304]. Kısa formun toplam skorunun hesaplanmasında; son 7 günde yapılan “orta şiddetli aktivite” ve “şiddetli aktivite”nin süresi (dakika-dk cinsinden) ve sıklık (günler) toplanmıştır. Şiddetli fiziksel aktiviteler 8.0 metabolik eş değer (MET), orta şiddetli aktiviteler 4.0 MET, yürüme ise 3.3 MET değerindedir. İlgili aktivite grubuna ait dakika ve sıklık (gün) değerleri; MET değerleri ile çarpılmıştır. Bulunan çarpım değerleri son aşamada toplanarak toplam fiziksel aktivite değeri elde edilmiştir. Hesaplamalardan elde edilen değerler sınıflandırılmıştır [305]. Buna göre; bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri; fiziksel olarak aktif olmayan (<600 MET-dk/hafta), fiziksel aktivite düzeyi düşük olan (600-3000 MET-dk/hafta) ve fiziksel aktivite düzeyi yeterli olan (sağlık açısından yararlı olan) (>3000 MET-dk/hafta) şeklinde sınıflandırılmıştır [302].

Buna göre; hastaların fiziksel aktivite düzeyleri;

- <600 MET-dk/hafta: düşük fiziksel aktivite düzeyi
- 600-3000 MET-dk/hafta: orta fiziksel aktivite düzeyi
- >3000 MET-dk/hafta: yüksek fiziksel aktivite düzeyi

şeklinde sınıflandırılmıştır [306].

Katılımcıların fiziksel aktivite şiddet ve sürelerinin halk sağlığı önerilerine uygunluğunun değerlendirilmesinde uluslararası ve ulusal fiziksel aktivite rehberlerinde yer alan süre ve şiddet önerileri dikkate alınmış [307, 308] ve veriler Amerika 2018 Fiziksel Aktivite rehberinde yer alan 18-64 yaş yetişkin önerileri esas alınarak değerlendirilmiştir [308]. Buna göre 18-64 yaş yetişkinler için;

- Sağlık yararı için; haftada toplam 150 dakika (2 saat 30 dakika) orta şiddetli veya 75 dakika (1 saat 15 dakika) yüksek şiddetli fiziksel aktivite yapmaları, aerobik aktivite seanslarının en az 10 dakika olması ve haftaya dağıtılması önerilmektedir.
- Daha fazla sağlık yararı için yetişkinlerin orta şiddetli aerobik aktiviteyi haftada toplam 300 dakika (5 saat) veya yüksek şiddetli aktiviteleri haftada 150 dakika (2 saat 30 dakika) uzatmaları veya bu sürelerle eşdeğer olacak şekilde orta-yüksek şiddetli aktiviteleri kombine etmeleri tavsiye edilmektedir.
- Yetişkinlerin aynı zamanda haftada 2 veya daha fazla gün tüm majör kas gruplarını çalıştıracak kas kuvvetlendirici aktiviteler yapmaları önerilmektedir [307].

3.6.4. Besin tüketim durumunun saptanması

Hastaların besin tüketim verileri iki farklı yöntemle toplanmıştır. Çalışma başlangıcındaki olağan/alışılmış (geneli yansıtan) besin tüketim verileri “birbirini takip eden 3 gün boyunca hastalar tarafından kaydedilmiş olan besin günlüğünden” saptanmıştır. Çalışma bitiminde ise (diyet müdahalesi sonrası 8.haftada) hastaların diyetle uyumunu yansıtan besin tüketim verileri “araştırmacı tarafından yürütülen 24 saatlik diyeti hatırlatma yöntemi” ile belirlenmiştir

Her iki yöntemde de katılımcıların evde kullanılan ölçü araçlarıyla (bardak, tabak, kâse, kaşık büyüklükleri) besinlerin porsiyon miktarlarını doğru tahmin edebilmeleri için “Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu” kullanılarak eğitim verilmiştir [309]. Besin günlüğünü hazırlarken hastaların tükettikleri besinlerin büyüklük, miktar ve ağırlıklarını, yemeklerin içerisine giren besinlerin ve pişirilme tekniklerinin de kaydedilmesi istenmiştir. Bu süreçte hastaların araştırmacı ile istedikleri zaman iletişim kurabilecekleri belirtilmiştir.

Yemeklerin içerisine giren besinlerin tür ve miktarlarının belirlenmesinde “Standart Yemek Tarifeleri, Geleneksel Türk Mutfağından Seçmeler ve Türk Mutfağından Örnekler” kitaplarından yararlanılmıştır [310, 311]. Günlük tüketilen besinlerin enerji, makro ve mikro besin öğeleri değerleri Beslenme Bilgi Sistemi (BeBis) programı 7.2 tam versiyonu kullanılarak hesaplanmıştır [312].

Hastaların besin gruplarına göre besin tüketim miktarları ise Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) yaşa göre önerilen besin tüketim miktarlarıyla karşılaştırılmıştır (Çizelge 3.1) [313].

Çizelge 3.1. 18-45 yaş kadın bireyler için günlük önerilen toplam porsiyon miktarları [313]

Besin grubu	Porsiyon miktarı
Süt-Yoğurt-Peynir	3 (por/gün)
Et-Tavuk	$\frac{3}{4}$ (por/gün)
Yumurta	2,5 (por/hf)
Balık	2 (por/hf)
Kurubaklagil	3 (por/hf)
Yağlı tohumlar	$\frac{1}{2}$ -1 (por/gün)
Ekmek ve tahıllar	3,5-4 (por/gün)
Sebze	2,5 (por/gün)
Meyve	2 (por/gün)

3.6.5. Antropometrik ölçümlerin alınması ve değerlendirilmesi

Anketin 6. Bölümünde yer alan antropometrik ölçümler Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Endokrinoloji polikliniğinde bulunan Inbody 230 marka vücut analizörü, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü’nde

bulunan taşınabilir Leicester marka stadiometre (boy ölçer) ve esnemeyen mezür kullanılarak araştırmacı tarafından alınmıştır.

Vücut ağırlığı ve bileşimi

Vücut ağırlığı (kg), yağsız vücut kütlesi (kg), kemik kütlesi (kg), vücut yağ oranı (%), su oranı (%), abdominal yağlanma katsayısı ölçümleri Inbody 230 marka vücut analizörü (biyoelektrik impedans cihazı (BİA)) kullanılarak yapılmıştır. Ölçümün doğru alınabilmesi için bireylere ölçümden önce en az 4 saatlik açlık durumunda olmaları, sıvı tüketmemeleri (su, çay, kahve), idrara sıkışık olmamaları, 24 saat öncesine kadar ağır fiziksel aktivite yapmamaları, ölçüm sırasında tenlerine temas eden herhangi bir metal eşya bulundurmamaları konularında bilgilendirme yapılmıştır [314].

Boy uzunluğu

Boy uzunluğu ölçümü baş Frankfurt düzleminde, ayaklar topuklardan bitişik, sırt, kalça ve topuklar duvara değecek şekilde derin nefes aldırılarak taşınabilir Leicester marka stadiometre (boy ölçer) ile ölçülmüştür. Ölçümler cm olarak ve 0,1 cm duyarlılıkla kaydedilmiştir [314].

Bel çevresi

Bel çevresi, esnemeyen bir mezur ile en alt kaburga kemiği ile kristailiyak arasında orta noktadan ölçülmüştür. Bel çevresi ölçümü alınmadan önce bireylerin üzerinde bulunan ölçümü engelleyebilecek eşya ve giysileri çıkarmaları istenmiştir. Ölçümün doğru alınabilmesi için kişinin ayakta dik bir şekilde durmasına, karın bölgesinin gevşek, kollar iki yanda, ayaklar yanyana olacak şekilde ölçüm yapılacak kişi ile yüzyüze olacak pozisyonda alınmıştır. Ölçümler cm olarak ve 0,1 cm duyarlılıkta kaydedilmiştir [314]. Kadınlarda bel çevresinin >80 cm olması “artmış risk” ve >88 cm olmasının “yüksek risk” durumunun göstergesi olduğu kabul edilmiştir [315].

Kalça çevresi

Kalça çevresi ölçümü esnemeyen mezura ile bireyin yan tarafında durularak kalçanın en geniş bölgesinden, doku sıkıştırılmadan mezür yere paralel olacak şekilde yapılmıştır [283].

Boyun çevresi

Boyun çevresi ölçümü için bireylerin başı dik konumda tutması istenmiş, ölçüm troid kıkırdagın en çıkıntılı (laringeal çıkıntı) bölümünün hemen altından boyun eksenine dik bir şekilde esnemeyen mezur ile yapılmıştır. Erkeklerde bu laringeal çıkıntı Adem elması olarak kabul edilir, kadınlarda ise boynun ortasında bulunmaktadır [316, 317]. Boyun çevresinin kadınlarda >34 cm üzerindeki değerleri yüksek vücut ağırlığı ve obezite için risk faktörüdür [318].

Bel/kalça oranı

Bel/kalça oranı, bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle hesaplanmıştır (bel çevresi (cm) / kalça çevresi (cm)) [315]. Buna göre; bel/kalça oranının kadınlarda ≥ 0.85 olması android şişmanlık ve sağlık sorunları riskinin arttığının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir [315].

Bel/boy oranı

Bel/boy oranı, bel çevresinin boy uzunluğuna bölünmesiyle hesaplanmıştır (bel çevresi (cm) / boy uzunluğu (cm)). Ashwell sınıflamasına göre; bel/boy oranının < 0.5 olması sağlık riskinin olmadığını, ≥ 0.5 ve < 0.6 aralığında olması yüksek sağlık riskinin olduğunu, ≥ 0.6 olması çok yüksek sağlık riskinin olduğunu göstermektedir [319].

Antropometrik indeksler

Vücut yağ ve yağsız vücut kütle indeksi (kg/m^2)

Vücut yağ kütle indeksi (BFMI) (kg/m^2), vücut yağ kütleinin boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır (vücut yağ kütlesi (kg) $\div$ boy uzunluğu (m^2)) [320].

Yağsız vücut kütle indeksi (FFMI) (kg/m^2), yağsız vücut kütleinin boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır (yağsız vücut kütlesi (kg) $\div$ boy uzunluğu (m^2)) [320].

Vücut yağ/yağsız vücut kütle indeksi oranı (BFM/FFM)

Bu oran, vücut yağ kütlelerinin yağsız vücut kütlelerine bölünmesiyle hesaplanmıştır (vücut yağ kütleleri (kg)/yağsız vücut kütleleri (kg)). Yapılan bir çalışma sonucunda PKOS'lu kadınlarda metabolik disfonksiyonun daha yüksek derecelerinin kısmen bu oran ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür [320].

Beden adipozite indeksi (BAI)

Beden adipozite indeksi hesaplanmasında, “ $BAI = (\text{kalça çevresi (cm)}/\text{boy uzunluğu (m)}^{1.5}) - 18$ ” formülü kullanılmıştır [321]. Bu indeks adipozitenin yeni bir parametresi olarak tanımlanmaktadır [322, 323].

Konisite indeksi (KI)

Çalışmaya katılan tüm kadınların konisite indeksi (KI), “ $\text{bel çevresi (m)}/(0.109 \times \sqrt{\text{vücut ağırlığı (kg)}/\text{boy uzunluğu (m)})$ ” denklemi kullanılarak hesaplanmıştır. Bu indeks santral adipoziteyi değerlendirmek için basit bir antropometrik ölçümdür [324].

Beden şekli indeksi (BSI)

Çalışmaya katılan tüm kadınların beden şekli indeksi (BSI), “ $\text{bel çevresi (m)}/(\text{BKİ (kg/m}^2)^{2/3} \times \text{boy uzunluğu (m)}^{1/2})$ ” denklemi kullanılarak hesaplanmıştır [325]. Bu indeks abdominal adipozitenin bir belirtisi olarak tanımlanmaktadır [326].

Antropometrik risk indeksi (ARI)

Çalışmaya katılan tüm kadınların antropometrik risk indeksi (ARI) Çizelge 3.2’de verilen kriterlere dayanarak hesaplanmıştır. Bu hesaplama, her bir katılımcının değişkenlerde yer aldığı puanların (0,1 veya 2 puan) toplanması ile elde edilmiştir [327].

Çizelge 3.2. Antropometrik risk indeksi (ARI) hesaplanması

Değişken/Skor	0	1	2
BKİ (kg/m ²)	<25	≥25 ve <30	≥30
Bel çevresi (cm)	<94	≥94 ve <102	≥102
Bel/kalça oranı	<0.90	≥0.90 ve <1.0	≥1.0
Bel/boy oranı	<0.50	≥0.50	-
Vücut yağ yüzdesi (%)	<20	≥20	-

Beden kütle indeksi (BKİ)

Beden kütle indeksi (BKİ) (kg/m²) vücut ağırlığının, boy uzunluğunun metre karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır (vücut ağırlığı (kg) / boy (m²)). Değerlendirmede DSÖ'nün sınıflaması kullanılmıştır [328].

3.6.6. Biyokimyasal parametreler

Anketin 7. Bölümünde biyokimyasal test sonuçları kayıt formu yer almaktadır. Hastaların 8 saatlik açlık sonrası kan örnekleri Aydın Adnan Menderes Üniversitesi profesyonel sağlık personeli tarafından alınmıştır. Cinsiyet hormonları ve rutin kan analizleri Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapılmıştır. Biyokimyasal parametrelerin referans değerleri Çizelge 3.3'te gösterilmiştir. Gen analizleri ise özel bir laboratuvar da yaptırılmıştır.

Hastaların kan örnekleri çalışmanın başlangıcında ve 8 haftalık diyet müdahalesi sonrası alınmıştır. Çalışmada ayrıca gen polimorfizmi analizleri için hastalardan çalışma başlangıcında EDTA'lı tüp kullanılarak kan örneği alınmıştır. Alınan kan örnekleri özel bir laboratuvar da PCR ile analiz edilmiştir.

Çizelge 3.3. Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi biyokimyasal parametre referans değerleri

Biyokimyasal parametreler	Referans değerleri
17-OH-prog	Foliküler faz 0,2 – 1,3 ng/mL Luteal faz 1,0 – 4,5 ng/mL Menopoz 0,2 – 0,9 ng/mL
HDL-K	35-55 mg/dL
LDL-K	30-130 mg/L
Kolesterol	<200 mg/dL
CRP	<5 mg/L
TG	<149 mg/dL
İnsülin	2-25 µU/mL
E2	21-251 pg/mL
FSH	3,35-21,63 mIU/mL
LH	2,39-6,6 mIU/mL
Prog	0,1-0,3 ng/mL
PRL	1,2-29,93 mg/mL
SHBG	10,7-109 nmol/L
S Testosteron	0-3 pg/mL
T Testosteron	0,38-1,97 nmol/L
DHEAS	95,8-511,7 ug/dL
S.T3	1,71-3,71 pg/mL
S.T4	0,7-1,48 ng/dL
TSH	0,35-4,94 uIU/mL
Glukoz	70-105 mg/dL

Biyokimyasal indeksler

HOMA-IR

HOMA-IR (insülin direnci için homeostatik model değerlendirme indeksi) indeksi, “(açlık insülin düzeyleri (µIU/mL)*açlık kan glukoz düzeyleri (mg/dL)/405)” denklemi kullanılarak hesaplanmıştır. Türk popülasyonunda yapılan çalışmalarda genel olarak, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği’nin (2009) yayınladığı Metabolik Sendrom Kılavuzu’nda HOMA-IR indeksi değerinin $\geq 2,7$ olması insülin direnci olarak tanımlanmıştır [96].

QUICKI

QUICKI (kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi) indeksi, insülin duyarlılığını değerlendirmek için “ $1/\log [\text{açlık serum insülin düzeyleri (mU/L)}] + \log [\text{açlık kan glukoz düzeyleri (mg/dL)}]$ ” denklemi kullanılarak hesaplanmıştır [329].

HOMA-% β

HOMA-% β (beta hücre fonksiyonu için homeostatik model değerlendirme indeksi) indeksi, “[$20 \times \text{açlık serum insülin düzeyleri (}\mu\text{IU/m)}]/[(\text{açlık kan glukoz düzeyleri (mg/dL)} \times 0.0555) - 3.5]$ ” denklemi kullanılarak hesaplanmıştır [330].

Açlık glukoz/insülin oranı

Bu oran açlık kan glukoz düzeylerinin açlık serum insülin düzeylerine bölünmesiyle hesaplanmıştır [$\text{açlık kan glukoz düzeyleri (mg/dL)}/\text{açlık serum insülin düzeyleri (}\mu\text{IU/mL)}$] [331].

Viseral adipozite indeksi (VAI)

Viseral adipozite indeksi (VAI) cinsiyete özgü hem antropometrik [(BKİ (kg/m^2) ve bel çevresi (cm)] hem de fonksiyonel [serum trigliserit (mmol/L) ve HDL kolesterol (mmol/L) düzeyleri] parametreleri kullanan matematiksel bir modeldir [332]. Bu çalışmada bu indeks değeri, kadınlar için önerilen denklem [$\text{bel çevresi} \div (36.58 + 1.89 \times \text{BKİ}) \times (\text{trigliserit düzeyleri}/0.81) \times (1.52/\text{HDL kolesterol düzeyleri})$] kullanılarak hesaplanmıştır [332]. Bu indeks adipoz doku disfonksiyonun bir indikatörü olarak kabul edilmektedir [333].

Lipit birikim ürün (LAP) indeksi

Lipit birikim ürün (LAP) indeksi ilk kez 2005 yılında Kahn tarafından “bel çevresi (cm) ve dolaşım trigliserit açlık düzeylerinin kombinasyonuna dayalı bir indeks” olarak tanımlanmıştır [334]. Bu indeks, “[$(\text{bel çevresi (cm)} - 58) \times \text{açlık trigliserit düzeyleri (mmol/L)}$]” denklemi kullanılarak hesaplanmıştır [335].

Total/HDL kolesterol, LDL/HDL kolesterol ve Triglicerit/HDL kolesterol oranları

Castelli veya aterojenik indeks olarak da bilinen total kolesterol/HDL kolesterol oranı, LDL kolesterol/HDL kolesterol oranı ve trigliserit (TAG)/HDL kolesterol oranı kardiyovasküler riskin önemli indikatörleri olarak ileri sürülmektedir. Total kolesterol/HDL kolesterol oranı serum total kolesterol düzeylerinin HDL kolesterol düzeylerine bölünmesiyle [serum total kolesterol (mg/dL)/HDL kolesterol (mg/dL)], LDL/HDL kolesterol oranı serum LDL kolesterol düzeylerinin HDL kolesterol düzeylerine bölünmesiyle [serum LDL kolesterol (mg/dL)/HDL kolesterol (mg/dL)] ve trigliserit (TAG)/HDL kolesterol oranı serum trigliserit düzeylerinin HDL kolesterol düzeylerine bölünmesiyle [serum TAG (mg/dL)/HDL kolesterol (mg/dL)] hesaplanmıştır [336, 337].

Gen polimorfizmi analizleri

Gen polimorfizmi analizi için bireylerden Etilendiamin tetra asetik asit (EDTA)'li tüpe yaklaşık 5 mL kan alınmış ve kan örnekleri analiz zamanına kadar -20 °C'de saklanmıştır.

Bu araştırmada intronik Homo sapiens FTO geni rs9939609 (T/A) polimorfizmi ve MC4R geni rs17782313 (T/C) polimorfizmi Realtime Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) metoduyla analiz edilmiştir. Genetik analizler, özel bir biyoteknoloji firmasının moleküler genetik laboratuvarında yapılmıştır.

DNA İzolasyonu ve Genomik DNA eldesi

Bireylerden EDTA'lı tüplerde toplanan tam kan numuneleri için GF-1 Blood DNA Extraction Kit (Vivantis®, Malezya) izolasyon kiti kullanılmıştır.

Total RNA ekstraksiyon işleminden elde edilen numunelere ait nükleik asit yükleri (ng değerleri) çalışmanın sonraki basamaklarda kullanılmak üzere Colibri Microvolume Spectrometer (Titertek-Berthold, Germany) cihazıyla ölçümleri yapılmıştır.

Real-time PCR çalışmaları

Çalışma kapsamında MC4R (rs17782313) ve FTO (rs9939609) gen bölgeleri için Nükleotid Veri Tabanı Kodları bilinen bölgeler real-time PCR cihazında çalışılmıştır.

Çizelge 3.4. Deteksiyon için kullanılan Primer-Prob listesi

SNP ID	Primer	5' İşaret	Sekans (5'-3')	3' İşaret	Allel
rs17782313	MC4R-rs17782313F	-	GGCATAAGCAAGTTCTAC		
	MC4R-rs17782313R	-	CCAACTTAAATGTCACCTTC		
	MC4R-rs17782313NP	FAM	TGTCATTTCATCAGGATACAATCTCT	BHQ	T
	MC4R-rs17782313MP	HEX	TGTCATTTCATCGGGATACAATCTCT	BHQ	C
rs9939609	FTO-rs9939609F	-	CTAACATCAGTTATGCATTTAGAATGTCTG		
	FTO-rs9939609R	-	CCCCTCCATTTCTGACTGTTACC		
	FTO-rs9939609NP	FAM	CTGTGAATTTTGTGATGCAC	BHQ	T
	FTO-rs9939609MP	HEX	CTGTGAATTTAGTGATGCACT	BHQ	A

Çalışma için sentezleri yaptırılan liyofilize haldeki primerler 100 Mm olacak şekilde nükleaz free dH₂O ile çözündürülmüştür. Real time PCR reaksiyonları TaqProbe 2X qPCR MasterMix-No Dye (ABM, Canada) kullanılmıştır. 20 µl reaksiyon karışımı için 1X TaqProbe 2X qPCR MasterMix, 0,3 mM forward primer(10 mM) ve 0,3 mM reverse primer (10 mM), 0,1 mM probe (10 mM), 3 µl DNA ve 3,5 µl nükleaz free dH₂O kullanılmıştır. Reaksiyon, 7500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems, USA) 8'li strip tüpler kullanılarak, ilk denatürasyon 95 °C 5 dk, 40 tekrar 95 °C 10 sn, 60 °C 30 sn (okuma), 72 °C 5 sn fragment çoğaltma işlemi yapılmıştır. Real time PCR işlemi sonucunda elde edilen allel spesifik prob verilerine dayanarak gösterilmiştir.

Veri analizi

MC4R gen bölgesi üzerinde mutasyon tespiti için T (FAM) ve C (HEX) allelleri için floresan boya işaretli problemler kullanılmıştır. Real time PCR cihaz sonuçlarında bu ışımalara göre genotipler TT (normal), CC (mutant) ve TC (heterozigot) olarak tabloya işlenmiştir.

FTO gen bölgesi üzerinde mutasyon tespiti için T (FAM) ve A (HEX) allelleri için floresan boya işaretli problemler kullanılmıştır. Real time PCR cihaz sonuçlarında bu ışımalara göre genotipler TT (normal), AA (mutant) ve TA (heterozigot) olarak tabloya işlenmiştir.

Çalışma bulgularında;

- FTO geni A alleleline sahip olanlar (AA+AT) polimorfizm olan, TT genotipine sahip olanlar ise polimorfizm olmayanlar olarak gruplandırılmıştır.

- MC4R geni C alleleline sahip olanlar (CC+CT) polimorfizm olan, TT genotipine sahip olanlar ise polimorfizm olmayanlar olarak gruplandırılmıştır.

Çizelge 3.5. Bireylerin FTO ve MC4R gen polimorfizmlerinin dağılımı

	S	%
FTO		
Polimorfizm olmayan (TT)	13	27,1
Polimorfizm olan (AA+AT)	35	72,9
MC4R		
Polimorfizm olmayan (TT)	15	31,2
Polimorfizm olan (CC+CT)	33	68,8

*n sayısı üzerinden % alınmıştır.

DNA polimorfizm çalışmalarında SNP mutasyonlarının genotiplenmesi için hidroliz probe(Taqman) tabanlı real time PCR kullanılmıştır. Real time PCR yöntemi için çoğaltılmak istenen DNA dizine komplementer primer dizileri ve spesifik floresan boya işaretli problemler oligonükleotidleri kullanılmaktadır. Genotiplendirme için kullanılan prob dizilerinin 5' ucunda floresan boya (FAM/HEX) ve 3' ucunda quenceher olarak adlandırılan floresan boyanın ışıması absorbe eden bir kimyasal mevcuttur. Taq polimeraz enziminin 3'-5' ekzonükleaz aktivitesi sayesinde fragment uzaması sırasında probe 5' ucundan kırılarak quencherden uzaklaşır ve ışımaya gerçekleşir. Her bir döngüde ürün logaritmik olarak ampikonların miktarı arttıkça floresanın da ona bağlı olarak artmaya ışımaya şiddeti artmaktadır. Problemler normal allele bağlandığı zaman Fam floresanının, mutant Allele bağlandığında Hex floresanının ışımasında artma sağlayacaktır. Her iki prob ışımaya gerçekleşirse, iki allel bulunduğunu anlaşılmaktadır.

Genetik analiz sonucunda bireylerde saptanan allellerin sıklıkları Hardy-Weinberg dengesine göre ($p + q = 1$) değerlendirilmiş ve genotip sıklıkları Hardy-Weinberg dengesine göre beklenen sıklıklar ile karşılaştırılmıştır.

$$\text{Hardy-Weinberg eşitliği (1908)} = p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

(3.1)

FTO Geni (rs9939609) için genotip sıklıkları;

p^2 = Dominant Homozigot genotip sıklığı (TT)

q^2 = Homozigot genotip sıklığı (AA)

$2pq$ = Heterozigot genotip sıklığı (AT)

3.7. Beslenme Tedavisi

PKOS’lu kilolu/obez hastalarda zayıflama diyeti androjenik profilin ve semptomların iyileştirilmesinde önemlidir. Bu çalışmada PKOS’lu kilolu/obez hastalar için, enerjisi toplam gereksinimden 500-1000 kkal eksiltilmiş olan, “TÜBER 2015 yaşa göre besin tüketim önerileri” dikkate alınarak hazırlanmış, doymuş yağ miktarının enerjiye katkısı <%10 olan kişiye özgü zayıflama diyetleri planlanmıştır.

3.7.1. Bazal metabolizma hızının hesaplanması

Hastaların bazal metabolizma hızının belirlenmesi için Mifflin denklemi kullanılmıştır [338]. Kadınlar için Mifflin denklemi;

$$\text{“BMH}=(10 \times \text{olduğu ağırlık (kg)} + 6.25 \times \text{boy (cm)} - 5 \times \text{yaş (y)} - 161)\text{”}$$

(3.2)

3.7.2. Fiziksel aktivite düzeyinin saptanması

Fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesinde TÜBER’de yer alan “Fiziksel aktivite düzeyi (PAL) ve yaşam biçimi sınıflaması” tablosu kullanılmıştır [313].

3.7.3. Toplam enerji gereksinimi ve diyet enerjisinin belirlenmesi

Mifflin denkleminde elde edilen BMH değeri fiziksel aktivite katsayısı ile çarpıldıktan sonra hesaplanan günlük enerji gereksiniminden 500-1000 kkal azaltılarak diyet enerjisi belirlenmiştir. Hesaplanan diyet enerjisinin BMH değerinden daha az olmamasına dikkat edilmiştir. Diyet enerjisi hesaplanan BMH kadar veya BMH’nın 0-100 kkal kadar üzerinde belirlenmiştir.

Çizelge 3.6. Hastaların enerji gereksinimi, zayıflama diyeti enerji içeriği ve negatif enerji dengesi

	$\bar{x} \pm SS$	$M \pm IQR$	Min-Max
BMH (kkal/gün)	1464 $\pm$ 185	1464 $\pm$ 245	1120-2003
Toplam enerji gereksinimi (kkal/gün)	2096 $\pm$ 253	2063 $\pm$ 375	1631-2804
Zayıflama Diyeti enerji içeriği (kkal/gün)	1513 $\pm$ 183	1500 $\pm$ 200	1200-2000
Negatif enerji dengesi (kkal/gün)	583 $\pm$ 183	568 $\pm$ 121	419-817

3.7.4. Zayıflama diyeti besin ve besin öğeleri kompozisyonu

Hastalara TÜBER sağlıklı beslenme önerileri göz önünde bulundurularak diyet enerjisinin %15-20'si proteinden, %25-30'u yağdan (<%10 doymuş yağ), %50-55'i karbonhidratlardan gelecek şekilde, 3 ana ve 3 ara olmak üzere günlük toplam 6 öğünden oluşan bireye özgü diyet planı hazırlanmıştır. Ayrıca trans yağ asidi alımının enerjinin %1'inden az olması önerilmektedir. Toplam yağdan gelen enerjinin %10'u (tercih %7-8) doymuş yağlardan (hayvansal besinlerde bulunan yağ, tereyağı, içyağı, kuyruk yağı), %12-15'i tekli doymamış yağlardan (zeytinyağı, fındık yağı, kolza- kanola yağı) ve %7-10'u ise çoklu doymamış yağlardan (n-6 yağ asidi içeren mısırözü, soya, ayçiçeği ve pamuk yağı ve n-3 yağ asidi içeren balık, balık yağı, ceviz, keten tohumu) gelecek şekilde önerilerde bulunulmuştur.

Planlanan diyet içerisinde hastaların özellikle salata tüketimlerinin artırılması ve doymuş yağ tüketimlerinin azaltılması önerilerinde bulunulmuştur. Ayrıca tüketilmemesi ya da tüketimine dikkat edilmesi gereken besinler aşağıdaki liste yardımıyla anlatılmıştır. Bireylerin posa tüketimini arttırmak için tam tahıl, meyve, sebze ve kurubaklagillere enerji ve besin ögesi gereksinimlerine uygun olmak kaydıyla daha fazla yer vermeleri önerilmiştir.

Tüketilmemesi ya da tüketimine dikkat edilmesi gereken besinler:

- Şeker ve şekerli tatlılar (bal, reçel, pekmez, marmelat, şurup)
- Şekerli bisküviler, pasta, kurabiye, kek, çikolata
- Alkollü içecekler, meşrubatlar (kola, gazoz, hazır meyve suları vb.).
- Yağda kızartmalar, kavurmalar (et, sebze, hamur işi) yağlı sos eklenmiş yiyecekler
- Sakatatlar (Karaciğer, beyin, böbrek, dil, dalak, yürek vb.)
- Bütün yağlı yiyecekler (Yağlı etler, kaymak, krema, tahin, yağlı soslar)
- İçeriği bilinmeyen hazır gıdalar

- Kuyruk yağı, iç yağı, tereyağı, margarin
- Çok tuzlu besinler (turşu, salamura, konserve)

Hastaların belirli bir besin ya da besin grubunu tüketmek istememe ya da bir besine karşı allerjilerinin olması durumunda veya öğün sayılarının günlük çalışma saatlerine uymadığı durumlarda gerekli değişiklikler yapılmıştır. Planlanan diyet 8 hafta süreyle uygulanmıştır.

3.8. Verilerin İstatistiksel Analizi ve Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Tanımlayıcı değişkenlerin değerleri sayı (n), yüzde (%), aritmetik ortalama ($\bar{x}$), standart sapma (SS), medyan (ortanca) ve IQR (Çeyrekler arası genişlik) şeklinde ifade edilmiştir. Çalışmada nitel değişkenler için sıklık (n) ve sıklık yüzdeleri (%) hesaplanmıştır. Nicel değişkenler için aritmetik ortalama ($\bar{x}$), standart sapma (SS), IQR ve medyan (ortanca) değerleri hesaplanmıştır.

Bu çalışmada iki nitel değişkenin birbirleriyle olan ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre “Pearson χ^2 -çapraz tabloları” kullanılmıştır.

Bu çalışmada nicel değişkenler değerlendirilirken normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Nicel değişkenler değerlendirilirken kullanılan istatistiksel analiz yöntemleri Çizelge 3.7’de gösterilmiştir. Ayrıca genotip ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesinde; İkili (Binary) lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çizelge 3.7. Nicel değişkenler için kullanılan istatistiksel analiz yöntemleri

Tedavi öncesi ve sonrası ölçüm değerlerinin karşılaştırılması (Bağımlı değişkenler)	
Parametrik değişkenler	“Paired Sample-t” test
Non-parametrik değişkenler	“Wilcoxon” test
FTO gen varyantlarına ait değerlerin karşılaştırılması (2 grup)* (Bağımsız değişkenler)	
Parametrik değişkenler	“Independent Sample t-test”
Non-parametrik değişkenler	“Mann Whitney U”
MC4R gen varyantlarına ait ölçüm değerlerin karşılaştırılması (2 grup)* (Bağımsız değişkenler)	
Parametrik değişkenler	“Independent Sample t-test”
Non-parametrik değişkenler	“Mann Whitney U”

3.9. Araştırma Sırasında Karşılaşılan Güçlükler

Çalışmaya Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran hastalar alınmıştır. Ancak, poliklinikte çalışan doktorların yoğun çalışmaları ve poliklinik doktorlarının rotasyonu nedeniyle belli sürelerde doktor değişimi olduğundan hasta yönlendirmelerinde zorluklar oluşmuştur. Görüşme yapılan hastaların bazıları planlanacak olan tıbbi beslenme tedavisini uygulamak istemediklerinden dolayı başlangıçta çalışmaya dahil edilememiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar diyet müdahalesi sonrası 8 hafta takip edilmiş ve ara kontrollerle tedaviye uyumları kontrol edilmiştir. Bu aşamada hastalarla zaman zaman iletişim problemleri yaşanmıştır.

3.10. Araştırmanın Sınırlılıkları

Hastaların gen polimorfizmine göre “olağan/alışılmış (geneli yansıtan) besin ve besin ögesi tüketimi” (usual intake) farklılıkları “3 günlük besin günlüğü” verileri esas alınarak hesaplanmıştır. Bu verilerin ilk sınırlayıcı özelliği ardışık günlerde kaydedilmiş olmasıdır. Bunun yerine rastgele ve hafta sonlarını içerecek biçimde kayıt tutulması “olağan besin-besin ögesi tüketiminin” daha doğru tahmin edilmesini sağlayacaktır. Besin günlüğü/besin kaydı yönteminin diğer olumsuz özelliği katılımcıların günler ilerledikçe yiyecek sayısını azaltma, kayıt sürecini basitleştirme eğilimidir. Bu nedenle bu yöntemde besin alımının önemli ölçüde eksik raporlanması riski mevcuttur [339]. Nitekim bu çalışmanın başlangıcında enerji dengesinde olması beklenen hastaların %70 inde besin günlüğünden

saptanan 3 günlük ortalama enerjinin bazal enerji harcamalarının altında kaldığı görülmüştür. Besin tüketim verilerinin günler arası farklılıkları değerlendirilmemiştir

Diğer bir sınırlılık, müdahale sonrası diyetle uyumu kanıtlamak için 24 saatlik diyeti hatırlatma yöntemiyle sadece bir kez ve sadece bir günlük kayıt yapılmış olmasıdır. 8 haftalık süreçte bu yöntemin belli aralıklarla ve her defasında ardışık olmayan günlerde en az 2 kez tekrarlanması verilerin güvenilirliğini arttıracaktır [339]. Bu araştırmada besin tüketim sıklığı bilgisi alınmadığından hastaların genel beslenme alışkanlıklarının yorumlanmasında güçlükler oluşmuştur. Ayrıca bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu alınmamıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışma Aydın ili merkezinde Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran gönüllü 48 kadın üzerinde yürütülmüştür.

4.1. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

Çalışmaya katılan PKOS'lu hastalar 18-45 yaş aralığında olup, yaş ortalamaları $30,4 \pm 9,66$ yıldır. Araştırmaya katılan hastaların sosyodemografik özellikleri Çizelge 4.1'de verilmiştir. Hastaların %39,6'sının yaş aralığı 18-24, %22,9'unun 25-30, %6,2'sinin 31-35, %14,6'sının 36-40, %16,7'sinin 41-45 yıldır. Çalışmaya katılan hastaların yarısından fazlası lise mezunudur (%52,1). İlkokul mezunu ve ortaokul mezunu olan birer kişi bulunmaktadır. Hastaların %58,3'ü çalışmamaktadır. Ayrıca %54,2'si bekar ve %89,6'sı kentte yaşamaktadır.

Çizelge 4.1. Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı

Özellikler	S	%
Yaş (yıl)*		
18-24	19	39,6
25-30	11	22,9
31-35	3	6,2
36-40	7	14,6
41-45	8	16,7
Eğitim durumu		
İlkokul	1	2,1
Ortaokul	1	2,1
Lise	25	52,1
Üniversite	21	43,7
Çalışma durumu		
Çalışıyor	20	41,7
Çalışmıyor	28	58,3
Medeni durum		
Evli	19	39,6
Bekar	26	54,2
Boşanmış	3	6,2
Yaşadığı yer		
Kent (il merkezi)	43	89,6
Kır (köy veya ilçe merkezi)	5	10,4

*Yaş ortalaması $30,4 \pm 9,66$ yıldır.

Hastaların sağlık durumları ile ilgili bilgileri Çizelge 4.2’de verilmiştir. Hastaların %31,2’si ailesinde PKOS öyküsü bulunduğunu, ailede PKOS öyküsü bulunan katılımcıların %46,2’si kardeşlerinde de PKOS görüldüğünü bildirmiştir. Hastaların %33,3’ünün çocuğu bulunmaktadır. İlk menarş yaşı ortalama $12,5 \pm 0,89$ yıl olup, hastaların %77,1’inde adet düzensizliği ve %14,6’sında depresyon görülmektedir. Hastaların %25,0’inde kronik hastalık bulunmakta, %20,8’i düzenli ilaç kullanmaktadır. Ayrıca hastaların %10,4’ü son 6 ayda vitamin/mineral desteği almıştır. Hastaların hiçbirisi prebiyotik/probiyotik kullanmamaktadır.

Çizelge 4.2. Hastaların sağlık bilgilerine göre dağılımı

Genel bilgiler	S	%
Ailede PKOS varlığı		
Var	15	31,2
Yok	33	68,8
Ailede PKOS’lu birey		
Anne	4	26,7
Teyze	2	13,3
Kardeş	7	46,7
Hala	2	13,3
Çocuk varlığı		
Var*	16	33,3
Yok	32	66,7
İlk menarş yaşı (yıl, $\bar{x}\pm SS$)	12,5 $\pm$ 0,89	
PKOS belirtilerine sahip olma durumu**		
Tüylenme	24	50,0
Adet düzensizliği	37	77,1
Şişmanlık	25	52,1
Akne-sivilce	14	29,2
Saç dökülmesi	26	54,2
Yorgunluk	10	20,8
Depresyon	7	14,6
Kronik hastalık hikayesi		
Var	11	22,9
Depresyon	4	36,3
Hipertansiyon	2	18,2
Romatizma	1	9,1
Hemoroid	1	9,1
Astım	1	9,1
Reflü	2	18,2
Yok	36	75,0
Doktor tarafından verilen, düzenli ilaç kullanma durumu		
Kullanıyor	10	20,8
Kullanmıyor	38	79,2
Son 6 ayda vitamin/mineral desteği alma durumu		
Kullanıyor	5	10,4
Kullanmıyor	43	89,6

*Ortalama çocuk sayısı $2,0 \pm 1,00$ ’dir.

**Birden fazla cevap olduğu için n sayısı üzerinden % alınmıştır

Hastaların sigara ve alkol kullanma durumları Çizelge 4.3'te verilmiştir. Hastaların %16,7'si sigara kullanmakta, %12,5'i alkol tüketmektedir. Sigara kullanım miktarı günlük ortalama $15,5 \pm 4,41$ adet olup, kullanım süresi $6,0 \pm 6,23$ yıldır.

Çizelge 4.3. Hastaların sigara kullanma ve alkol tüketme durumlarına göre dağılımı

Sigara / Alkol	S	%
Sigara		
Kullanan	8	16,6
Süre (yıl, $\bar{x} \pm SS$)	$6,0 \pm 6,23$	
Miktar (adet/gün, $\bar{x} \pm SS$)	$15,5 \pm 4,41$	
Kullanmayan	37	77,1
Bırakan	3	6,3
Alkol		
Kullanan	6	12,5
Kullanmayan	42	87,5

Hastaların daha önce diyet yapma durumları ve diyet önerisi aldıkları kaynakların dağılımı Çizelge 4.4'te verilmiştir. Hastaların %58,3'ü daha önce diyet yapmış, diyet yapan hastaların %71,4'ü diyet önerisini diyetisyenden almıştır.

Çizelge 4.4. Hastaların diyet yapma hikayesi ve diyet önerisi aldıkları kaynaklar

	S	%
Diyet yapma hikayesi		
Yapanlar	28	58,3
Yapmayanlar	20	41,7
Diyet önerisi alınan kaynak (n=28)		
Diyetisyen	20	71,4
Arkadaş	1	3,6
Medya (gazete, dergi, televizyon)	4	14,3
Kendim geliştirdim	3	10,7

Hastaların beslenme alışkanlıklarına ilişkin bilgilerin dağılımı Çizelge 4.5'te verilmiştir. Hastaların %64,6'sı 3 ana öğün, %22,9'u 3 ara öğün tüketmektedir. Hastaların %43,8'i ana öğünü atlamakta, ana öğün atlayan hastaların %22,9'u öğle öğününü atlamaktadır. Ara öğün tüketim durumuna bakıldığında hastaların %40'ının ara öğün tükettikleri, en fazla tüketilen ara öğünün ise gece (%68,8) olduğu görülmüştür. Ek olarak hastaların %39,6'sı yemekleri hızlı tükettiklerini ve %60,4'ü yemekleri normal sıcaklıkta tükettiklerini bildirmişlerdir.

Çizelge 4.5. Hastaların beslenme alışkanlıklarına göre dağılımı

	S	%
Ana öğün sayısı*		
1	2	4,2
2	15	31,2
3	31	64,6
Ara öğün sayısı*		
0	8	16,7
1	13	27,1
2	16	33,3
3	11	22,9
Ana öğün atlama durumu		
Atlayan	21	43,8
Atlamayan	27	56,2
Atlanan öğün**		
Sabah	9	18,8
Öğle	11	22,9
Akşam	13	6,3
Ara öğün tüketim durumu		
Tüketen	40	83,3
Tüketmeyen	8	16,7
Tüketilen ara öğün **		
Kuşluk	15	31,3
İkindi	28	58,3
Gece	33	68,8
Yemek yeme hızı		
Yavaş	11	22,9
Normal	18	37,5
Hızlı	19	39,6
Yemeklerin tüketilme sıcaklıkları		
Çok sıcak veya çok soğuk tüketme	19	39,6
Normal sıcaklıkta tüketme	29	60,4

*Ana ve ara öğün tüketim sayıları ($\bar{x} \pm SS$): $2,6 \pm 0,57$ ve $1,6 \pm 1,02$ 'dir.

**Birden fazla cevap olduğu için n sayısı üzerinden % alınmıştır.

Hastaların son bir ayda ev dışında yenen öğün ve günlük su tüketimi ortalama ve standart sapma değerleri ile medyan değerleri Çizelge 4.6'da verilmiştir. Hastaların sabah öğününü ortalama $3,4 \pm 4,13$, öğle yemeğini ortalama $10,8 \pm 7,90$, akşam yemeğini ortalama $1,8 \pm 2,64$ kez dışarıda tükettikleri saptanmıştır. Ayrıca ortalama günlük su tüketimi $1568,8 \pm 702,32$ ml olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.6. Hastaların son bir ayda ev dışında tükettikleri öğün sayısı ve günlük su tüketim miktarları

	$\bar{x} \pm SS$	$M \pm IQR$
Ev dışında yemek yeme sayıları		
Sabah	3,4 $\pm$ 4,13	2,0 $\pm$ 5,75
Öğle	10,8 $\pm$ 7,90	10,0 $\pm$ 19,50
Akşam	1,8 $\pm$ 2,64	0,0 $\pm$ 4,00
Su tüketimi (ml)	1568,8 $\pm$ 702,32	1500,0 $\pm$ 1000,00

M $\pm$ IQR: Medyan $\pm$ Çeyrekler arası genişlik

Hastaların ev dışında tercih ettikleri yemek ve içecek türlerinin dağılımı Çizelge 4.7’de gösterilmiştir. Hastaların sabah öğününde %84’ünün poğaça, simit vb., öğle öğününde %69,4’ünün tabldot sulu yemek, ev yemekleri, akşam öğününde ise %47,4’ünün ızgara çeşitleri, döner, kebab tercih ettikleri görülmüştür. Yemeğin yanında tüketilen içecek sorgulandığında hastaların %50’si ayran tükettiklerini bildirmişlerdir.

Çizelge 4.7. Hastaların ev dışında tercih ettikleri yiyecek ve içeceklere göre dağılımı

	S	%
Sabah öğününde tercih edilen besin (n=25)		
Peynir, zeytin, yumurta vb.	4	16,0
Poğaça, simit vb.	21	84,0
Öğle öğününde tercih edilen yemek (n=36)		
Tabldot sulu yemek, ev yemekleri	25	69,4
Izgara çeşitleri, döner, kebab	6	16,7
Hamburger, pizza vb.	1	2,8
Tost, gözleme, sandviç vb.	4	11,1
Akşam öğününde tercih edilen yemek (n=19)		
Tabldot sulu yemek, ev yemekleri	2	10,5
Izgara çeşitleri, döner, kebab	9	47,4
Hamburger, pizza vb.	7	36,8
Tost, gözleme, sandviç vb.	1	5,3
Yemeğin yanında tüketilen içecek (n=40)		
Ayran	20	50,0
Kolalı içecekler	7	17,5
Çay/bitki çayı	2	5,0
Doğal maden suyu	1	2,5
Su	10	25,0

Hastaların fiziksel aktivite için harcadıkları gün ve süreye ilişkin bilgileri Çizelge 4.8’de gösterilmiştir. Orta şiddetli aktivite yapan hastaların aktivite yaptıkları gün sayısı haftada ortalama $0,4 \pm 0,92$ gün/hf, aktivite için harcanan süre ortalama $18,0 \pm 42,10$ dk/hf’dir. Yürüyüş yapılan gün sayısı ortalama $4,2 \pm 1,48$ gün/hf, yürüyüş için harcanan süre ortalama $156,3 \pm 68,06$ dk/hf’dir. Hastaların 1 haftada oturarak geçirdikleri süre ortalama $592,5 \pm 81,75$ dk/hf’dir.

Çizelge 4.8. Hastaların fiziksel aktivitelere ayırdıkları süre

	$\bar{x} \pm SS$	$M \pm IQR$
Orta şiddetli fiziksel aktivite		
Aktivite yapılan gün sayısı (gün/hafta)	$0,4 \pm 0,92$	0 ± 0
Aktivite için harcanan süre (dk/hafta)	$18,0 \pm 42,10$	0 ± 0
Yürüyüş		
Yürüyüş yapılan gün sayısı (gün/hafta)	$4,2 \pm 1,48$	5 ± 2
Yürüyüş için harcanan süre (dk/hafta)	$156,3 \pm 68,06$	$150,0 \pm 102,5$
Oturularak geçen süre (dk/gün)	$592,5 \pm 81,75$	$600,0 \pm 45,00$

$M \pm IQR$: Medyan $\pm$ Çeyrekler arası genişlik

Hastaların fiziksel aktiviteye durumlarının kesim noktalarına göre dağılımı Çizelge 4.9’da gösterilmiştir. Çalışmada yüksek şiddetli aktivite yapan hasta bulunmamaktadır. Yürüme ve orta şiddetli aktiviteler incelendiğinde hastaların %12,5’inin haftada 300 dakika ve daha fazla sürede aktivite yaptıkları görülmüştür. MET skorlarına göre dağılıma bakıldığında haftalık 3000 MET-dk skoruna sahip olan hasta bulunmadığı, çalışma katılımcılarının %66,7’sinin haftalık 600 MET-dk’dan daha düşük skor a sahip oldukları bulunmuştur.

Çizelge 4.9. Hastaların fiziksel aktivite düzeylerine ve fiziksel aktivite önerilerini karşılama durumlarına göre dağılımı

Sınıflandırma		Kesim noktaları	Sayı	%
IPAQ-kısa form fiziksel aktivite düzeyi	Düşük	<600 MET-dk/hafta	32	66,7
	Orta	$600-3000$ MET-dk/hafta	16	33,3
	Yüksek	>3000 MET-dk/hafta	-	-
Fiziksel aktivite şiddetine* göre sağlık yararı için önerilen aktivite süreleri	-	≥ 10 ve <150 dak/hafta	20	41,7
	Önemli sağlık yararı	≥ 150 ve <300 dak/hafta	22	45,8
	Ek sağlık yararı	≥ 300 dak/hafta	6	12,5

*tempolu yürüme ve orta şiddetli (MET;3.0-6.0) aktiviteler için

Hastaların antropometrik ölçümlerinin risk gruplarına göre dağılımı Çizelge 4.10'da verilmiştir. Hastaların antropometrik ölçümlerinin risk gruplarına göre dağılımına bakıldığında BKİ'ye göre %68,8'inin kilolu, %31,2'sinin şişman(oz); bel çevresine göre %35,4'ünün yüksek riskli, %50'sinin riskli grupta; boyun çevresine göre %37,5'inin riskli grupta; bel/kalça oranına göre %56,2'sinin riskli grupta; bel/boy oranına göre %25,0'ının çok yüksek riskli, %50,0'ının yüksek riskli grupta yer aldığı bulunmuştur.

Çizelge 4.10. Hastaların antropometrik ölçümlerine göre risk gruplarına dağılımı

Antropometrik ölçümler	S	%
BKİ		
Kilolu (25-29.9 kg/m ²)	33	68,8
Şişman (Obez) (≥30 kg/m ²)	15	31,2
Bel çevresi		
Normal (<80 cm)	7	14,6
Risk (80-88 cm)	24	50,0
Yüksek risk (≥88 cm)	17	35,4
Boyun çevresi		
Normal (≤34 cm)	30	62,5
Yüksek risk (>34 cm)	18	37,5
Bel/kalça		
Normal (≤0,85)	21	43,8
Risk (>0,85)	27	56,2
Bel/boy		
Risk yok (<0,5)	12	25,0
Yüksek sağlık riski (0,5-0,6)	24	50,0
Çok yüksek sağlık riski (≥0,6)	12	25,0

4.2. Hastaların FTO ve MC4R Gen Polimorfizmlerine Göre Tanımlayıcı Özellikleri

Hastaların FTO ve MC4R gen polimorfizmlerine göre ana öğün atlama ve ara öğün tüketme durumları Çizelge 4.11'de gösterilmiştir. Ana öğün atlayan hastaların FTO genotiplerine göre %40'ı polimorfizm olan grupta (AA+AT), MC4R genotiplerine göre %48,5'i polimorfizm olan grupta (CC+CT) yer almaktadır. Ara öğün tüketimlerine bakıldığında FTO ve MC4R gen polimorfizmi bulunmayan hastaların hepsinin de ara öğün tükettikleri bulunmuştur. En fazla tüketilen ara öğünlere bakıldığında hastaların FTO genotiplerine göre polimorfizm olan grupta %42,2'sinin, polimorfizm olmayan grupta %46,2'sinin gece öğünü tükettiği; MC4R genotiplerine göre polimorfizm olan grupta %40,4'ünün ikindi, polimorfizm olmayan grupta %51,7'sinin gece öğünü tükettiği görülmektedir. Polimorfizm

olan ve olmayan hastalarda ana ve ara öğün tüketim sayıları, ana öğün atlama ve ara öğün tüketme durumları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.11. Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre ana ve ara öğün tüketim sayıları ve öğün atlama/tüketme durumlarının dağılımı

	FTO		P	MC4R		P
	Polimorfizm olan	Polimorfizm olmayan		Polimorfizm olan	Polimorfizm olmayan	
	(AA+AT)	(TT)		(CC+CT)	(TT)	
	S (%)	S (%)		S (%)	S (%)	
Ana öğün sayısı						
1 öğün	-	2 (15,4)	0,127	-	2 (13,3)	0,151
2 öğün	11 (31,4)	4 (30,8)		12 (36,4)	3 (20,0)	
3 öğün	24 (68,6)	7 (53,8)		21 (63,6)	10 (66,7)	
Toplam	35 (100,0)	13 (100,0)		33 (100,0)	15 (100,0)	
Ara öğün sayısı						
Hiç	8 (22,9)	-	0,451	8 (24,2)	-	0,358
1 öğün	9 (25,7)	4 (30,8)		8 (24,2)	5 (33,3)	
2 öğün	11 (31,4)	5 (38,4)		10 (30,4)	6 (40,0)	
3 öğün	7 (20,0)	4 (30,8)		7 (21,2)	4 (26,7)	
Toplam	35 (100,0)	13 (100,0)		33 (100,0)	15 (100,0)	
Ana öğün atlama durumu						
Atlayan	14 (40,0)	7 (33,3)	0,595	16 (48,5)	5 (23,8)	0,505
Atlamayan	21 (60,0)	6 (22,2)		17 (51,5)	10 (37,0)	
Toplam	35 (100,0)	13 (100,0)		33 (100,0)	15 (100,0)	
Ara öğün tüketim durumu						
Evet	27 (77,1)	13 (100,0)	0,228	25 (75,8)	15 (100,0)	0,432
Hayır	8 (22,9)	0 (0,0)		8 (24,2)	0 (0,0)	
Toplam	35 (100,0)	13 (100,0)		33 (100,0)	15 (100,0)	
En çok atlanan ana öğün*						
Sabah	5 (35,7)	4 (44,5)	0,425	6 (37,5)	3 (42,8)	0,262
Öğle	8 (57,1)	3 (33,3)		9 (56,3)	2 (28,6)	
Akşam	1 (7,2)	2 (22,2)		1 (6,2)	2 (28,6)	
Toplam	14 (100,0)	9 (100,0)		16 (100,0)	7 (100,0)	
Tüketilen ara öğün *						
Kuşluk	10 (20,0)	5 (19,2)	0,354	10 (21,3)	5 (17,2)	0,052
İkinci	19 (38,8)	9 (34,6)		19 (40,4)	9 (31,1)	
Gece	21 (42,2)	12 (46,2)		18 (38,3)	15 (51,7)	
Toplam	50 (100,0)	26 (100,0)		47 (100,0)	29 (100,0)	

İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde χ^2 -çapraz tabloları kullanılmıştır. *Birden fazla cevap alınmıştır.

Hastaların IPAQ skorlarına ilişkin bilgileri Çizelge 4.12’de verilmiştir. Hastaların ortalama MET değeri yürümede $495,0 \pm 338,25$ olarak bulunmuş, toplam MET skoru değeri $495,0 \pm 449,63$ dk/hf olarak bulunmuştur. Hastaların FTO ve MC4R geni polimorfizm varlığına göre MET skoru ortalama değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.12. Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre IPAQ skoru değerleri

	Toplam	FTO		P	MC4R		P
	M±IQR	Polimorfizm olan (AA+AT)	Polimorfizm olmayan (TT)		Polimorfizm olan (CC+CT)	Polimorfizm olmayan (TT)	
		M±IQR	M±IQR		M±IQR	M±IQR	
Orta şiddetli (MET-dk/hf)	-	-	-	-	0,0±120,00	-	0,040
Yürüme (MET-dk/hf)	495,0±338,25	445,5±264,00	594,0±330,00	0,298	495,0±363,00	495,0±264,00	0,884
Toplam (MET-dk/hf)	495,0±449,63	495,0±462,00	594,0±460,50	0,608	495,0±543,00	495,0±264,00	0,325

M±IQR: Medyan±Çeyrekler arası genişlik

Normal dağılıma sahip olmayan 2 bağımsız grubun analizinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre diyet müdahalesi öncesi diyetle günlük enerji ve besin ögesi alım miktarları Çizelge 4.13'te gösterilmiştir. MC4R geni polimorfizm olan ve olmayan grup arasında TDYA (%) miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Bunun dışındaki enerji ve besin ögeleri alım miktarları bakımından FTO ve MC4R gen polimorfizmi olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.13. Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre diyet müdahalesi öncesi diyetle günlük enerji ve besin ögesi alım miktarları

Enerji ve besin öğeleri	FTO					MC4R						
	Polimorfizm olan (AA+AT)		Polimorfizm olmayan (TT)		p	Polimorfizm olan (CC+CT)		Polimorfizm olmayan (TT)			Toplam	
	$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR		$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	p	$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR
Enerji (kcal)	1323 $\pm$ 235	1329 $\pm$ 311	1301 $\pm$ 252	1298 $\pm$ 477	0,781	1310 $\pm$ 254	1312 $\pm$ 381	1331 $\pm$ 203	1427 $\pm$ 377	0,777	1317 $\pm$ 237	1321 $\pm$ 36
Karbonhidrat (g)	143,8 $\pm$ 24,21	148,6 $\pm$ 39,58	138,7 $\pm$ 37,70	152,2 $\pm$ 50,11	0,587	139,4 $\pm$ 29,00	148,1 $\pm$ 41,17	148,9 $\pm$ 25,90	152,2 $\pm$ 32,88	0,283	142,4 $\pm$ 28,14	148,7 $\pm$ 39,04
Karbonhidrat (%)	44,9 $\pm$ 5,54	45,0 $\pm$ 6,00	43,5 $\pm$ 7,39	44,0 $\pm$ 5,00	0,753*	43,9 $\pm$ 6,34	45,0 $\pm$ 7,00	45,9 $\pm$ 5,26	45,0 $\pm$ 5,00	0,348*	44,5 $\pm$ 6,04	45,0 $\pm$ 6,00
Diyet posası (g)	17,4 $\pm$ 3,67	17,4 $\pm$ 5,37	17,0 $\pm$ 5,18	15,7 $\pm$ 7,75	0,801	17,0 $\pm$ 3,75	16,5 $\pm$ 4,56	17,9 $\pm$ 4,80	22,9 $\pm$ 6,52	0,434	17,3 $\pm$ 4,07	16,5 $\pm$ 5,54
Protein (g)	53,1 $\pm$ 12,59	52,7 $\pm$ 15,66	50,7 $\pm$ 11,71	49,4 $\pm$ 20,41	0,545	52,7 $\pm$ 12,93	51,5 $\pm$ 16,35	51,9 $\pm$ 11,15	51,4 $\pm$ 19,11	0,821	52,5 $\pm$ 12,29	51,4 $\pm$ 16,93
Protein (%)	16,4 $\pm$ 2,96	17,0 $\pm$ 3,00	15,9 $\pm$ 2,75	16,0 $\pm$ 4,00	0,356*	16,5 $\pm$ 3,01	17,0 $\pm$ 3,00	15,9 $\pm$ 2,66	15,0 $\pm$ 5,00	0,329*	16,3 $\pm$ 2,89	16,0 $\pm$ 3,00
Protein (g/kg)	0,7 $\pm$ 0,22	0,7 $\pm$ 0,33	0,7 $\pm$ 0,14	0,7 $\pm$ 0,20	0,561	0,7 $\pm$ 0,20	0,7 $\pm$ 0,30	0,7 $\pm$ 0,20	0,7 $\pm$ 0,30	0,430	0,7 $\pm$ 0,19	0,7 $\pm$ 0,29
Yağ (g)	57,7 $\pm$ 14,86	56,3 $\pm$ 18,5	58,7 $\pm$ 11,49	61,3 $\pm$ 19,52	0,828	58,4 $\pm$ 14,87	56,3 $\pm$ 17,77	56,9 $\pm$ 11,98	61,6 $\pm$ 21,84	0,743	57,9 $\pm$ 13,92	57,7 $\pm$ 18,4
Yağ (%)	38,6 $\pm$ 4,57	38,0 $\pm$ 5,00	40,6 $\pm$ 5,68	41,0 $\pm$ 8,00	0,369*	39,6 $\pm$ 5,07	39,0 $\pm$ 5,00	38,1 $\pm$ 4,56	38,0 $\pm$ 7,00	0,320	39,1 $\pm$ 4,92	38,5 $\pm$ 5,00
DYA (%)	12,2 $\pm$ 2,46	12,8 $\pm$ 4,09	13,5 $\pm$ 2,68	12,8 $\pm$ 3,14	0,324*	12,8 $\pm$ 2,56	13,2 $\pm$ 3,79	11,9 $\pm$ 2,55	12,3 $\pm$ 3,20	0,276	12,6 $\pm$ 2,56	12,8 $\pm$ 3,46
TDYA (%)	13,8 $\pm$ 2,11	13,9 $\pm$ 2,27	14,8 $\pm$ 4,15	13,1 $\pm$ 3,67	0,991*	14,6 $\pm$ 3,06	14,3 $\pm$ 2,29	13,1 $\pm$ 1,79	13,0 $\pm$ 1,80	0,042*	14,1 $\pm$ 2,80	13,9 $\pm$ 2,79
ÇDYA (%)	10,1 $\pm$ 2,79	10,5 $\pm$ 5,22	9,7 $\pm$ 3,01	8,6 $\pm$ 5,23	0,808*	9,7 $\pm$ 2,95	9,2 $\pm$ 5,25	10,4 $\pm$ 2,55	8,9 $\pm$ 4,77	0,186*	9,9 $\pm$ 2,82	9,1 $\pm$ 4,97
Omega 3 y.a. (mg)	1,2 $\pm$ 0,55	1,1 $\pm$ 0,94	1,1 $\pm$ 0,45	0,9 $\pm$ 0,36	0,501*	1,1 $\pm$ 0,49	1,0 $\pm$ 0,69	1,3 $\pm$ 0,59	1,0 $\pm$ 1,00	0,398*	1,2 $\pm$ 0,52	1,0 $\pm$ 0,68
Omega 6 y.a. (mg)	13,8 $\pm$ 5,25	13,2 $\pm$ 9,75	13,1 $\pm$ 5,03	12,7 $\pm$ 6,75	0,772*	13,3 $\pm$ 5,56	12,4 $\pm$ 10,18	14,1 $\pm$ 4,20	13,9 $\pm$ 9,07	0,624	13,6 $\pm$ 5,15	13 $\pm$ 9,30
Omega 6/omega 3	13,5 $\pm$ 7,49	11,3 $\pm$ 8,44	13,3 $\pm$ 5,09	12,5 $\pm$ 9,23	0,570*	8,6 $\pm$ 5,12	7,2 $\pm$ 5,16	12,9 $\pm$ 5,18	12,3 $\pm$ 10,46	0,850*	13,4 $\pm$ 6,87	11,6 $\pm$ 8,46
A vitamini (µg)	871,9 $\pm$ 1291,63	655,2 $\pm$ 517,07	756,4 $\pm$ 364,90	872,5 $\pm$ 625,45	0,618*	653,7 $\pm$ 285,33	603,0 $\pm$ 455,66	1251,9 $\pm$ 1930,05	872,5 $\pm$ 736,53	0,261*	840,6 $\pm$ 1115,14	685,2 $\pm$ 573,76
E vitamini (mg)	12,8 $\pm$ 3,89	12,2 $\pm$ 6,00	14,6 $\pm$ 3,74	14,5 $\pm$ 5,64	0,763	12,8 $\pm$ 4,13	12,2 $\pm$ 6,00	15,07 $\pm$ 3,47	14,51 $\pm$ 6,23	0,811	12,9 $\pm$ 3,73	12,4 $\pm$ 5
B ₁ vitamini (mg)	0,7 $\pm$ 0,16	0,7 $\pm$ 0,20	0,7 $\pm$ 0,16	0,7 $\pm$ 0,30	0,434	0,7 $\pm$ 0,16	0,7 $\pm$ 0,20	0,69 $\pm$ 0,15	0,7 $\pm$ 0,30	0,505	0,7 $\pm$ 0,16	0,7 $\pm$ 2,20
B ₂ vitamini (mg)	1,1 $\pm$ 0,36	1,0 $\pm$ 0,42	1,1 $\pm$ 0,28	1,1 $\pm$ 0,45	0,871*	1,1 $\pm$ 0,31	1,1 $\pm$ 0,39	1,05 $\pm$ 0,40	0,9 $\pm$ 0,42	0,368*	1,1 $\pm$ 0,34	1,1 $\pm$ 0,41
Niasin (mg)	9,9 $\pm$ 3,26	9,7 $\pm$ 4,87	18,3 $\pm$ 5,25	16,9 $\pm$ 7,94	0,190*	10,0 $\pm$ 3,50	9,4 $\pm$ 4,10	17,8 $\pm$ 5,43	15,8 $\pm$ 9,71	0,308	9,7 $\pm$ 3,45	9,4 $\pm$ 4,43
B ₁₂ vitamini (mg)	3,8 $\pm$ 4,15	3,3 $\pm$ 1,82	3,2 $\pm$ 1,16	3 $\pm$ 1,76	0,862*	3,4 $\pm$ 1,82	3,5 $\pm$ 1,98	4,2 $\pm$ 5,92	3,0 $\pm$ 1,34	0,221*	3,6 $\pm$ 3,59	3,3 $\pm$ 1,78

Çizelge 4.13. (devam) Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre diyet müdahalesi öncesi diyetle günlük enerji ve besin ögesi alım miktarları

Enerji ve besin öğeleri	FTO					MC4R							
	Polimorfizm olan (AA+AT)		Polimorfizm olmayan (TT)			Polimorfizm olan (CC+CT)			Polimorfizm olmayan (TT)			Toplam	
	$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	p	$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	p	$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	
Toplam folat (µg)	242,5±61,62	234,9±96,00	242,4±77,25	251,2±108	0,995	239,0±58,28	234,7±82,00	250,2±80,49	254±142,00	0,586	242,5±65,35	238±95	
B ₆ vitamini (µg)	1,2±0,29	1,1±0,36	1,1±0,31	1,1±0,41	0,614	1,1±0,28	1,1±0,35	1,2±0,33	1,0±0,59	0,793	1,1±0,29	1,1±0,36	
C vitamini (mg)	87,9±41,77	82,0±43,14	121,6±83,50	113,7±104,04	0,223	92,9±46,28	82,0±44,33	106±77,22	91,1±86,17	0,798*	97,0±57,20	86,4±56,86	
Potasyum (mg)	1948,7±499,92	1846,9±454,10	1890,1±451,84	1912,1±677,14	0,713	1947,1±482,49	1863,5±423,21	1901,6±500,64	1885,6±720,25	0,766	1932,9±483,33	1867,7±551,55	
Kalsiyum (mg)	557,5±198,04	538,6±195,74	543,3±161,22	559,6±269,08	0,898*	574,4±195,85	554,8±181,76	508,2±163,60	473,0±304,44	0,261*	553,7±187,21	541,9±210,44	
Magnezyum (mg)	226,8±61,39	224,0±87,80	225,9±59,56	209,1±73,20	0,962	226,4±61,06	218,2±86,20	227±60,59	217,2±89,50	0,974	226,6±60,26	217,7±86,60	
Fosfor (mg)	939,4±239,93	924,7±272,79	925,4±201,96	895,3±328,58	0,853	954,7±240,39	942,6±268,45	894,0±200,13	893,2±331,00	0,395	935,6±228,25	901,5±309,06	
Demir (mg)	9,3±2,47	9,2±3,57	10,0±2,58	9,6±3,77	0,382	9,3±2,60	9,6±3,77	9,8±2,28	9,1±2,64	0,492	9,5±2,49	9,3±3,55	
Çinko (mg)	7,3±2,29	7,1±2,87	7,8±1,63	7,6±2,08	0,551	7,5±2,35	7,4±2,84	7,4±1,59	7,6±2,43	0,902	49,6±3,87	49,0±4,00	

M $\pm$ IQR: Medyan $\pm$ Çeyrekler arası genişlik, DYA: Doymuş yağ asitleri, TDYA: Tekli doymamış yağ asitleri, ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asitleri, y.a.: Yağ asidi

Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t test kullanılmıştır.

*normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında mann whitney u test kullanılmıştır.

Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre diyet müdahalesi öncesi antropometrik ölçümleri Çizelge 4.14'te gösterilmiştir. FTO gen polimorfizmi olan ve olmayan gruplar arasında antropometrik ölçümler bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Aynı şekilde MC4R gen polimorfizmi olan ve olmayan gruplar arasında da antropometrik ölçümler bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre diyet müdahalesi öncesi biyokimyasal bulguları Çizelge 4.15'te gösterilmiştir. MC4R geni polimorfizm olan ve olmayan grup arasında total testosteron değerleri arasında (polimorfizm olan ve olmayan $M\pm IQR$ değerleri sırasıyla $1,3\pm 1,11$ ve $1,9\pm 1,05$) istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Bunun dışındaki biyokimyasal bulguları bakımından FTO ve MC4R gen polimorfizmi olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.14. Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre diyet müdahalesi öncesi antropometrik ölçümleri

Enerji ve besin öğeleri	FTO					MC4R					Toplam	
	Polimorfizm olan (AA+AT)		Polimorfizm olmayan (TT)		P	Polimorfizm olan (CC+CT)		Polimorfizm olmayan (TT)				
	$\tilde{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	$\tilde{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR		$\tilde{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	$\tilde{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	P	$\tilde{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR
Boy uz. (cm)	161,9 $\pm$ 8,63	161,0 $\pm$ 12,00	160,7 $\pm$ 9,29	160,0 $\pm$ 13,00	0,678	163,2 $\pm$ 8,53	165,0 $\pm$ 13,00	158,0 $\pm$ 8,32	160,0 $\pm$ 15,00	0,056	161,6 $\pm$ 8,72	161,0 $\pm$ 11,75
VA (kg)	77,1 $\pm$ 16,51	74,9 $\pm$ 20,50	75,6 $\pm$ 15,55	72 $\pm$ 23,4	0,719*	78,7 $\pm$ 15,83	75,7 $\pm$ 20,10	72,4 $\pm$ 16,4	70 $\pm$ 20,9	0,097*	76,7 $\pm$ 16,10	74,1 $\pm$ 20,95
BÇ (cm)	88,2 $\pm$ 11,97	84,0 $\pm$ 15,40	89,8 $\pm$ 13,10	83 $\pm$ 21,50	0,843*	89,5 $\pm$ 12,32	85,0 $\pm$ 19,50	86,7 $\pm$ 12,02	82,0 $\pm$ 15,00	0,305*	88,6 $\pm$ 12,16	84,0 $\pm$ 14,80
KÇ (cm)	101,6 $\pm$ 7,48	99,0 $\pm$ 9,00	102,6 $\pm$ 8,57	99,0 $\pm$ 15,50	0,991*	102,2 $\pm$ 7,86	99,0 $\pm$ 8,50	101 $\pm$ 7,55	97,0 $\pm$ 9,00	0,371*	101,9 $\pm$ 7,71	99,0 $\pm$ 9,00
BKİ (kg/m²)	29,3 $\pm$ 4,84	27,1 $\pm$ 7,96	29,1 $\pm$ 4,61	27,6 $\pm$ 8,3	0,844*	29,4 $\pm$ 4,58	27,6 $\pm$ 8,26	28,8 $\pm$ 5,19	25,7 $\pm$ 7,71	0,368*	29,2 $\pm$ 4,73	27,6 $\pm$ 8,08
Bel/kalç (cm)	0,87 $\pm$ 0,07	0,86 $\pm$ 0,09	0,9 $\pm$ 0,06	0,9 $\pm$ 0,10	0,790*	0,9 $\pm$ 0,07	0,9 $\pm$ 0,11	0,9 $\pm$ 0,06	0,9 $\pm$ 0,08	0,449*	0,9 $\pm$ 0,06	0,9 $\pm$ 0,09
Bel/Boy (cm)	0,6 $\pm$ 0,07	0,5 $\pm$ 0,08	0,6 $\pm$ 0,08	0,5 $\pm$ 0,17	0,763*	0,6 $\pm$ 0,08	0,5 $\pm$ 0,11	0,6 $\pm$ 0,07	0,5 $\pm$ 0,08	0,999	0,6 $\pm$ 0,07	0,5 $\pm$ 0,10
BO.Ç (cm)	34,3 $\pm$ 2,20	34,0 $\pm$ 2,00	34,2 $\pm$ 1,92	34,0 $\pm$ 2,00	0,934*	34,5 $\pm$ 2,11	34,0 $\pm$ 2,50	33,7 $\pm$ 2,06	33,0 $\pm$ 2,00	0,099*	34,3 $\pm$ 2,11	34,0 $\pm$ 2,00
Vücut yağ (%)	36,8 $\pm$ 7,50	35,7 $\pm$ 14,08	37,0 $\pm$ 7,0	36,3 $\pm$ 8,65	0,931	37,4 $\pm$ 7,08	36,9 $\pm$ 11,90	35,7 $\pm$ 7,88	36 $\pm$ 14,6	0,461	36,9 $\pm$ 7,30	36,2 $\pm$ 10,98
Vücut su (%)	36,3 $\pm$ 6,15	35,1 $\pm$ 8,00	37,4 $\pm$ 7,22	39,4 $\pm$ 12,1	0,607	36,3 $\pm$ 5,72	35,1 $\pm$ 8,45	37,2 $\pm$ 7,87	38,8 $\pm$ 11,00	0,638	36,6 $\pm$ 6,40	35,5 $\pm$ 10,30
YağsızVK(kg)	47,8 $\pm$ 6,40	46,7 $\pm$ 9,50	47,0 $\pm$ 6,95	45,8 $\pm$ 13,5	0,707	48,5 $\pm$ 6,61	47,7 $\pm$ 10,95	45,5 $\pm$ 5,89	45,6 $\pm$ 9,2	0,138	47,5 $\pm$ 6,49	46,6 $\pm$ 12,18
ABY	12,3 $\pm$ 5,45	12,0 $\pm$ 10,00	11,9 $\pm$ 4,98	12,0 $\pm$ 8,00	0,825*	12,8 $\pm$ 5,02	12,0 $\pm$ 9,00	10,7 $\pm$ 5,70	11,0 $\pm$ 10,00	0,194	12,2 $\pm$ 5,28	12,0 $\pm$ 9,00
BFMI	11,1 $\pm$ 4,10	9,7 $\pm$ 6,86	11,02 $\pm$ 3,75	10,2 $\pm$ 4,89	0,772*	11,3 $\pm$ 3,90	9,7 $\pm$ 6,66	10,6 $\pm$ 4,22	10,2 $\pm$ 6,28	0,497*	11,1 $\pm$ 3,97	9,9 $\pm$ 6,14
FFMI	18,2 $\pm$ 1,29	18,4 $\pm$ 2,20	18,1 $\pm$ 1,46	18,5 $\pm$ 2,14	0,919	18,1 $\pm$ 1,21	18,4 $\pm$ 2,08	18,2 $\pm$ 1,59	18,6 $\pm$ 1,79	0,890	18,2 $\pm$ 1,33	18,4 $\pm$ 2,03
BFMI/FFMI	0,6 $\pm$ 0,20	0,6 $\pm$ 0,36	0,6 $\pm$ 0,19	0,6 $\pm$ 0,22	0,880*	0,6 $\pm$ 0,19	0,6 $\pm$ 0,32	0,6 $\pm$ 0,20	0,5 $\pm$ 0,34	0,512*	0,6 $\pm$ 0,19	0,6 $\pm$ 0,28
BAI	31,5 $\pm$ 4,54	30,5 $\pm$ 6,84	32,7 $\pm$ 5,88	31,5 $\pm$ 7,92	0,470	31,2 $\pm$ 4,89	30,5 $\pm$ 7,44	33,0 $\pm$ 4,86	31,3 $\pm$ 8,24	0,243	31,8 $\pm$ 4,90	30,9 $\pm$ 7,33
KI	1,2 $\pm$ 0,08	1,2 $\pm$ 0,12	1,2 $\pm$ 0,09	1,2 $\pm$ 0,18	0,326	1,2 $\pm$ 0,09	1,2 $\pm$ 0,13	1,2 $\pm$ 0,08	1,2 $\pm$ 0,12	0,862	1,2 $\pm$ 0,09	1,2 $\pm$ 0,12
BSI	0,1 $\pm$ 0,01	0,1 $\pm$ 0,01	0,1 $\pm$ 0,01	0,1 $\pm$ 0,01	0,259	0,1 $\pm$ 0,01	0,1 $\pm$ 0,01	0,1 $\pm$ 0,00	0,1 $\pm$ 0,00	0,989	0,1 $\pm$ 0,01	0,1 $\pm$ 0,01
ARI	3,8 $\pm$ 1,66	3,0 $\pm$ 2,00	3,9 $\pm$ 2,02	3,0 $\pm$ 4,00	0,933*	3,8 $\pm$ 1,79	3,0 $\pm$ 3,00	3,7 $\pm$ 1,71	3,0 $\pm$ 3,00	0,853*	3,8 $\pm$ 1,75	3,0 $\pm$ 2,00

M $\pm$ IQR: Medyan $\pm$ Çeyrekler arası genişlik, VA:vücut ağırlığı, BÇ:bel çevresi, KÇ:kalça çevresi, BKİ:beden kütle indeksi, Bel/kalça:bel çevresi/kalça çevresi, Bel/boy:bel çevresi/boy uzunluğu, BO.Ç:boyun çevresi, YağsızVK:yağsız vücut kütlesi, ABY:abdominal yağlanma katsayısı, K.kütlesi:kemik kütlesi, BMH:bazal metabolizma hızı, BFMI:vücut yağ kütle indeksi, FFMI:yağsız kütle indeksi, BAI:beden adipozite indeksi, KI:konisite indeksi, BSI:beden şekli indeksi, ARI:antropometrik risk indeksi

Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t test kullanılmıştır.

*normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında mann whitney u test kullanılmıştır.

Çizelge 4.15. Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre diyet müdahalesi öncesi biyokimyasal bulguları

	FTO					MC4R					Toplam	
	Polimorfizm olan (AA+AT)		Polimorfizm olmayan (TT)		p	Polimorfizm olan (CC+CT)		Polimorfizm olmayan (TT)				
Enerji ve besin öğeleri	$\bar{x} \pm SS$	M $\pm$ IQR	$\bar{x} \pm SS$	M $\pm$ IQR		p	$\bar{x} \pm SS$	M $\pm$ IQR	$\bar{x} \pm SS$	M $\pm$ IQR	p	$\bar{x} \pm SS$
17-OH-prog	2,0 $\pm$ 1,78	1,7 $\pm$ 1,50	2,4 $\pm$ 1,36	1,9 $\pm$ 2,17	0,206*	1,9 $\pm$ 1,14	1,6 $\pm$ 1,53	2,7 $\pm$ 2,42	2 $\pm$ 1,56	0,182*	2,1 $\pm$ 1,67	1,7 $\pm$ 1,51
HDL-K	53,0 $\pm$ 12,69	51,4 $\pm$ 17,10	62,7 $\pm$ 18,39	59,1 $\pm$ 23,1	0,044	54,4 $\pm$ 14,31	53,7 $\pm$ 18,65	58,3 $\pm$ 16,26	54,6 $\pm$ 14,8	0,519*	55,6 $\pm$ 14,89	54,1 $\pm$ 16,75
LDL-K	119,6 $\pm$ 32,26	120,0 $\pm$ 48,00	121,8 $\pm$ 37,09	111,0 $\pm$ 62,00	0,845	120,3 $\pm$ 33,91	121,0 $\pm$ 51,00	120,1 $\pm$ 32,88	111,0 $\pm$ 42,00	0,984	120,2 $\pm$ 33,24	115,0 $\pm$ 49,00
Kolesterol	195,2 $\pm$ 38,30	196,0 $\pm$ 46,00	206,6 $\pm$ 51,46	186 $\pm$ 80	0,408	197,4 $\pm$ 39,86	199,0 $\pm$ 60,00	200,3 $\pm$ 47,77	186,0 $\pm$ 52,00	0,903*	198,3 $\pm$ 41,99	192,5 $\pm$ 55,00
CRP	3,0 $\pm$ 2,22	1,9 $\pm$ 2,00	8,7 $\pm$ 18,81	2,1 $\pm$ 4,00	0,129*	3,3 $\pm$ 2,52	1,9 $\pm$ 2,00	7,3 $\pm$ 17,62	1,9 $\pm$ 2,00	0,755*	4,5 $\pm$ 10,02	1,9 $\pm$ 2,00
TG	111,1 $\pm$ 56,59	99,0 $\pm$ 93,00	111,5 $\pm$ 94,34	79,0 $\pm$ 51,00	0,479*	111,2 $\pm$ 73,43	95,0 $\pm$ 62,00	111,3 $\pm$ 55,51	98,0 $\pm$ 90,00	0,739*	111,2 $\pm$ 67,74	96,5 $\pm$ 69,00
İnsülin	12,0 $\pm$ 7,45	10,2 $\pm$ 6,70	10,9 $\pm$ 9,01	8,5 $\pm$ 9,3	0,146*	10,5 $\pm$ 5,18	9,6 $\pm$ 6,30	14,2 $\pm$ 11,58	10,7 $\pm$ 9,3	0,456*	11,7 $\pm$ 7,82	9,8 $\pm$ 7,22
E2	65,1 $\pm$ 55,13	53,0 $\pm$ 48,00	98 $\pm$ 93,51	51,0 $\pm$ 150,00	0,593*	64,5 $\pm$ 50,03	53,0 $\pm$ 58,00	95,1 $\pm$ 95,90	51,0 $\pm$ 142,00	0,730*	74,0 $\pm$ 68,19	52 $\pm$ 65,5
FSH	7,7 $\pm$ 9,46	6,0 $\pm$ 3,14	9,7 $\pm$ 10,96	6,6 $\pm$ 11,2	0,926*	7,3 $\pm$ 6,74	6,1 $\pm$ 4,17	10,3 $\pm$ 14,58	5,2 $\pm$ 6,68	0,730*	8,3 $\pm$ 9,81	6,0 $\pm$ 4,67
LH	7,4 $\pm$ 8,47	4,6 $\pm$ 5,79	9,4 $\pm$ 6,08	9,0 $\pm$ 7,00	0,088*	7,6 $\pm$ 7,79	4,6 $\pm$ 7,56	8,9 $\pm$ 8,31	5,0 $\pm$ 7,22	0,505*	7,9 $\pm$ 7,89	4,8 $\pm$ 7,49
Prog	1,9 $\pm$ 4,80	0,2 $\pm$ 0,20	2,3 $\pm$ 3,78	0,3 $\pm$ 2,75	0,270*	2,3 $\pm$ 5,13	0,2 $\pm$ 0,45	1,3 $\pm$ 2,72	0,3 $\pm$ 0,8	0,381*	2,0 $\pm$ 4,51	0,2 $\pm$ 0,45
PRL	17,6 $\pm$ 11,01	15,5 $\pm$ 8,55	16,4 $\pm$ 6,97	15,7 $\pm$ 10,31	0,799*	17,7 $\pm$ 11,52	15,7 $\pm$ 11,17	16,4 $\pm$ 5,72	14,6 $\pm$ 9,24	0,876*	17,3 $\pm$ 10,02	15,6 $\pm$ 9,51
SHBG	59,6 $\pm$ 51,12	42,7 $\pm$ 42,40	53,6 $\pm$ 25,54	45,3 $\pm$ 19,9	0,562*	58,5 $\pm$ 52,35	38,6 $\pm$ 40,20	56,9 $\pm$ 25,77	49,4 $\pm$ 21	0,221	58,0 $\pm$ 45,43	44,3 $\pm$ 33,70
S Test.	2,8 $\pm$ 1,88	2,4 $\pm$ 2,57	2,6 $\pm$ 1,19	2,7 $\pm$ 1,76	0,862*	2,8 $\pm$ 1,81	2,4 $\pm$ 2,37	2,6 $\pm$ 1,51	2,6 $\pm$ 2,33	0,815*	2,8 $\pm$ 1,71	2,5 $\pm$ 2,31
T Test.	1,5 $\pm$ 0,77	1,3 $\pm$ 1,06	1,9 $\pm$ 0,66	2 $\pm$ 0,84	0,060*	1,5 $\pm$ 0,77	1,3 $\pm$ 1,11	1,9 $\pm$ 0,68	1,9 $\pm$ 1,05	0,042*	1,6 $\pm$ 0,76	1,5 $\pm$ 1,07
DHEAS	277,8 $\pm$ 146,44	266,3 $\pm$ 186,70	263,0 $\pm$ 87,31	271,3 $\pm$ 133,7	0,935*	282,9 $\pm$ 146,92	266,3 $\pm$ 196,40	253,7 $\pm$ 93,78	271,3 $\pm$ 145,6	0,764*	273,8 $\pm$ 132,30	268,7 $\pm$ 174,70
S.T3	3,0 $\pm$ 0,37	3,0 $\pm$ 0,35	3,1 $\pm$ 0,20	3 $\pm$ 0,26	0,554*	3,0 $\pm$ 0,34	3,0 $\pm$ 0,32	3,1 $\pm$ 0,33	3,0 $\pm$ 0,38	0,197*	2,9 $\pm$ 0,34	3,0 $\pm$ 0,30
S.T4	1,0 $\pm$ 0,11	1,0 $\pm$ 0,13	1,0 $\pm$ 0,20	1 $\pm$ 0,07	0,445	1,0 $\pm$ 0,12	1,0 $\pm$ 0,15	1,0 $\pm$ 0,06	1,0 $\pm$ 0,05	0,269*	1,0 $\pm$ 0,10	0,9 $\pm$ 0,98
TSH	1,6 $\pm$ 0,65	1,5 $\pm$ 0,95	2,2 $\pm$ 1,25	2 $\pm$ 1,69	0,034	1,7 $\pm$ 0,92	1,6 $\pm$ 0,91	1,8 $\pm$ 0,82	1,6 $\pm$ 1,51	0,747*	1,7 $\pm$ 0,89	1,6 $\pm$ 1,01
Glukoz	86,9 $\pm$ 8,71	88,0 $\pm$ 12,00	84,5 $\pm$ 1,25	81,0 $\pm$ 11,00	0,146*	85,4 $\pm$ 8,65	86,0 $\pm$ 9,00	88,1 $\pm$ 10,85	88,1 $\pm$ 15,00	0,370	86,3 $\pm$ 9,36	86,5 $\pm$ 12,00
HOMA-IR	2,6 $\pm$ 1,73	2,2 $\pm$ 1,62	2,3 $\pm$ 1,82	1,9 $\pm$ 2,35	0,359*	2,2 $\pm$ 1,18	2,0 $\pm$ 1,36	3,1 $\pm$ 2,53	2,6 $\pm$ 2,65	0,356*	2,5 $\pm$ 1,74	2,1 $\pm$ 1,71
QUICKI	0,3 $\pm$ 0,03	0,3 $\pm$ 0,04	0,4 $\pm$ 0,04	0,4 $\pm$ 0,07	0,178	0,4 $\pm$ 0,03	0,3 $\pm$ 0,04	0,3 $\pm$ 0,04	0,3 $\pm$ 0,06	0,489	0,3 $\pm$ 0,03	0,3 $\pm$ 0,04
HOMA-%β	45,9 $\pm$ 28,92	36,9 $\pm$ 29,03	43,3 $\pm$ 41,98	31,3 $\pm$ 27,93	0,291*	40,9 $\pm$ 21,00	36,9 $\pm$ 28,31	54,3 $\pm$ 49,07	36,3 $\pm$ 34,28	0,815*	45,2 $\pm$ 32,50	36,8 $\pm$ 31,57
G/I	9,2 $\pm$ 4,32	8,9 $\pm$ 4,98	11,6 $\pm$ 6,86	10,4 $\pm$ 8,64	0,156	10,0 $\pm$ 5,06	8,9 $\pm$ 6,01	9,5 $\pm$ 5,55	9,1 $\pm$ 6,95	0,815*	9,9 $\pm$ 5,16	8,9 $\pm$ 6,45
VAI	1,8 $\pm$ 1,09	1,4 $\pm$ 1,60	1,9 $\pm$ 2,92	1,1 $\pm$ 0,84	0,241*	1,9 $\pm$ 2,01	1,2 $\pm$ 1,28	1,6 $\pm$ 0,94	1,2 $\pm$ 1,30	0,868*	1,8 $\pm$ 1,74	1,2 $\pm$ 1,28
LAP	38,9 $\pm$ 28,87	30,0 $\pm$ 24,15	47,5 $\pm$ 60,39	23,5 $\pm$ 44,79	0,546*	42,6 $\pm$ 43,77	25,3 $\pm$ 30,91	38,3 $\pm$ 28,44	29,9 $\pm$ 33,54	0,920*	41,3 $\pm$ 39,36	27,9 $\pm$ 27,60
TKOL/HDL	3,9 $\pm$ 1,10	3,8 $\pm$ 1,48	3,6 $\pm$ 1,50	3,2 $\pm$ 1,18	0,150*	3,9 $\pm$ 1,34	3,6 $\pm$ 1,67	3,6 $\pm$ 0,85	3,4 $\pm$ 0,87	0,477*	3,8 $\pm$ 1,21	3,6 $\pm$ 1,52
LDL/HDL	2,4 $\pm$ 0,85	2,2 $\pm$ 1,38	2,1 $\pm$ 0,93	1,9 $\pm$ 1,07	0,330	2,4 $\pm$ 0,95	2,2 $\pm$ 1,46	2,2 $\pm$ 0,68	2,1 $\pm$ 0,95	0,385	2,3 $\pm$ 0,87	2,2 $\pm$ 1,27
TG/HDL	2,3 $\pm$ 1,40	1,9 $\pm$ 1,90	2,3 $\pm$ 3,22	1,4 $\pm$ 0,92	0,190*	2,4 $\pm$ 2,31	1,6 $\pm$ 1,85	2,0 $\pm$ 1,17	1,7 $\pm$ 1,56	0,868*	2,3 $\pm$ 2,02	1,6 $\pm$ 1,74

M $\pm$ IQR: Medyan $\pm$ Çeyrekler arası genişlik, 17-OH-prog:17-hidroksiprogesteron, HDL-K:HDL kolesterol, LDL-K: LDL kolesterol, CRP:C-reaktif protein, TG: Trigliserid, E2: Estradiol, FSH: Follikül uyarıcı hormon, LH: Lüteinize edici hormon, Prog: Progesteron, PRL:Prolaktin, SHBG: Seks hormon başlatıcı globülin, S testosteron: Serbest testosteron, T testosteron: Total testosteron, DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat, S.T3: Serbest T3, S.T4: Serbest T4, HOMA-IR: insülin direnci için homeostatik model değerlendirme indeksi, QUICKI: kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi, HOMA-% β : beta hücre fonksiyonu için homeostatik model değerlendirme indeksi, G/I: glukoz/insülin oranı, VAI: visceral adipozite indeksi, LAP: lipit birikim ürünleri indeksi

Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t test kullanılmıştır. *normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında mann whitney u test kullanılmıştır.

Hastaların diyet müdahalesi öncesinde FTO geni polimorfizm grubunda olmalarının (AA+AT) antropometrik ölçümler, enerji ve makro besinögesi alımları, PKOS belirtileri ve biyokimyasal bulguları üzerinde anlamlı bir risk oluşturmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Aynı şekilde hastaların diyet müdahalesi öncesinde MC4R geni polimorfizm grubunda olmalarının (CC+CT) antropometrik ölçümler, enerji ve makro besinögesi alımları, PKOS belirtileri ve biyokimyasal bulguları üzerinde anlamlı bir risk oluşturmadığı bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 4.16-19).

Çizelge 4.16. FTO ve MC4R geni genotipleri ve antropometrik ölçümlere ilişkin lojistik regresyon analizi

Antropometrik ölçümler	FTO				MC4R			
	p	Odds / Beta	Alt sınır	Üst sınır	p	Odds / Beta	Alt sınır	Üst sınır
VA	0,766	1,006/0,006	0,966	1,048	0,213	1,028/0,028	0,984	1,075
BÇ	0,689	0,989/-0,011	0,940	1,042	0,466	1,020/0,020	0,967	1,077
KÇ	0,674	0,983/-0,017	0,906	1,066	0,602	1,022/0,022	0,941	1,112
BKİ	0,924	1,007/0,007	0,878	1,155	0,683	1,028/0,028	0,899	1,176
Bel/kalça	0,794	0,266/-1,325	0,000	1,552	0,396	1,575/4,328	0,003	2,050
BO.Ç	0,935	1,013/0,013	0,745	1,376	0,187	1,256/0,228	0,895	1,763
Vücut yağ	0,929	0,996/-0,004	0,912	1,088	0,452	1,034/0,033	0,948	1,128
Vücut su	0,599	0,974/-0,027	0,881	1,076	0,630	0,977/-0,024	0,887	1,075
Yağsız VK	0,700	1,020/0,020	0,923	1,127	0,140	1,080/0,077	0,975	1,198
ABY	0,809	1,015/0,015	0,899	1,147	0,193	1,085/0,081	0,960	1,226
BFMI	0,955	1,005/0,005	0,854	1,182	0,578	1,047/0,046	0,891	1,231
FFMI	0,917	1,026/0,026	0,632	1,667	0,887	0,967/-0,034	0,606	1,541
BFMI/FFMI	1,000	1,000/0,000	0,037	2,689	0,511	3,002/1,099	0,113	7,923
BAI	0,462	0,952/-0,050	0,834	1,086	0,240	0,926/-0,077	0,814	1,053
KI	0,321	0,021/-3,862	0,000	4,293	0,859	1,943/0,664	0,001	2,891
BSI	0,256	0,000/-2,715	0,000	1,093	0,998	0,369/-0,997	0,000	1,337
ARI	0,787	0,951/-0,050	0,661	1,368	0,831	1,040/0,039	0,727	1,486
AA+AT/TT					CC+CT/TT			

Lojistik regresyon

VA:vücut ağırlığı, BÇ:bel çevresi, KÇ:kalça çevresi, BKİ:beden kütle indeksi, Bel/kalça:bel çevresi/kalça çevresi, Bel/boy:bel çevresi/boy uzunluğu, BO.Ç:boyun çevresi, Yağsız VK:yağsız vücut kütlesi, ABY:abdominal yağlanma katsayısı, K.kütlesi:kemik kütlesi, BMH:bazal metabolizma hızı, BFMI:vücut yağ kütle indeksi, FFMI:yağsız kütle indeksi, BAI:beden adipozite indeksi, KI:konsite indeksi, BSI:beden şekli indeksi, ARI:antropometrik risk indeksi

Çizelge 4.17. FTO ve MC4R geni genotipleri ve PKOS belirtilerine ilişkin lojistik regresyon analizi

PKOS belirtileri	FTO				MC4R			
	p	Odds	Alt sınır	Üst sınır	p	Odds	Alt sınır	Üst sınır
Tüylenme	0.333	1.900	0.518	6.974	0.125	2.714	0.757	9.727
Adet düzensizliği	0.434	1.778	0.421	7.502	0.066	3.733	0.917	15.207
Şişmanlık	0.254	2.133	0.580	7.848	0.085	3.077	0.855	11.074
Akne-sivilce	0.882	0.900	0.225	3.604	0.669	0.750	0.201	2.804
Saç dökülmesi	0.499	1.556	0.433	5.592	0.483	1.551	0.455	5.291
Yorgunluk	0.200	4.154	0.471	36.609	0.134	5.250	0.600	45.916
Depresyon	0.924	0.917	0.155	5.432	0.869	1.161	0.198	6.793
AA+AT/TT				CC+CT/TT				

Lojistik regresyon

Çizelge 4.18. FTO ve MC4R geni genotipleri ve enerji-makrobesin ögesi alımlarına ilişkin lojistik regresyon analizi

Enerji ve makro besin öğeleri	FTO				MC4R			
	p	Odds / beta	Alt sınır	Üst sınır	p	Odds / beta	Alt sınır	Üst sınır
Enerji (kkal)	0,776	1,000/0,000	0,998	1,003	0,771	1,000/0,000	0,997	1,002
Protein (g)	0,537	1,017/0,0007	0,965	1,071	0,816	1,006/0,006	0,957	1,058
Yağ (g)	0,823	0,995/-0,005	0,950	1,042	0,734	1,008/0,008	0,964	1,054
Karbonhidrat (g)	0,579	1,006/0,006	0,984	1,029	0,280	0,987/-0,013	0,964	1,011
AA+AT/TT				CC+CT/TT				

Lojistik regresyon

Çizelge 4.19. FTO ve MC4R geni genotipleri ve biyokimyasal bulgulara ilişkin lojistik regresyon analizi

Biyokimyasal Bulgular	FTO				MC4R			
	p	Odds / Beta	Alt sınır	Üst sınır	p	Odds / Beta	Alt sınır	Üst sınır
17-OH-prog	0,473	0,877/-0,132	0,612	1,256	0,155	0,739/-0,302	0,487	1,121
HDL-K	0,057	0,957/-0,044	0,915	1,001	0,390	0,982/-0,018	0,948	1,023
LDL-K	0,841	0,998/-0,002	0,979	1,017	0,984	1,000/0,000	0,982	1,019
Kolesterol	0,402	0,994/-0,006	0,979	1,009	0,824	0,998/-0,002	0,984	1,013
CRP	0,405	0,910/-0,094	0,729	1,136	0,322	0,957/-0,044	0,874	1,046
TG	0,983	1,000/0,000	0,990	1,009	0,997	1,000/0,000	0,991	1,009
İnsülin	0,678	1,019/0,019	0,931	1,116	0,155	0,943/-0,059	0,870	1,023
E2	0,152	0,993/-0,007	0,985	1,002	0,163	0,994/-0,006	0,985	1,003
FSH	0,540	0,981/-0,019	0,924	1,042	0,358	0,972/-0,029	0,914	1,033
LH	0,435	0,970/-0,030	0,898	1,047	0,599	0,980/-0,020	0,909	1,057
Prog	0,821	0,984/-0,016	0,859	1,129	0,484	1,063/0,061	0,896	1,262
PRL	0,720	1,013/0,012	0,946	1,084	0,692	1,013/0,013	0,950	1,081
SHBG	0,685	1,003/0,003	0,987	1,019	0,913	1,001/0,001	0,987	1,015
S Testosteron	0,777	1,059/0,057	0,714	1,568	0,724	1,070/0,068	0,733	1,562
T Testosteron	0,137	0,519/-0,656	0,219	1,231	0,124	0,512/-0,669	0,218	1,202
DHEAS	0,729	1,001/0,001	0,996	1,006	0,477	1,002/0,002	0,997	1,007
S.T3	0,267	0,290/-1,239	0,032	2,585	0,186	0,236/-1,455	0,028	2,011
S.T4	0,438	0,085/-2,460	0,000	42,682	0,386	0,070/-2,662	0,000	28,843
TSH	0,053	0,467/-0,762	0,216	1,009	0,855	0,938/-0,064	0,472	1,865
Glukoz	0,438	1,029/0,029	0,957	1,108	0,365	0,970/-0,030	0,908	1,036
HOMA-IR	0,601	1,118/0,111	0,737	1,695	0,121	0,742/-0,298	0,509	1,081
QUICKI	0,179	0,000/-1,487	0,000	1,984	0,481	0,000/-1,432	0,000	1,043
HOMA-%β	0,806	1,003/0,003	0,982	1,024	0,209	0,988/-0,012	0,969	1,007
G/I	0,163	0,917/-0,87	0,812	1,036	0,751	1,020/0,020	0,902	1,153
VAI	0,832	0,963/-0,038	0,677	1,368	0,563	1,142/0,133	0,728	1,791
LAP	0,506	0,995/-0,005	0,980	1,010	0,728	1,003/0,003	0,986	1,020
T-KOL/HDL	0,443	1,259/0,231	0,699	2,270	0,377	1,291/0,234	0,733	2,274
LDL/HDL	0,325	1,490/0,399	0,673	3,296	0,378	1,398/0,335	0,663	2,945
TG/HDL	0,960	1,008/0,008	0,730	1,392	0,583	1,108/0,102	0,769	1,596
AA+AT/TT					CC+CT/TT			

Lojistik regresyon

17-OH-prog:17-hidroksiprogesteron, HDL-K:HDL kolesterol, LDL-K: LDL kolesterol, CRP:C-reaktif protein, TG: Trigliserid, E2: Estradiol, FSH: Follikül uyarıcı hormon, LH: Lüteinize edici hormon, Prog: Progesteron, PRL: Prolaktin, SHBG: Seks hormon bağlayıcı globülin, S testosteron: Serbest testosteron, T testosteron: Total testosteron, DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat, S.T3: Serbest T3, S.T4: Serbest T4, HOMA-IR: insülin direnci için homeostatik model değerlendirme indeksi, QUICKI: kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi, HOMA-%β: beta hücre fonksiyonu için homeostatik model değerlendirme indeksi, G/I: glukoz/insülin oranı, VAI: visceral adipozite indeksi, LAP: lipid birikim ürünleri indeksi

4.3. Hastaların Diyet Müdahalesine Uyumu

Hastaların besin gruplarına göre besin tüketim miktarları Çizelge 4.20’de gösterilmiştir. Zayıflama diyeti sonrası 8. haftada tüketilen günlük ortalama porsiyon miktarlarına bakıldığında süt-yoğurt-peynir, et-tavuk ve meyve tüketimlerinin planlanmış diyet önerilerinden daha az olduğu, yağlı tohumlar, ekmek ve tahıllar ve sebze tüketimlerinin planlanmış diyet önerilerine uygun miktarlarda olduğu görülmüştür.

Çizelge 4.20. Zayıflama diyetlerinin TÜBER 2015 önerilerine göre besin içeriği ve hastaların diyet uyum durumu

Besin grubu/besinler	Yetişkin kadınlar için TÜBER 2015 önerileri	Zayıflama diyetleri içeriği		Diyet müdahalesi sonrası 8. haftada hastaların tüketim durumu	
		$\bar{x} \pm SS$	M $\pm$ IQR	$\bar{x} \pm SS$	M $\pm$ IQR
Süt-Yoğurt-Peynir (por/gün)	3	3,5 $\pm$ 0,63	3,5 $\pm$ 1,00	2,5 $\pm$ 1,19	2,5 $\pm$ 1,84
Et-Tavuk(por/gün)	$\frac{3}{4}$	1,04 $\pm$ 0,16	1,0 $\pm$ 0,00	0,5 $\pm$ 0,40	0,6 $\pm$ 0,90
Yumurta (por/gün)	0,4	0,3 $\pm$ 0,19	0,3 $\pm$ 0,24	0,2 $\pm$ 0,23	0,0 $\pm$ 0,5
Balık (por/gün)	0,3	0,3 $\pm$ 0,00	0,3 $\pm$ 0,00	0,1 $\pm$ 0,29	0,0 $\pm$ 0,00
Kurubaklagil(por/gün)	0,4	0,4 $\pm$ 0,15	0,3 $\pm$ 0,30	0,4 $\pm$ 0,65	0,0 $\pm$ 0,80
Yağlı tohumlar(por/gün)	$\frac{1}{2}$ -1	0,6 $\pm$ 0,17	0,5 $\pm$ 0,00	0,6 $\pm$ 1,00	0,0 $\pm$ 0,67
Ekmek ve tahıllar(por/gün)	3,5-4	3,9 $\pm$ 0,59	4,0 $\pm$ 0,50	3,9 $\pm$ 1,08	3,9 $\pm$ 1,45
Sebze (por/gün)	2,5	2,5 $\pm$ 0,00	2,5 $\pm$ 0,00	2,5 $\pm$ 1,19	2,5 $\pm$ 1,84
Meyve (por/gün)	2	2,9 $\pm$ 0,49	3,0 $\pm$ 0,00	1,8 $\pm$ 0,59	1,9 $\pm$ 0,69

M $\pm$ IQR: Medyan $\pm$ Çeyrekler arası genişlik

Hastalara önerilen zayıflama diyeti ve diyet müdahalesi sonrasında günlük enerji ve besin öğeleri alım miktarları Çizelge 4.21’de gösterilmiştir. Hastaların diyet müdahalesi sonrası enerji, karbonhidrat (g-%), diyet posası ve TDYA (%) alım miktarlarının zayıflama diyeti miktarlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az (değişim miktarları (Δ) sırasıyla; -162 $\pm$ 281, -36,2 $\pm$ 32,27, -2,6 $\pm$ 3,63, -4,3 $\pm$ 5,49, -1,2 $\pm$ 2,95), yağ (%) alımlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu (değişim miktarı (Δ): +0,7 $\pm$ 4,34) saptanmıştır (p<0,05). Protein (g, %, g/kg), yağ (g), DYA (%), ÇDYA (%) alım miktarları ile diyetle belirlenmiş miktarlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.21. Zayıflama diyetlerinin enerji -besin öğeleri içeriği ve hastaların diyetle uyum durumu

Enerji ve besin öğeleri	Zayıflama diyeti içeriği		Diyet müdahalesi sonrası 8. haftada hastaların alım durumu		Fark (Δ)		P
	$\bar{x} \pm SS$	M $\pm$ IQR	$\bar{x} \pm SS$	M $\pm$ IQR	$\bar{x} \pm SS$	M $\pm$ IQR	
Enerji (kkal)	1513 $\pm$ 183	1500 $\pm$ 200	1350 $\pm$ 212	1363 $\pm$ 257	-162 $\pm$ 281	-147 $\pm$ 367	<0,001*
Karbonhidrat (g)	198,4 $\pm$ 24,37	199,6 $\pm$ 29,62	162,2 $\pm$ 24,80	162,6 $\pm$ 34,41	-36,2 $\pm$ 32,27	-32,8 $\pm$ 39,19	<0,001*
Karbonhidrat (%)	52,2 $\pm$ 1,10	52,4 $\pm$ 1,60	49,6 $\pm$ 3,87	49,0 $\pm$ 4,00	-2,6 $\pm$ 3,63	-3,1 $\pm$ 4,27	<0,001*
Diyet posası (g)	29,6 $\pm$ 1,53	29,4 $\pm$ 1,79	26,6 $\pm$ 5,38	27,4 $\pm$ 9,11	-4,3 $\pm$ 5,49	-4,1 $\pm$ 9,53	0,006*
Protein (g)	69,8 $\pm$ 9,02	69,0 $\pm$ 13,20	66,4 $\pm$ 12,65	67,0 $\pm$ 20,41	-3,4 $\pm$ 16,76	-2,5 $\pm$ 26,44	0,288*
Protein (%)	18,5 $\pm$ 0,56	18,6 $\pm$ 0,85	20,3 $\pm$ 3,14	20,0 $\pm$ 3,00	+1,8 $\pm$ 3,20	+1,10 $\pm$ 2,95	0,241*
Protein (g/kg)	0,9 $\pm$ 0,09	0,9 $\pm$ 0,14	0,9 $\pm$ 0,26	0,9 $\pm$ 0,31	-0,0 $\pm$ 0,22	-0,0 $\pm$ 0,32	0,907
Yağ (g)	49,3 $\pm$ 5,54	49,5 $\pm$ 6,34	45,9 $\pm$ 10,87	46,8 $\pm$ 12,16	-3,4 $\pm$ 12,29	-2,4 $\pm$ 13,48	0,151*
Yağ (%)	29,4 $\pm$ 0,95	29,2 $\pm$ 2,00	30,1 $\pm$ 4,35	31,0 $\pm$ 4,00	+0,7 $\pm$ 4,34	+1,9 $\pm$ 5,23	0,001*
DYA (%)	9,3 $\pm$ 0,67	9,1 $\pm$ 1,42	9,5 $\pm$ 2,13	9,8 $\pm$ 3,26	+0,1 $\pm$ 2,35	+0,5 $\pm$ 3,57	0,332*
TDYA (%)	12,5 $\pm$ 0,92	12,4 $\pm$ 2,00	11,3 $\pm$ 2,94	11,5 $\pm$ 3,91	-1,2 $\pm$ 2,95	-1,1 $\pm$ 4,10	0,034*
ÇDYA (%)	7,0 $\pm$ 0,18	7,0 $\pm$ 0,40	6,7 $\pm$ 2,46	6,1 $\pm$ 3,60	+0,4 $\pm$ 2,47	-0,9 $\pm$ 3,34	0,052*

M $\pm$ IQR: Medyan $\pm$ Çeyrekler arası genişlik, DYA: Doymuş yağ asitleri, TDYA: Tekli doymamış yağ asitleri, ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asitleri, y.a.: Yağ asidi

Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t test kullanılmıştır.

*normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında mann whitney u test kullanılmıştır.

4.4. Diyet Müdahalesi ve Hastaların Antropometrik Ölçümleri

Hastaların diyet müdahalesi öncesi ve sonrasında antropometrik ölçümleri Çizelge 4.22’de gösterilmiştir. Hastaların vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi, BKİ, bel/kalça çevresi, bel çevresi/boy uzunluğu, boyun çevresi, vücut yağ (%), abdominal yağlanma katsayısı, vücut yağ kütle indeksi, yağsız kütle indeksi, beden adipozite indeksi, konisite indeksi, beden şekli indeksi ve antropometrik risk indeksi değerlerinde 8 haftalık diyet müdahalesi sonunda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Hastaların vücut su (%), yağsız vücut kütlesi, kemik kütlesi ve BMH değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p<0,05$).

Çizelge 4.22. Hastaların diyet müdahalesi sonrasında antropometrik ölçümleri

Antropometrik ölçümler	Diyet müdahalesi öncesi		Diyet müdahalesi sonrası		Değişim (Δ) (son ölçüm-ilk ölçüm)		p*
	$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	
VA (kg)	76,7 $\pm$ 16,10	74,1 $\pm$ 20,95	75,0 $\pm$ 15,22	72,3 $\pm$ 19,65	-1,7 $\pm$ 2,22	-1,6 $\pm$ 2,12	<0,001*
BÇ (cm)	88,6 $\pm$ 12,16	84,0 $\pm$ 14,80	87,8 $\pm$ 10,65	81,0 $\pm$ 14,00	-2,9 $\pm$ 2,66	-3,0 $\pm$ 3,00	<0,001*
KÇ (cm)	101,9 $\pm$ 7,71	99,0 $\pm$ 9,00	99,5 $\pm$ 6,94	96,0 $\pm$ 9,75	-2,3 $\pm$ 1,59	-2,0 $\pm$ 2,00	<0,001*
BKİ (kg/m ²)	29,2 $\pm$ 4,73	27,6 $\pm$ 8,08	28,6 $\pm$ 4,48	26,9 $\pm$ 6,84	-0,6 $\pm$ 0,84	-0,6 $\pm$ 0,76	<0,001*
Bel/kalça (cm)	0,9 $\pm$ 0,06	0,9 $\pm$ 0,09	0,9 $\pm$ 0,06	0,9 $\pm$ 0,08	-0,01 $\pm$ 0,01	-0,0 $\pm$ 0,02	<0,001*
Bel/Boy (cm)	0,6 $\pm$ 0,07	0,5 $\pm$ 0,10	0,5 $\pm$ 0,06	0,5 $\pm$ 0,09	-0,02 $\pm$ 0,02	-0,0 $\pm$ 0,02	<0,001*
BO.Ç (cm)	34,3 $\pm$ 2,11	34,0 $\pm$ 2,00	33,7 $\pm$ 1,61	33 $\pm$ 1,75	-0,6 $\pm$ 0,74	-0,0 $\pm$ 1,00	<0,001*
Vücut yağ (%)	36,9 $\pm$ 7,30	36,2 $\pm$ 10,98	35,9 $\pm$ 6,66	35,8 $\pm$ 10,43	-0,9 $\pm$ 2,32	-0,6 $\pm$ 1,85	<0,001
Vücut su (%)	36,6 $\pm$ 6,40	35,5 $\pm$ 10,30	36,6 $\pm$ 6,51	35,3 $\pm$ 9,45	+0,03 $\pm$ 1,05	+0,2 $\pm$ 1,52	0,407*
Yağsız VK (kg)	47,5 $\pm$ 6,49	46,6 $\pm$ 12,18	47,5 $\pm$ 6,56	47,2 $\pm$ 12,10	-0,1 $\pm$ 1,31	-0,1 $\pm$ 1,53	0,862*
ABY	12,2 $\pm$ 5,28	12,0 $\pm$ 9,00	11,5 $\pm$ 4,89	11,0 $\pm$ 6,75	-0,7 $\pm$ 1,19	-1,0 $\pm$ 1,00	<0,001*
BFMI	11,1 $\pm$ 3,97	9,9 $\pm$ 6,14	10,5 $\pm$ 3,55	9,3 $\pm$ 4,77	-0,6 $\pm$ 1,06	-0,4 $\pm$ 0,75	<0,001*
FFMI	18,2 $\pm$ 1,33	18,4 $\pm$ 2,03	18,1 $\pm$ 1,37	18,3 $\pm$ 1,87	-0,03 $\pm$ 0,51	-0,0 $\pm$ 0,61	0,040
BFMI/FFMI	0,6 $\pm$ 0,19	0,6 $\pm$ 0,28	0,6 $\pm$ 0,17	0,6 $\pm$ 0,26	-0,03 $\pm$ 0,07	-0,0 $\pm$ 0,05	<0,001*
BAI	31,8 $\pm$ 4,90	30,9 $\pm$ 7,33	30,7 $\pm$ 4,71	30,1 $\pm$ 7,47	-1,1 $\pm$ 0,75	-1,0 $\pm$ 0,94	0,001
KI	1,2 $\pm$ 0,09	1,2 $\pm$ 0,12	1,2 $\pm$ 0,08	1,1 $\pm$ 1,11	-0,03 $\pm$ 0,02	-0,0 $\pm$ 0,03	0,002
BSI	0,1 $\pm$ 0,01	0,1 $\pm$ 0,01	0,1 $\pm$ 0,00	0,1 $\pm$ 0,01	-0,0 $\pm$ 0,001	-0,0 $\pm$ 0,00	0,015
ARI	3,8 $\pm$ 1,75	3,0 $\pm$ 2,00	3,3 $\pm$ 1,99	3,0 $\pm$ 2,00	-0,5 $\pm$ 0,74	-0,0 $\pm$ 1,00	<0,001*

M $\pm$ IQR: Medyan $\pm$ Çeyrekler arası genişlik, VA:vücut ağırlığı, BÇ:bel çevresi, KÇ:kalça çevresi, BKİ:beden kütle indeksi, Bel/kalça:bel çevresi/kalça çevresi, Bel/boy:bel çevresi/boy uzunluğu, BO.Ç:boyun çevresi, Yağsız VK:yağsız vücut kütlesi, ABY:abdominal yağlanma katsayısı, K.kütlesi:kemik kütlesi, BMH:bazal metabolizma hızı, BFMI:vücut yağ kütle indeksi, FFMI:yağsız kütle indeksi, BAI:beden adipozite indeksi, KI:konsite indeksi, BSI:beden şekli indeksi, ARI:antropometrik risk indeksi

Normal dağılıma sahip olan değerlerin karşılaştırılmasında "Paired Sample-t" test kullanılmıştır.

*Normal dağılıma sahip olmayan değerlerin karşılaştırılmasında "Wilcoxon" test kullanılmıştır.

Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre diyet müdahalesinin antropometrik ölçümlere etkisi Çizelge 4.23'te verilmiştir. Çizelgede diyet müdahalesi sonrası ölçümler ile öncesi ölçümler arasındaki fark verilerek değişim (Δ) miktarı belirlenmiştir. FTO gen polimorfizm olan ve olmayan gruplar arasında bel/boy ve BAI değerleri değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Diğer ölçümlerdeki değişimler bakımından FTO gen polimorfizmi olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Antropometrik ölçüm değerlerindeki değişim (Δ) bakımından MC4R gen polimorfizmi olan ve olmayan bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre BKİ ve bel çevresi risk gruplarına dağılımı Şekil 1 ve 2’de verilmiştir. FTO ve MC4R gen polimorfizmi olan ve olmayan grupların hepsinde de diyet müdahalesi sonunda BKİ risk sınıflamasına göre normal grupta olan hasta oranında artış olmakla birlikte en fazla artış MC4R gen polimorfizmi olmayan (TT) grupta görülmektedir (Şekil 4.1). Bel çevresi sınıflamasına bakıldığında diyet müdahalesi sonunda normal grupta yer alan hasta sayısının en fazla olduğu grubun her iki gen için de polimorfizm olmayan gruplar olduğu gösterilmiştir (Şekil 4.2).

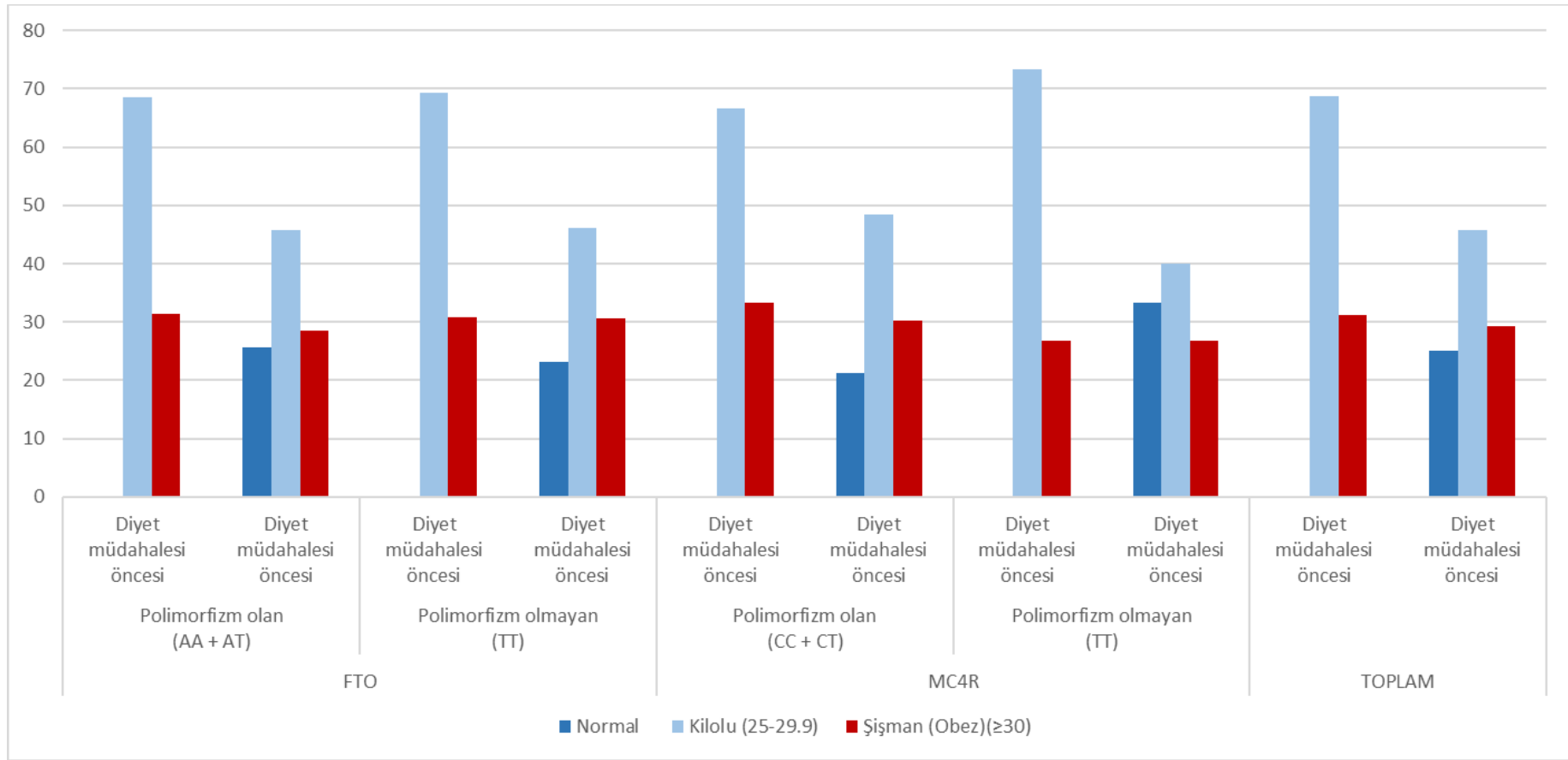
Çizelge 4.23.Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre diyet müdahalesinin antropometrik ölçümlere etkisi (değişim (Δ))

Antropometrik ölçümler	FTO					MC4R				
	Polimorfizm olan (AA+AT)		Polimorfizm olmayan (TT)		p	Polimorfizm olan (CC+CT)		Polimorfizm olmayan (TT)		p
	$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR		$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	
VA (kg)	-1,4 $\pm$ 2,25	-1,3 $\pm$ 2,00	-2,5 $\pm$ 1,95	-2,1 $\pm$ 1,90	0,051*	-1,5 $\pm$ 2,35	-1,5 $\pm$ 2,10	-2,2 $\pm$ 1,83	-1,9 $\pm$ 1,80	0,258
BÇ (cm)	-2,4 $\pm$ 2,59	-3,0 $\pm$ 3,00	-4,2 $\pm$ 2,48	-3,0 $\pm$ 2,00	0,110*	-2,9 $\pm$ 2,84	-3,0 $\pm$ 3,00	-2,9 $\pm$ 2,29	-3,0 $\pm$ 3,00	0,988
KÇ (cm)	-2,0 $\pm$ 1,36	-2,0 $\pm$ 2,00	-3,1 $\pm$ 1,93	-3,0 $\pm$ 3,00	0,053*	-2,4 $\pm$ 1,76	-2,0 $\pm$ 2,50	-2,2 $\pm$ 1,15	-2,0 $\pm$ 2,00	0,865*
BKİ (kg/m ²)	-0,5 $\pm$ 0,84	-0,5 $\pm$ 0,70	-0,9 $\pm$ 0,75	-0,7 $\pm$ 0,80	0,081	-0,5 $\pm$ 0,89	-0,5 $\pm$ 0,70	-0,9 $\pm$ 0,69	-0,8 $\pm$ 0,60	0,179
Bel/kalça (cm)	-0,0 $\pm$ 0,02	-0,0 $\pm$ 0,00	-0,01 $\pm$ 0,01	-0,0 $\pm$ 0,00	0,119	-0,01 $\pm$ 0,02	-0,0 $\pm$ 0,00	-0,01 $\pm$ 0,02	-0,0 $\pm$ 0,00	0,745
Bel/Boy (cm)	-0,02 $\pm$ 0,016	-0,01 $\pm$ 0,02	-0,03 $\pm$ 0,015	-0,02 $\pm$ 0,01	0,024*	-0,02 $\pm$ 0,02	-0,0 $\pm$ 0,00	-0,02 $\pm$ 0,01	-0,0 $\pm$ 0,00	0,115
BO.Ç (cm)	-0,6 $\pm$ 0,74	-0,0 $\pm$ 1,00	-0,6 $\pm$ 0,77	-0,0 $\pm$ 1,00	0,845*	-0,7 $\pm$ 0,77	-1,0 $\pm$ 1,00	-0,3 $\pm$ 0,62	-0,0 $\pm$ 1,00	0,105*
Vücut yağ (%)	-0,8 $\pm$ 2,26	-0,8 $\pm$ 2,30	-1,5 $\pm$ 2,50	-0,6 $\pm$ 0,60	0,554*	-1,1 $\pm$ 1,98	-0,6 $\pm$ 2,10	-0,8 $\pm$ 3,03	-0,5 $\pm$ 0,90	0,789*
Vücut su (%)	+0,1 $\pm$ 1,13	+0,3 $\pm$ 1,60	-0,03 $\pm$ 0,81	-0,4 $\pm$ 1,60	0,822	+0,1 $\pm$ 1,07	+0,1 $\pm$ 1,50	-0,1 $\pm$ 1,01	+0,3 $\pm$ 1,60	0,650
Yağsız VK (kg)	-0,1 $\pm$ 1,49	-0,1 $\pm$ 2,00	+0,02 $\pm$ 0,66	-0,1 $\pm$ 1,00	0,766	+0,1 $\pm$ 1,37	-0,1 $\pm$ 1,70	-0,4 $\pm$ 1,14	-0,4 $\pm$ 1,10	0,245
ABY	-0,5 $\pm$ 1,24	-1,0 $\pm$ 1,00	-1,1 $\pm$ 0,95	-1,0 $\pm$ 0,50	0,215*	-0,7 $\pm$ 1,22	-1,0 $\pm$ 1,00	-0,7 $\pm$ 1,16	-1,0 $\pm$ 1,00	0,834*
BFMI	-0,4 $\pm$ 0,97	-0,4 $\pm$ 0,80	-0,9 $\pm$ 1,26	-0,4 $\pm$ 0,40	0,302*	-0,5 $\pm$ 0,95	-0,4 $\pm$ 0,80	-0,6 $\pm$ 1,30	-0,3 $\pm$ 0,60	0,956*
FFMI	-0,04 $\pm$ 0,58	-0,0 $\pm$ 0,70	-0,0 $\pm$ 0,25	-0,0 $\pm$ 0,30	0,801	+0,04 $\pm$ 0,51	-0,0 $\pm$ 0,60	-0,2 $\pm$ 0,50	-0,2 $\pm$ 0,50	0,165
BFMI/FFMI	-0,02 $\pm$ 0,06	-0,0 $\pm$ 0,10	-0,1 $\pm$ 0,07	-0,0 $\pm$ 0,00	0,313*	-0,03 $\pm$ 0,06	-0,0 $\pm$ 0,10	-0,03 $\pm$ 0,08	-0,0 $\pm$ 0,00	0,973*
BAI	-0,9 $\pm$ 0,63	-0,9 $\pm$ 0,90	-1,5 $\pm$ 0,92	-1,3 $\pm$ 1,60	0,027	-1,1 $\pm$ 0,82	-1,1 $\pm$ 1,10	-1,1 $\pm$ 0,59	-1,0 $\pm$ 0,90	0,929*
KI	-0,02 $\pm$ 0,02	-0,0 $\pm$ 0,00	-0,04 $\pm$ 0,02	-0,0 $\pm$ 0,00	0,062	-0,03 $\pm$ 0,02	-0,0 $\pm$ 0,00	-0,0 $\pm$ 0,00	-0,0 $\pm$ 0,00	0,347
BSI	-0,0 $\pm$ 0,00	-0,0 $\pm$ 0,00	-0,0 $\pm$ 0,00	-0,0 $\pm$ 0,00	0,115	-0,01 $\pm$ 0,00	-0,0 $\pm$ 0,00	-0,0 $\pm$ 0,00	-0,0 $\pm$ 0,00	0,165
ARI	-0,5 $\pm$ 0,70	-0,0 $\pm$ 1,00	-0,5 $\pm$ 0,88	-0,0 $\pm$ 1,00	0,785*	-0,5 $\pm$ 0,67	-0,0 $\pm$ 1,00	-0,7 $\pm$ 0,90	-0,0 $\pm$ 1,00	0,575*

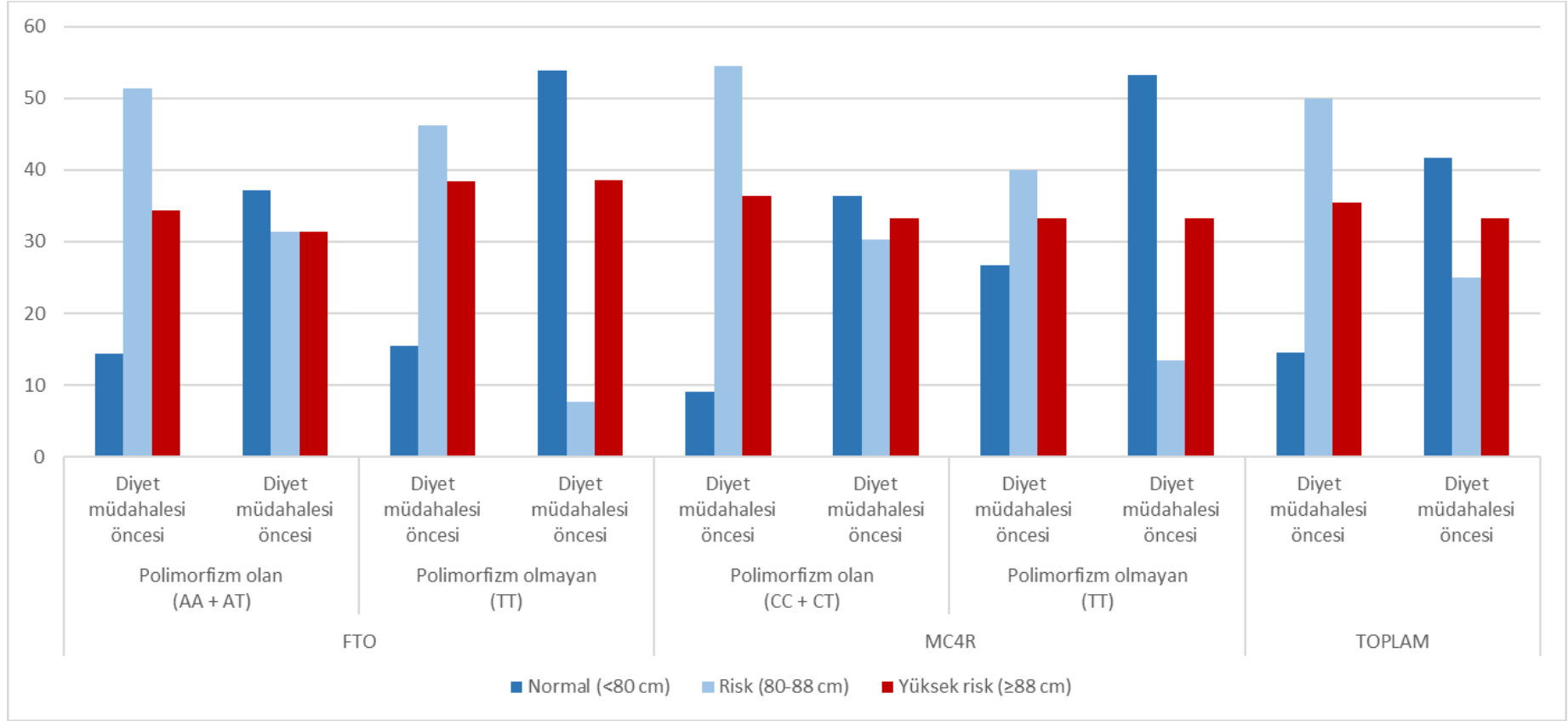
M $\pm$ IQR: Medyan $\pm$ Çeyrekler arası genişlik, VA:vücut ağırlığı, BÇ:bel çevresi, KÇ:kalça çevresi, BKİ:beden kütle indeksi, Bel/kalça:bel çevresi/kalça çevresi, Bel/boy:bel çevresi/boy uzunluğu, BO.Ç:boyun çevresi, Yağsız VK:yağsız vücut kütlesi, ABY:abdominal yağlanma katsayısı, K.kütlesi:kemik kütlesi, BMH:bazal metabolizma hızı, BFMI:vücut yağ kütle indeksi, FFMI:yağsız kütle indeksi, BAI:beden adipozite indeksi, KI:konisite indeksi, BSI:beden şekli indeksi, ARI:antropometrik risk indeksi

Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t test kullanılmıştır.

*normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında mann whitney u test kullanılmıştır.



Şekil 4.1. Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre BKİ risk gruplarına dağılımı



Şekil 4.2. Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre bel çevresi risk gruplarına dağılımı

4.5. Diyet Müdahalesi ve Hastaların Biyokimyasal Bulguları

Hastaların diyet müdahalesi öncesi ve sonrası biyokimyasal bulgularının ortalama değerleri Çizelge 4.24'te verilmiştir. Hastaların FSH, serbest testosteron, serbest T4 düzeyleri ve LAP indeksi değerlerinde diyet müdahalesi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Hastaların diğer biyokimyasal bulgularında diyet müdahalesi öncesi ve sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre diyet müdahalesi nin biyokimyasal bulgulara etkisi Çizelge 4.25'te verilmiştir. Biyokimyasal bulgulardaki değişim miktarları ((Δ) son ölçüm-ilk ölçüm) bakımından FTO gen polimorfizmi olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Aynı şekilde MC4R gen polimorfizmi olan ve olmayan grup arasında da biyokimyasal bulgulardaki değişim miktarları ((Δ) son ölçüm-ilk ölçüm) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.24. Hastaların diyet müdahalesi öncesi ve sonrasında biyokimyasal bulguları

Biyokimyasal parametreler	Diyet müdahalesi öncesi		Diyet müdahalesi sonrası		Değişim (A) (son ölçüm-ilk ölçüm)		P
	$\bar{x} \pm SS$	M $\pm$ IQR	$\bar{x} \pm SS$	M $\pm$ IQR	$\bar{x} \pm SS$	M $\pm$ IQR	
17-OH-prog	2,1 $\pm$ 1,67	1,7 $\pm$ 1,51	2,3 $\pm$ 1,78	2,0 $\pm$ 1,61	+0,2 $\pm$ 1,46	+0,0 $\pm$ 1,08	0,600*
HDL-K	55,6 $\pm$ 14,89	54,1 $\pm$ 16,75	52,7 $\pm$ 13,32	51,6 $\pm$ 16,28	-2,9 $\pm$ 10,54	-1,2 $\pm$ 13,65	0,197*
LDL-K	120,2 $\pm$ 33,24	115,0 $\pm$ 49	126,3 $\pm$ 35,83	120,5 $\pm$ 46,00	+6,0 $\pm$ 21,78	+2,0 $\pm$ 22,50	0,061
Kolesterol	198,3 $\pm$ 41,99	192,5 $\pm$ 55,00	199,8 $\pm$ 44,81	195,5 $\pm$ 56,00	+1,5 $\pm$ 22,51	-2,5 $\pm$ 28,50	0,791*
CRP	4,5 $\pm$ 10,02	1,9 $\pm$ 2,00	3,9 $\pm$ 7,83	1,9 $\pm$ 1,00	-0,6 $\pm$ 12,98	-0,0 $\pm$ 0,90	0,382*
TG	111,2 $\pm$ 67,74	96,5 $\pm$ 69,00	104,2 $\pm$ 51,48	91,5 $\pm$ 64,00	-7,0 $\pm$ 45,88	-3,0 $\pm$ 27,25	0,452*
İnsülin	11,7 $\pm$ 7,82	9,8 $\pm$ 7,22	9,8 $\pm$ 4,26	8,9 $\pm$ 5,65	-1,9 $\pm$ 7,13	-0,5 $\pm$ 3,62	0,164*
E2	74,0 $\pm$ 68,19	52 $\pm$ 65,5	93 $\pm$ 91,79	53,5 $\pm$ 109,00	+18,9 $\pm$ 89,84	-0,0 $\pm$ 47,75	0,320*
FSH	8,3 $\pm$ 9,81	6,0 $\pm$ 4,67	6,9 $\pm$ 9,04	4,9 $\pm$ 4,17	-1,4 $\pm$ 3,34	-0,9 $\pm$ 3,00	0,004*
LH	7,9 $\pm$ 7,89	4,8 $\pm$ 7,49	7,7 $\pm$ 10,13	5,0 $\pm$ 5,35	-0,3 $\pm$ 10,48	-0,4 $\pm$ 3,65	0,427*
Prog	2,0 $\pm$ 4,51	0,2 $\pm$ 0,45	3,2 $\pm$ 5,02	0,3 $\pm$ 5,68	+1,1 $\pm$ 4,67	-0,0 $\pm$ 1,08	0,331*
PRL	17,3 $\pm$ 10,02	15,6 $\pm$ 9,51	17,4 $\pm$ 11,35	14,8 $\pm$ 10,00	+0,1 $\pm$ 6,13	-0,7 $\pm$ 6,51	0,886*
SHBG	58,0 $\pm$ 45,43	44,3 $\pm$ 33,70	57,8 $\pm$ 48,11	42,3 $\pm$ 37,28	-0,2 $\pm$ 52,84	-2,0 $\pm$ 15,38	0,386*
S Testosteron	2,8 $\pm$ 1,71	2,5 $\pm$ 2,31	2,1 $\pm$ 1,16	2,0 $\pm$ 1,91	-0,6 $\pm$ 1,17	-0,5 $\pm$ 1,17	0,000*
T Testosteron	1,6 $\pm$ 0,76	1,5 $\pm$ 1,07	1,5 $\pm$ 0,64	1,4 $\pm$ 1,00	-0,1 $\pm$ 0,68	+0,0 $\pm$ 0,50	0,844*
DHEAS	273,8 $\pm$ 132,30	268,7 $\pm$ 174,70	279,0 $\pm$ 137,83	261,9 $\pm$ 132,55	+5,2 $\pm$ 63,06	-1,4 $\pm$ 35,35	0,975*
S.T3	2,9 $\pm$ 0,34	3,0 $\pm$ 0,30	2,9 $\pm$ 0,39	3,0 $\pm$ 0,33	-0,0 $\pm$ 0,31	-0,0 $\pm$ 0,25	0,586*
S.T4	1 $\pm$ 0,10	0,9 $\pm$ 0,98	0,9 $\pm$ 0,11	0,9 $\pm$ 0,16	-0,0 $\pm$ 0,10	-0,0 $\pm$ 0,09	0,034*
TSH	1,7 $\pm$ 0,89	1,6 $\pm$ 1,01	1,8 $\pm$ 0,75	1,8 $\pm$ 0,85	+0,0 $\pm$ 0,71	+0,1 $\pm$ 0,49	0,469*
Glukoz	86,3 $\pm$ 9,36	86,5 $\pm$ 12,00	85,7 $\pm$ 9,52	84,5 $\pm$ 11,00	-0,5 $\pm$ 8,35	-1,0 $\pm$ 7,75	0,405*
HOMA-IR	2,5 $\pm$ 1,74	2,1 $\pm$ 1,71	2,1 $\pm$ 1,07	1,9 $\pm$ 1,26	-0,4 $\pm$ 1,62	-0,2 $\pm$ 0,98	0,110*
QUICKI	0,3 $\pm$ 0,03	0,3 $\pm$ 0,04	0,4 $\pm$ 0,02	0,4 $\pm$ 0,03	+0,0 $\pm$ 0,03	+0,0 $\pm$ 0,03	0,242
HOMA-% β	45,2 $\pm$ 32,50	36,8 $\pm$ 31,57	37,8 $\pm$ 16,49	35,3 $\pm$ 21,97	-7,4 $\pm$ 29,33	-1,2 $\pm$ 15,04	0,315*
G/I	9,9 $\pm$ 5,16	8,9 $\pm$ 6,45	10,4 $\pm$ 5,12	9,3 $\pm$ 5,40	+0,5 $\pm$ 4,05	+0,3 $\pm$ 3,29	0,300*
VAI	1,8 $\pm$ 1,74	1,2 $\pm$ 1,28	1,7 $\pm$ 1,21	1,4 $\pm$ 1,22	-0,1 $\pm$ 1,06	+0,0 $\pm$ 0,61	0,926*
LAP	41,3 $\pm$ 39,36	27,9 $\pm$ 27,60	33,3 $\pm$ 23,79	25,1 $\pm$ 22,63	-8,0 $\pm$ 21,95	-3,1 $\pm$ 11,29	0,008*
T-KOL/HDL	3,8 $\pm$ 1,21	3,6 $\pm$ 1,52	4,0 $\pm$ 1,43	3,6 $\pm$ 1,11	+0,3 $\pm$ 0,95	+0,2 $\pm$ 1,00	0,148*
LDL/HDL	2,3 $\pm$ 0,87	2,2 $\pm$ 1,27	2,6 $\pm$ 1,14	2,3 $\pm$ 0,99	+0,3 $\pm$ 0,81	+0,2 $\pm$ 0,80	0,050*
TG/HDL	2,3 $\pm$ 2,02	1,6 $\pm$ 1,74	2,2 $\pm$ 1,53	1,8 $\pm$ 1,53	-0,1 $\pm$ 1,26	+0,0 $\pm$ 0,80	0,870*

M $\pm$ IQR: Medyan $\pm$ Çeyrekler arası genişlik, 17-OH-prog:17-hidroksiprogesteron, HDL-K:HDL kolesterol, LDL-K: LDL kolesterol, CRP:C-reaktif protein, TG: Trigliserid, E2: Estradiol, FSH: Follikül uyarıcı hormon, LH: Lüteinize edici hormon, Prog: Progesteron, PRL:Prolaktin, SHBG: Seks hormon başlayıcı globülin, S testosteron: Serbest testosteron, T testosteron: Total testosteron, DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat, S.T3: Serbest T3, S.T4: Serbest T4, HOMA-IR: insülin direnci için homeostatik model değerlendirme indeksi, QUICKI: kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi, HOMA-% β : beta hücre fonksiyonu için homeostatik model değerlendirme indeksi, G/I: glukoz/insülin oranı, VAI: visceral adipozite indeksi, LAP: lipit birikim ürünleri indeksi

Normal dağılıma sahip olan değerlerin karşılaştırılmasında “Paired Sample-t” test kullanılmıştır.

*Normal dağılıma sahip olmayan değerlerin karşılaştırılmasında “Wilcoxon” test kullanılmıştır.

Çizelge 4.25. Hastaların FTO ve MC4R geni genotiplerine göre diyet müdahalesinin biyokimyasal bulgulara etkisi (değişim (Δ))

Antropometrik ölçümler	FTO					MC4R				
	Polimorfizm olan (AA+AT)		Polimorfizm olmayan (TT)		p	Polimorfizm olan (CC+CT)		Polimorfizm olmayan (TT)		p
	$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR		$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	$\bar{x}\pm SS$	M $\pm$ IQR	
17-OH-prog	+0,1 $\pm$ 1,22	-0,0 $\pm$ 0,90	+0,5 $\pm$ 2,01	-0,0 $\pm$ 1,80	0,710*	-0,2 $\pm$ 1,24	-0,0 $\pm$ 1,00	+0,3 $\pm$ 1,91	-0,0 $\pm$ 1,70	0,911*
HDL-K	-1,5 $\pm$ 10,82	+1,5 $\pm$ 15,60	-6,5 $\pm$ 9,14	-3,8 $\pm$ 8,50	0,063*	-3,2 $\pm$ 10,17	-1,2 $\pm$ 14,00	-2,1 $\pm$ 11,66	-1,1 $\pm$ 11,40	0,746
LDL-K	+2,7 $\pm$ 21,72	-1,0 $\pm$ 25,00	+15,1 $\pm$ 19,99	+10,0 $\pm$ 24,50	0,063*	+2,9 $\pm$ 22,59	-0,0 $\pm$ 25,00	+12,9 $\pm$ 18,79	+10,0 $\pm$ 29,00	0,145
Kolesterol	+0,1 $\pm$ 24,18	-5,0 $\pm$ 34,00	+5,1 $\pm$ 17,59	+5,0 $\pm$ 28,00	0,503	-1,9 $\pm$ 21,67	-5,0 $\pm$ 31,00	+8,9 $\pm$ 23,29	+7,0 $\pm$ 31,00	0,126
CRP	+1,4 $\pm$ 9,42	-0,0 $\pm$ 0,50	-6,1 $\pm$ 19,05	-0,0 $\pm$ 3,90	0,079*	+1,2 $\pm$ 9,65	-0,0 $\pm$ 1,10	-4,6 $\pm$ 18,09	-0,0 $\pm$ 1,80	0,243*
TG	-5,5 $\pm$ 48,63	-3,0 $\pm$ 31,00	-11,0 $\pm$ 39,00	-4,0 $\pm$ 26,50	0,685*	-7,5 $\pm$ 45,86	-3,0 $\pm$ 23,00	-6,1 $\pm$ 47,54	-4,0 $\pm$ 35,00	0,859*
İnsülin	-1,6 $\pm$ 6,77	-0,4 $\pm$ 4,20	-2,6 $\pm$ 8,27	-0,6 $\pm$ 2,50	0,790*	-1,3 $\pm$ 4,12	-0,4 $\pm$ 3,60	-3,1 $\pm$ 11,37	-0,6 $\pm$ 4,40	0,764*
E2	+19,8 $\pm$ 81,47	-0,0 $\pm$ 29,00	+16,7 $\pm$ 113,13	+5,0 $\pm$ 99,50	0,816*	+14,1 $\pm$ 68,54	-1,0 $\pm$ 35,00	+29,8 $\pm$ 127,19	+11,0 $\pm$ 128,00	0,317*
FSH	-1,8 $\pm$ 3,13	-1,0 $\pm$ 2,80	-0,2 $\pm$ 3,72	-0,1 $\pm$ 5,30	0,138*	-1,5 $\pm$ 2,95	-0,9 $\pm$ 3,10	-1,1 $\pm$ 4,17	-0,7 $\pm$ 4,20	0,374*
LH	-1,9 $\pm$ 8,20	-0,6 $\pm$ 2,70	+4,1 $\pm$ 14,50	-0,1 $\pm$ 8,20	0,251*	-2,1 $\pm$ 8,59	-0,6 $\pm$ 2,50	+3,5 $\pm$ 13,31	+0,7 $\pm$ 6,20	0,073*
Prog	+1,3 $\pm$ 4,08	-0,0 $\pm$ 1,00	+0,6 $\pm$ 6,16	-0,1 $\pm$ 3,60	0,345*	+1,1 $\pm$ 4,50	-0,0 $\pm$ 2,90	+1,3 $\pm$ 5,20	-0,0 $\pm$ 1,10	0,780*
PRL	-0,6 $\pm$ 6,03	-0,7 $\pm$ 6,40	+2,1 $\pm$ 6,22	-0,9 $\pm$ 5,50	0,397*	-0,6 $\pm$ 5,57	-0,7 $\pm$ 5,50	+1,9 $\pm$ 7,11	-1,0 $\pm$ 7,50	0,764*
SHBG	+1,4 $\pm$ 60,91	-2,9 $\pm$ 15,50	-4,6 $\pm$ 19,85	-1,0 $\pm$ 13,80	0,523*	-0,1 $\pm$ 57,63	-2,1 $\pm$ 13,90	-0,5 $\pm$ 42,21	-0,5 $\pm$ 18,30	0,689*
S Testosteron	-0,7 $\pm$ 1,32	-0,7 $\pm$ 1,30	-0,5 $\pm$ 0,66	-0,2 $\pm$ 1,10	0,651	-0,7 $\pm$ 1,33	-0,7 $\pm$ 1,30	-0,5 $\pm$ 0,72	-0,3 $\pm$ 1,20	0,465
T Testosteron	-0,1 $\pm$ 0,73	-0,0 $\pm$ 0,50	-0,1 $\pm$ 0,57	-0,0 $\pm$ 0,80	0,981*	-0,1 $\pm$ 0,70	-0,0 $\pm$ 0,50	-0,1 $\pm$ 0,66	-0,0 $\pm$ 0,70	0,730*
DHEAS	+7,2 $\pm$ 66,34	+0,4 $\pm$ 40,30	+0,1 $\pm$ 55,38	-13,6 $\pm$ 44,20	0,296*	+6,9 $\pm$ 62,53	-1,3 $\pm$ 30,00	+1,6 $\pm$ 66,27	-2,0 $\pm$ 52,30	0,673*
S.T3	+0,03 $\pm$ 0,35	-0,0 $\pm$ 0,30	-0,1 $\pm$ 0,16	-0,0 $\pm$ 0,10	0,137*	+0,01 $\pm$ 0,36	-0,0 $\pm$ 0,30	-0,02 $\pm$ 0,18	-0,0 $\pm$ 0,10	0,815*
S.T4	-0,03 $\pm$ 0,11	-0,0 $\pm$ 0,10	-0,1 $\pm$ 0,09	-0,0 $\pm$ 0,10	0,577*	-0,04 $\pm$ 0,11	-0,0 $\pm$ 0,10	-0,01 $\pm$ 0,10	-0,0 $\pm$ 0,10	0,225*
TSH	+0,1 $\pm$ 0,64	+0,1 $\pm$ 0,50	-0,2 $\pm$ 0,89	-0,0 $\pm$ 0,50	0,131*	+0,1 $\pm$ 0,68	+0,1 $\pm$ 0,50	-0,2 $\pm$ 0,75	-0,0 $\pm$ 0,40	0,148*
Glukoz	-0,6 $\pm$ 8,47	-1,0 $\pm$ 9,00	-0,4 $\pm$ 8,35	-1,0 $\pm$ 7,50	0,946	-1,5 $\pm$ 7,72	-1,0 $\pm$ 7,00	+1,7 $\pm$ 9,50	-1,0 $\pm$ 16,00	0,225
HOMA-IR	-0,4 $\pm$ 1,65	-0,1 $\pm$ 1,10	-0,6 $\pm$ 1,57	-0,2 $\pm$ 0,80	0,570*	-0,3 $\pm$ 1,02	-0,1 $\pm$ 0,90	-0,6 $\pm$ 2,51	-0,2 $\pm$ 1,30	0,422*
QUICKI	+0,01 $\pm$ 0,02	-0,0 $\pm$ 0,00	-0,0 $\pm$ 0,03	-0,0 $\pm$ 0,00	0,925	+0,01 $\pm$ 0,02	-0,0 $\pm$ 0,00	+0,0 $\pm$ 0,03	-0,0 $\pm$ 0,00	0,599
HOMA-% β	-5,8 $\pm$ 25,24	-1,3 $\pm$ 16,80	-11,5 $\pm$ 39,21	-1,1 $\pm$ 12,50	0,898*	-4,2 $\pm$ 14,99	-2,1 $\pm$ 15,20	-14,5 $\pm$ 47,90	+2,5 $\pm$ 15,50	0,601*
G/I	+0,6 $\pm$ 4,04	+0,3 $\pm$ 3,20	+0,2 $\pm$ 4,22	+0,3 $\pm$ 4,30	0,917*	+0,8 $\pm$ 4,10	+0,6 $\pm$ 3,00	-0,04 $\pm$ 4,01	-0,6 $\pm$ 3,60	0,484*
VAI	-0,1 $\pm$ 0,96	-0,0 $\pm$ 0,70	-0,2 $\pm$ 1,34	-0,0 $\pm$ 0,40	0,602*	-0,2 $\pm$ 1,04	-0,0 $\pm$ 0,50	+0,01 $\pm$ 1,13	+0,1 $\pm$ 0,90	0,648*
LAP	-6,4 $\pm$ 19,01	-2,6 $\pm$ 13,80	-12,4 $\pm$ 28,87	-6,1 $\pm$ 10,00	0,372*	-8,3 $\pm$ 23,53	-2,9 $\pm$ 13,20	-7,4 $\pm$ 18,74	-3,4 $\pm$ 11,20	0,920*
T-KOL/HDL	+0,1 $\pm$ 0,92	+0,1 $\pm$ 1,20	+0,6 $\pm$ 0,97	+0,4 $\pm$ 0,70	0,088*	+0,2 $\pm$ 0,81	+0,1 $\pm$ 1,20	+0,4 $\pm$ 1,22	+0,2 $\pm$ 0,90	0,356
LDL/HDL	+0,1 $\pm$ 0,73	-0,0 $\pm$ 0,80	+0,7 $\pm$ 0,92	+0,3 $\pm$ 0,80	0,069*	+0,2 $\pm$ 0,72	+0,1 $\pm$ 0,90	+0,4 $\pm$ 0,99	+0,3 $\pm$ 0,50	0,498*
TG/HDL	-0,1 $\pm$ 1,22	-0,0 $\pm$ 0,80	-0,1 $\pm$ 1,41	+0,1 $\pm$ 0,50	0,586*	-0,1 $\pm$ 1,19	+0,0 $\pm$ 0,70	+0,1 $\pm$ 1,42	+0,1 $\pm$ 1,11	0,681*

M $\pm$ IQR: Medyan $\pm$ Çeyrekler arası genişlik, 17-OH-prog:17-hidroksiprogesteron, HDL-K:HDL kolesterol, LDL-K: LDL kolesterol, CRP:C-reaktif protein, TG: Trigliserid, E2: Estradiol, FSH: Follikül uyarıcı hormon, LH: Lüteinize edici hormon, Prog: Progesteron, PRL:Prolaktin, SHBG: Seks hormon başlatıcı globülin, S testosteron: Serbest testosteron, T testosteron: Total testosteron, DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat, S.T3: Serbest T3, S.T4: Serbest T4, HOMA-IR: insülin direnci için homeostatik model değerlendirme indeksi, QUICKI: kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi, HOMA-% β : beta hücre fonksiyonu için homeostatik model değerlendirme indeksi, G/I: glukoz/insülin oranı, VAI: viseral adipozite indeksi, LAP: lipit birikim ürünleri indeksi

Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t test kullanılmıştır.

*normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında mann whitney u test kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

PKOS, adolesanlarda ve üreme çağındaki kadınlarda sıklıkla görülen, düzensiz menstruasyon döngüsü, hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisiyle ilişkili olan endokrin bir bozukluktur [1]. Vücut ağırlığı artışı, obezite ve insülin direnci PKOS'lu bireylerde sıklıkla görülmektedir [2]. Son yıllarda yapılan gen çalışmalarında obeziteyle ilişkili genler keşfedilmiş, obeziteyle en güçlü ilişkiye sahip olan genlerin FTO ve MC4R olduğu öne sürülmüştür [5, 6]. PKOS'lu hafif şişman ve obez kadınlarda da obeziteyle ilişkili gen polimorfizmlerinin görüldüğü bildirilmiştir [6, 7].

PKOS'lu bireylerde vücut ağırlığı kaybının klinik bakımdan oldukça önemli olduğu belirtilmektedir. Tıbbi beslenme tedavisinin uygulanmasıyla vücut ağırlığında meydana gelen azalmanın insülin direncini azalttığı ve androjen seviyelerinde iyileşme sağladığı saptanmıştır. Ancak PKOS'lu hastalarda tıbbi beslenme tedavisi için en uygun diyet kompozisyonunun ne olduğuna dair ortak bir görüş bulunmamakla birlikte, genelde doymuş yağ içeriği ve glisemik indeksi düşük, posadan zengin bir diyet programı hazırlanmaktadır [17].

Bu çalışma, PKOS'lu bireylerde FTO ve MC4R gen polimorfizmini saptamak ve aynı zamanda diyet müdahalesi uygulanarak müdahalenin vücut bileşimi ve bazı biyokimyasal parametrelere etkisini belirlemek amacıyla planlanıp yürütülmüştür.

5.1. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

Adolesanlarda ve üreme çağındaki kadınlarda sık görülen, yaklaşık %5-10'unda üremeyi etkileyen PKOS, endokrin bir bozukluktur [1]. Çalışmaya katılan hastaların yaşları 18-45 yıl arasında değişmektedir. Yaş ortalamaları ise $30,4 \pm 9,66$ yıldır (Çizelge 4.1).

Çalışmaya katılan bireylerin sosyodemografik özelliklerinin belirlenmesi, sağlık durumları ile yakından ilişkili olduğundan dolayı oldukça önemlidir [340]. Ülkemizde yapılmış olan TBSA sonuçlarına göre kentlerde yaşayan kadınların %19,6'sının en az lise mezunu oldukları ve kentlerde yaşayan bireylerin kırsal alanda yaşayan bireylere göre daha eğitilmiş oldukları gösterilmiştir [341]. Sosyoekonomik özellikler ve PKOS arasında belirlenmiş bir ilişki bulunmamakla birlikte, düşük sosyoekonomik durumun obezite ve insülin direnci gibi

PKOS'la bağlantılı olan sağlık sorunlarıyla ilişkisinin olduğu bildirilmektedir [342]. Yapılan bu çalışmada hastaların büyük çoğunluğunun lise (%52,1) ve üniversite mezunu (%43,7) olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya katılan hastaların eğitim durumunun oldukça yüksek olduğu görülmektedir (Çizelge 4.1). Katılımcılar üniversite hastanesi endokrinoloji polikliniğinden çalışmaya yönlendirilmişlerdir. Üniversite öğrencileri ve akademisyenlerin üniversiteye ulaşım imkânı daha kolay olduğundan hasta profilinin eğitim düzeyi yüksek bulunmuştur. Çalışmaya katılan hastaların sigara (%16,6) ve alkol (%12,5) kullanma oranları da düşük bulunmuştur (çizelge 4.3). Bir paket sigara içerisinde 20 adet sigara bulunduğu düşünüldüğünde çalışmaya katılan ve sigara kullanan hastaların ortalama $15,5 \pm 4,41$ adet/gün (Çizelge 4.3), yani günde bir paketten az sigara kullandıkları belirlenmiştir.

PKOS'un aile bireyleri arasında görülme sıklığı yüksek olup genetik geçiş oranının %22-40 olduğu bildirilmiştir [343-345]. PKOS tanısı almış bireylerin kız kardeşlerinde de LH değerlerinde artış ve hiperandrojenemi gelişimi olduğu görülmüştür [346]. Yapılan bir çalışmada PKOS tanılı bireylerin kız kardeşlerinin %22'sinde PKOS, %24'ünde hiperandrojenemi bulunduğu saptanmıştır [347]. Başka bir çalışmada da PKOS'lu bireyler ve akrabaları incelenmiş, PKOS'lu bireylerin anne ve kardeşlerinde insülin direnci ve karbonhidrat metabolizma bozuklukları görülme sıklığının yüksek olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada PKOS'lu bireylerin kız kardeşlerinde ve annelerinde artmış serum androjen düzeyleri dikkat çekmiştir [54]. PKOS'un genetik olarak geçiş olasılığının yüksek olduğu bilinmekle birlikte anne tarafında var olan PKOS geçmişi daha yüksek risk oluşturmaktadır [348, 349]. Bu çalışmadaki hastaların ise %31,2'sinin ailesinde PKOS hikayesinin olduğu ve hastaların %26,7'sinin annesi %46,7'sinin ise kız kardeşinin PKOS'lu olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.2).

Adet düzensizliği, amenore, hirsutizm ve hiperandrojenizm PKOS'un klinik belirtilerinin başında gelmektedir. Yapılan bir çalışmada sağlıklı vücut ağırlığına sahip PKOS'lu kadınların %76'sinde tüylenme, %68'inde cilt problemleri, %16'sında infertilite, %81'inde adet düzensizliği, %27'sinde depresyon; fazla kilolu veya obez PKOS'lu kadınların %85'inde tüylenme, %50'sinde cilt problemleri, %33'ünde infertilite, %69'unda adet düzensizliği, %41'inde depresyon [350], başka bir çalışmada da %80'inde adet düzensizliği, %60'ında hirsutizm, %30'unda akne-sivilce, %40'ında obezite görüldüğü bildirilmiştir [351]. PKOS'lu kadınlarda adet düzensizliğine neden olan hormonal düzensizlikler sıklıkla

karşılaşılan bir durumdur. Adet düzensizliği de bazı durumlarda 35 günden daha uzun sürebilen dirençli döngüye dönüşebilmektedir [348]. Bu çalışmada da belirtilen çalışmalara benzer sonuçlar bulunmuştur. Hastalarda en çok görülen semptom %77,1 ile adet düzensizliğidir. Diğer semptomlara bakıldığında bireylerin %50,0'sinde tüylenme, %52,1'inde şişmanlık, %29,2'sinde akne-sivilce, %20,8'inde yorgunluk, %54,2'sinde saç dökülmesi ve %14,6'sında depresyon varlığı saptanmıştır (Çizelge 4.2).

Sigara ve alkol kullanılmamasının hem sağlıklı yaşam hem de diyabet kontrolü için oldukça önemli olduğu bildirilmektedir. PKOS'lu kadınlarda insülin düzeylerinde artış ve tip 2 diyabet gelişimi oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Sigara kullanımı dolaşımdaki insülin antagonisti olarak görev alan hormonların düzeyinde artışa neden olarak insülin duyarlılığında azalmaya neden olmaktadır [352]. Sigara kullanan bireylerde plazma insülin seviyesi daha yüksek olmakla birlikte tip 2 diyabetlilerde sigara kullanımının insülin salınımı ve glukoz metabolizması üzerindeki etki mekanizması net değildir [353]. Bu çalışmada hastaların %16,6'sının sigara içme, %12,5'inin de alkol tüketme alışkanlıklarının olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.3). Hastaların günlük sigara kullanım miktarı ortalama $15,5 \pm 4,41$ adet, sigara kullanma süresinin ise ortalama $6,0 \pm 6,23$ yıl olduğu görülmüştür (Çizelge 4.3).

Kilolu ve obez PKOS hastalarında diyet tedavisi ve egzersiz gibi yaşam tarzı müdahaleleri ile vücut ağırlığı kaybı sağlanmasının tedavide birincil amaç olması gerektiği bildirilmektedir [13, 354]. Bu çalışmada hastaların %58,3'ünün daha önce diyet yaptığı, diyet uygulayan hastaların %71,4'ünün diyet önerilerini diyetisyenden aldığı görülmüştür (Çizelge 4.4). Çalışmaya BKİ değerine göre kilolu veya şişman PKOS'lu hastalar dahil edilmiştir. Bu nedenle çalışmaya katılan hastaların daha önce zayıflamak için beslenme veya daha farklı yaşam tarzı müdahalelerine başvurmuş olmaları beklenen bir durumdur.

Obezite, prevalansı gittikçe artmakta olan ciddi bir sağlık problemidir. Obeziteye neden olan faktörlerin başında alınan enerjiden fazlasının alınması, genetik ve çevresel faktörler, yaşam tarzı değişiklikleri, besine ulaşılabilirliğin artışı, öğün atlama ve yanlış beslenme alışkanlıkları gelmektedir [130, 355]. Öğün atlama ile obezite arasında bir ilişki olduğu öne sürülmektedir [356]. Öğün atlamanın tüketilen öğünlerdeki tercih edilen besinlerin türü ve miktarını etkilediği bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada gün içerisinde tüketilen öğün sayısı fazla olan bireylerin daha aktif oldukları ve tercih ettikleri besinlerin daha sağlıklı olduğu saptanmıştır [357, 358]. Ayrıca tüketilen öğün sayısı ve sıklığındaki artışın besinlerin

termik etkisi ve toplam enerji harcamasında artış sağlayabileceği bildirilmektedir [359]. Bu nedenle obezite gelişim riskinin azaltılmasında ana ve ara öğün yapma durumu ve öğün sayılarının düzenlenmesi önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada hastaların genel öğün düzenlerine ait bilgiler Çizelge 4.5'te gösterilmiştir. PKOS'lu hastaların %43,8'inin ana öğün atladığı ve sıklıkla atlanan ana öğünün öğle olduğu; %83,3'ünün de ara öğün tükettikleri belirlenmiştir. Ayrıca ana ve ara öğün tüketim sayıları ortalama $2,6 \pm 0,57$ ve $1,6 \pm 1,02$ 'dir. Ayrıca toplamda hastaların %39,6'sının yemekleri hızlı tükettikleri, %60,4'ünün ise normal sıcaklıkta tüketmeye dikkat ettikleri sonucu elde edilmiştir (Çizelge 4.5). Çalışmada katılımcıları kilolu/şişman PKOS'lu kadınlardır. Öğün atlamanın obezite gelişimi ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde bu çalışmaya katılan hastaların öğün atlıyor olmaları beklenen bir durumdur. Ancak aynı zamanda hastaların yarısından fazlasının ara öğün tükettiği de dikkat çekicidir. Ev dışında tüketilen öğün sayılarına ait bilgiler ise Çizelge 4.6'da gösterilmiştir. Buna göre son 1 ayda dışarıda en fazla tüketilen öğünün öğle öğünü ($10,8 \pm 7,90$) olduğu belirlenmiştir. Öğle öğününde tercih edilen yemek türünün ise sıklıkla tabldot sulu yemek ve ev yemekleri olduğu görülmüştür (Çizelge 4.7). Çalışmaya katılan hastaların çoğunluğunun çalışan ya da öğrenci olması nedeniyle öğle öğünlerinde yemekhane imkanlarından faydalanan olmalarından dolayı bu sonuca ulaşılmış olabilir.

Obezite PKOS ile güçlü bir şekilde ilişkili olup, kadınlardaki obezite vakalarının en az %30'unda PKOS ile karşılaşılmaktadır [34]. PKOS'lu kadınlarda obezite görülme oranı ise farklı tanı kriterleri kullanılma durumu ve çalışma popülasyonlarına göre değişiklik göstermekle birlikte ortalama %50 kadardır [41, 360]. Obezitenin belirlenmesinde en yaygın yöntem olarak WHO'nun önerdiği BKİ değerinin kullanılması Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından da kabul edilmektedir [361]. PKOS'lu kadınlarda BKİ'nin 30'un üzerinde olması vücut ağırlığında artış ile birlikte abdominal yağlanma ve androjen düzeylerinin de artmasına neden olmaktadır [362]. Çalışmaya PKOS'lu kilolu ve obez hastalar alınmış olup, risk grupları bakımından hastaların %68,8'i kilolu, %31,2'si şişman sınıfta yer almaktadır (Çizelge 4.10).

Bel çevresi değeri abdominal yağlanmanın belirlenmesinde ve bozulmuş sağlık durumunun gösterilmesinde önemli bir göstergedir. WHO önerilerine göre bel çevresi ölçümleri, ≥ 80 cm risk ve ≥ 88 cm yüksek risk olarak kabul edilmektedir [361, 363]. PKOS'lu hastalarda abdominal obezitenin belirlenmesinde BKİ ve bel çevresinin yanında bel/kalça oranı da sıklıkla kullanılmaktadır. PKOS'lu kadınlarda özellikle bel çevresi artışına bağlı olarak

bel/kalça oranında artış olabileceği bilinmektedir. Ayrıca plazma testosteron düzeylerinin bel/kalça oranı ile korele olduğu bildirilmektedir [31]. WHO'ya göre kadınlarda bel/kalça oranı 0.85'ten yüksek olduğunda android tip obezite olarak kabul edilmektedir [364]. Bu çalışmaya katılan hastaların bel çevresi risk grubu sınıflandırmasına göre %35,4'ü yüksek riskli grupta, bel/kalça oranı risk grubu sınıflandırmasına göre %56,2'si risk grubunda yer almaktadır (Çizelge 4.10).

Fazla kilolu ve obez PKOS'lu bireylerde fiziksel aktivitenin artırılması önerilmektedir. Fiziksel aktivitenin düzenli bir şekilde sürdürülmesi PKOS'lu hastalarda daha iyi antropometrik ve androjenik profil sağlamaktadır [365]. PKOS'lu bireylerin fiziksel aktivite durumlarının belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada obez PKOS'lu kadınların yarısının yeterli fiziksel aktivite yapmadıkları (günde en az 60 dakika), ancak PKOS'lu kadınların %74'ünün her gün orta yoğunlukta fiziksel aktivite yaptıkları (en az 30 dk/gün) yaptıkları görülmüştür [350]. Ancak başka bir çalışmada ise PKOS'lu kadınlar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında fiziksel aktivite bakımından arada anlamlı bir fark bulunmamıştır [360]. Obez PKOS'lu kadınların düşük enerjili zayıflama diyeti ve egzersiz yapmaları ile birlikte sağlanan vücut ağırlığı kaybı ve antropometrik ölçümlerde iyileşmenin spontan gebelikle sonuçlanan menstruasyon döngüsünde düzelmeyi sağladığı saptanmıştır [257]. Yapılan bir çalışmada düşük enerjili yüksek proteinli diyetin (%30 protein, %40 karbonhidrat, %30 yağ) etkinliği incelenmiştir. Katılımcılar 3 gruba ayrılarak takip edilmiştir. Birinci grup sadece diyet, ikinci grup diyet+kardiyo egzersizi, 3. Grup ise diyet+direnç egzersizi programları ile takip edilmiştir. Çalışma sonucunda 3 grubun vücut ağırlığı kayıpları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. 2 ve 3. Grupta vücut yağ düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca 3 grupta da açlık kan glikozu, insülin, HOMA-IR, serum lipidleri ve testosteron düzeylerinde anlamlı azalma, SHBG düzeylerinde ise anlamlı artış görülmüş, gruplar arasında önemli bir fark bulunmadığı belirtilmiştir [366]. Bu çalışmada hastalara herhangi bir egzersiz önerisi yapılmamış, çalışma süresince fiziksel aktivitelerinde değişiklik yapmamaları istenmiştir. Orta şiddetli aktivite yapılan gün sayısı ortalama $0,4 \pm 0,92$ gün/hf, aktivite için harcanan süre $18,0 \pm 42,10$ dk/hf'dır. IPAQ fiziksel aktivite düzeyi kesim noktalarına göre hastaların %66,7'sinin haftalık MET-dk skorunun 600'den az olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.8). Yürüme ve orta şiddetli aktiviteler birlikte değerlendirildiğinde ise haftada 300 dakika ve üzerinde aktivite yapan birey sayısı 6 (%12,5) olarak bulunmuştur (Çizelge 4.9). Fiziksel aktivite önerilerine göre haftalık aktivite süresinin en az 150 dakika olması istenmektedir [307, 308, 313]

Çalışmaya katılan bireylerin %41,7'sinin fiziksel aktif olma süresinin haftalık 150 dakikadan az olduğu görülmektedir (Çizelge 4.9). Çalışmaya katılanlar arasında yüksek şiddetli aktivite yapan hasta bulunmamaktadır.

5.2. Hastaların FTO ve MC4R Gen Polimorfizmlerine Göre Tanımlayıcı Özellikleri

Obeziteyle ilişkili gen polimorfizmleri içerisinde en güçlü ilişkiye sahip olan genlerin FTO ve MC4R olduğu öne sürülmektedir [3, 4]. Yapılan bir çalışmada da PKOS'lu hafif şişman ve obez kadınların %42-52'sinde FTO gen polimorfizmi görüldüğü bildirilmiştir [7]. Başka bir çalışmada da PKOS'lu kadınlarda FTO geni rs9939609 varyantı A alleli görülme sıklığı %46,2 olarak bulunmuştur [230]. Suudi Arabistan'da PKOS'lu kadınlarda MC4R rs12970134 ve rs17782313 gen varyantlarının araştırıldığı bir çalışmada rs12970134 varyantı risk alleli taşıyan bireylerin oranı AA için %6,3, AG için %40, rs12970134 varyantı risk alleli taşıyan bireylerin oranı ise CC için %7,4, CT için %40,1 olarak bulunmuştur [227]. Başka çalışmalarda da MC4R geni rs17782313 varyantı C alleli görülme sıklığı %29 ve %24,2 olarak bulunmuştur [6, 230]. Obez bireylerde FTO (rs9939609) ve MC4R (rs17782313) genlerinin incelendiği bir çalışmada bireylerin FTO gen polimorfizmi görülme sıklıklarına göre %22,1'inin AA %52,5'inin AT, %25,4'ünün TT genotipine sahip oldukları, MC4R gen polimorfizmi görülme sıklıklarına göre %24,1'inin CC, %49,1'inin CT, %26,8'inin TT genotipine sahip oldukları belirlenmiştir [367]. Bu çalışmada FTO geni rs9939609 varyantı polimorfizm görülme sıklığı (AA+AT) %72,9, MC4R geni rs17782313 varyantı polimorfizm görülme sıklığı %68,8 olarak bulunmuştur (Çizelge 3.6). Yapılan çalışmalarda genellikle PKOS hastalarında BKİ ayırımı yapılmaksızın genotip sıklıkları değerlendirilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda araştırmacılar obez bireylerde hastalık ayırımı yapılmaksızın gen polimorfizmlerinin görülme sıklıklarını incelemişlerdir. Ancak bu çalışmaya katılan bireyler PKOS tanılı olup, BKİ değerlerine göre kilolu ya da şişman grupta yer almaktadır. Bu nedenle risk alleli taşıma sıklığı örnek çalışmalardan ortalama olarak daha fazla bulunmuş olabilir. PKOS ile FTO gen polimorfizminde özellikle A allelinin rol oynadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır [7, 211]. Bir meta-analiz çalışmasında da FTO geni rs9939609 varyantının A allelinin PKOS için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir [211]. Bu çalışmada hastaların diyet müdahalesi öncesinde FTO geni polimorfizm grubunda olmalarının PKOS belirtileri bakımından bir risk oluşturmadığı görülmüştür (Çizelge 4.17).

PKOS'lu bireylerde doymuş yağ ve toplam enerji alımının artması insülin direnci ve obezite ilişkisinde önemli rol oynar [368]. Yapılan bir çalışmada PKOS'u olan ve olmayan zayıf hastaların makro besin ögesi alımları incelenmiş, PKOS'lu hastaların kontrol grubuna göre enerjinin karbonhidrattan gelen yüzdesinin daha düşük, yağdan gelen yüzdesinin ise önemli derecede daha yüksek, enerji alımlarının ise daha düşük olduğu bulunmuştur. Ancak aynı çalışmada PKOS'u olan ve olmayan obez/fazla kilolu hastaların makro besin ögesi alımları arasında fark görülmemiştir [272]. PKOS'lu kadınların, eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, daha yüksek glisemik indeksli bir diyet tükettikleri görülmüştür [260]. Başka bir çalışmada PKOS'lu kadınların sağlıklı kontrol grubuna göre günlük aldıkları toplam enerjinin yağdan gelen oranının daha düşük, posa tüketimlerinin daha yüksek olduğu bulunmuş, bunların dışında toplam enerji alımları ve makro besin ögesi alımları arasında anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir [366]. Omega 6/omega 3 oranının sağlık için önemli olduğu ve obezitenin önlenmesinde önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir [369]. Günümüzde omega 6/omega 3 yağ asidi oranı batı tarzı beslenmenin yaygınlaşmasıyla 30/1'e kadar çıkmış olsa da bu oranın 5/1-10/1 arasında tutulması ve mümkün olduğunca azaltılması önerilmektedir [370-372]. Bu çalışmada da PKOS'lu hastaların diyet müdahalesi öncesi omega 6/omega 3 yağ asidi alımları oranının $13,4 \pm 6,87$ olduğu saptanmıştır (Çizelge 4.13). Ayrıca hastaların diyet müdahalesi öncesi besin günlük kayıtları incelendiğinde enerjinin proteinden gelen oranının $\%16,3 \pm 2,89$, yağdan gelen oranının $\%39,1 \pm 4,92$, karbonhidrattan gelen oranının $\%44,5 \pm 6,04$ olduğu görülmüştür (Çizelge 4.13). TÜBER (2015) sağlıklı beslenme önerilerine göre değerlendirme yapıldığında özellikle enerjinin yağdan gelen oranının fazla olduğu görülmektedir.

FTO gen polimorfizminin beslenme durumu ile ilişkili olduğu, ayrıca FTO gen polimorfizmleri incelendiğinde risk alleli taşıyan hastalarda beslenme durumlarının BKİ artışı ve adipozite gelişimi üzerinde etkili olduğu öne sürülmektedir [158, 159, 373]. Ancak FTO gen polimorfizmine sahip olmanın besin alımını arttırmasına karşın enerji harcaması üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir [160-162]. Başka bir çalışmada da FTO genotipleri ve BMH ile VO_{2max} arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirlenmekle birlikte AA ve AT genotipine sahip bireylerde enerji alımının TT genotipine sahip olan bireylere göre daha fazla olduğu saptanmıştır [158]. Yapılan başka çalışmalarda da FTO geni risk alleli (A) taşıyan bireylerin enerji alımları, risk alleli taşımayan bireylere göre daha yüksek bulunmuştur [373, 374]. Ek olarak bazı hayvan çalışmalarında da FTO gen polimorfizmlerinin diyetle günlük toplam enerji alımı ve harcaması ile ilişkili olduğu

bildirilmiştir [375, 376]. Bu çalışmada diyet müdahalesi öncesinde FTO geni polimorfizm olan ve olmayan hastalar arasında günlük enerji alım miktarları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.14).

Diyetle günlük alınan karbonhidrat miktarı ile FTO geni varyasyonları arasındaki ilişki araştırılmış, ancak aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadığı ya da düşük bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir [373, 377]. Başka bir çalışmada da çocuk ve adolesanlarda FTO rs9939609 varyantları ile diyetle günlük alınan karbonhidrat miktarı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır [377]. Yetişkin bireylerde yapılan bir çalışmada da FTO geni rs17817449 varyantına ait risk allellerini taşıyan bireylerde günlük alınan karbonhidrat miktarının BKİ üzerine etkisi diğer besin öğelerine göre daha düşük bulunmuştur. Ancak bu etki beyaz ırkta gösterilmekle birlikte Afrikalı Amerikanlarda görülmemiştir [378]. Bu çalışmada da FTO geni polimorfizm olan ve olmayan hastalar arasında karbonhidrat alım miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Çizelge 4.14).

PKOS'lu bireylerde posa alımının açlık kan glikozu ve insülin düzeyleri üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır [379]. Yapılan çalışmalarda posa ve FTO geni arasındaki ilişki Tip 2 diyabetli bireyler üzerinde ele alınmıştır [380, 381]. Tip 2 diyabet tanılı hastalarda FTO geni rs9939609 AA genotipi taşıyıcısı olan bireylerin posa alımlarının diğer allel taşıyıcılarına göre daha düşük olduğu belirlenmiş, bu durumun BKİ'den bağımsız olduğu ifade edilmiştir [381]. Başka bir çalışmada da FTO geni rs8050136 varyantlarının beyaz ırkta posa ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bu ilişki siyahlarda ve Meksikalı Amerikalılarda görülmemiştir [380]. Bu çalışmada FTO geni polimorfizmi olan ve olmayan hastaların diyetle posa alım miktarları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.13).

Diyetle alınan protein ve FTO gen polimorfizmi arasındaki ilişki araştırılmaktadır [382, 383]. Farklı ırklarda yapılan bir çalışmada FTO geni rs9939609 varyantına ait A alleleline sahip olan bireylerin diyetle aldıkları protein miktarının diğer gruba göre daha yüksek olduğu ve protein alımı-BKİ ilişkisinin beyaz ırka ait bireylerde daha fazla olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucunda diyetle yüksek protein alımının FTO geni risk alleli taşıyan bireylerde adipozite artışı ve yüksek BKİ ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir [159]. FTO geninin farklı gen varyantları ile yapılan çalışmalarda da protein alımının BKİ ve bel çevresi üzerine etkisinin olduğu, risk alleli taşıyan bireylerde protein alımları az olduğunda BKİ ve bel çevresinde artış görüldüğü bildirilmiştir [382, 383]. Bu çalışmada FTO gen polimorfizmi

olan ve olmayan hastalar arasında diyetle alınan protein miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte polimorfizmi olan hastaların diyet müdahalesi öncesindeki protein alımlarının (g/gün) polimorfizm bulunmayan hasalara göre bir miktar fazla olduğu görülmüştür (Çizelge 4.13).

Diyetle alınan yağ ile FTO genotipleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmakla birlikte FTO gen varyantlarının yol açtığı obezitede yüksek yağlı diyetler ile düşük fiziksel aktivite seviyesinin önemli rol oynadığı belirtilmektedir [384]. Yapılan çalışmalarda FTO genine ait farklı varyantların risk allelini taşıyan bireylerde diyetle yağ alımlarının risk alleli taşımayan bireylere göre daha fazla, risk alleli taşımanın enerjinin yağdan gelen yüzdesi ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir [373, 385]. Tip 2 diyabetli bireylerde yapılan bir çalışmada FTO geni rs9939609 AA genotipine sahip bireylerin diğer genotiplere sahip olan bireylere göre yağ alımlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur [381]. Diyetle alınan toplam yağ alımı yerine doymuş yağ asitlerinin alım miktarlarının yüksek olmasının FTO geni ve BKİ arasındaki ilişkiyi güçlendirdiği, FTO risk alleli taşıyan bireylerde diyetle alınan doymuş yağ miktarının azaltılmasının daha az ağırlık kazanımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [386]. Bu çalışmada FTO gen polimorfizmi olan ve olmayan bireyler arasında alınan toplam yağ ve yağ asitleri miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.13).

MC4R geni rs17782313 varyantı genotipleri arasındaki farka bakıldığında $BKİ \geq 25$ olan bireyler arasında CC genotipine sahip bireylerin diğer genotiplere göre enerji ve yağ alımlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüş, farklı genotipler arasında karbonhidrat ve protein alımlarında anlamlı fark bulunmamıştır [387]. Başka bir çalışmada MC4R genotipleri arasında bireylerin enerji ve makrobesin ögesi alımlarında fark bulunmazken enerjinin yağdan gelen oranı CC grubunda diğer gruplardan anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur [388]. Benzer bir çalışmada da MC4R geni rs17782313 varyantına sahip bireylerden CC genotipine sahip olanların toplam enerji, yağ ve protein alımları diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [389]. Bu çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı farkın sadece TDYA (%) alım miktarında olması ile birlikte diğer yağ alım miktarlarının (yağ (g), yağ (%), DYA (%)) da gen polimorfizmi olan grupta bir miktar daha fazla olduğu görülmektedir (Çizelge 4.13).

FTO ve MC4R gen polimorfizmleri ve besin alımları arasındaki ilişkinin gösterildiği çalışmalar dışında farklı genotipe sahip bireylerin enerji ve makrobesin ögeleri alımları arasında fark bulunmayan çalışmalar da mevcuttur [390, 391]. Hastaların 3 günlük besin kayıtlarından elde edilen enerji ve besin ögesi tüketim miktarları bakımından gen grupları arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.14). Ayrıca hastaların diyet müdahalesi öncesinde FTO ve MC4R geni polimorfizm grubunda olmalarının enerji ve makrobesin ögesi alımları bakımından bir risk oluşturmadığı görülmüştür (Çizelge 4.18). Bu çalışmada gen grupları arasında enerji ve besin ögeleri alımlarında fark bulunmamasının nedeni hastaların besin tüketim durumlarını eksik beyan etmiş olmalarından kaynaklanıyor olabilir. Bu verilerin ilk sınırlayıcı özelliği ardışık günlerde kaydedilmiş olmasıdır. Bunun yerine rastgele ve hafta sonlarını içerecek biçimde kayıt tutulması “olağan besin-besin ögesi tüketiminin” daha doğru tahmin edilmesini sağlayacaktır. Besin günlüğü/besin kaydı yönteminin diğer olumsuz özelliği katılımcıların günler ilerledikçe yiyecek sayısını azaltma, kayıt sürecini basitleştirme eğilimidir. Bu nedenle bu yöntemde besin alımının önemli ölçüde eksik raporlanması riski mevcuttur. Yapılan incelemelerde hastaların %70,8’inin beyan ettikleri günlük enerji alım miktarlarının bazal enerji harcamalarının altında olduğu belirlenmiştir (Çizelgede gösterilmemiştir). Yapılan çalışmalarda araştırılan gen varyantının farklı olması, örneklem grubunun farklı ırktan olması ya da hastalık gruplarındaki farklılık da elde edilen sonuçları etkilemektedir. Ayrıca diyet müdahalesi öncesinde gruplar arasında fark bulunmaması, zayıflama diyetinin gruplar üzerindeki etkinliğinin ayrı ayrı görülebilmesini sağlaması bakımından önemlidir.

İnsanda birçok organda ekspresyonu gerçekleşmekle birlikte FTO geni, iştah davranışı ve yağ asidi metabolizmasından sorumlu olan beynin hipotalamus, beyincik ve hipokampus bölgelerinde daha yoğun bulunmaktadır [144, 145]. Literatürde FTO’yla ilgili farklı SNP’lerle (rs1861868, rs1421085, rs805136, rs17817449, rs1121980) obezite arasında ilişki görülmekle birlikte özellikle FTO geninin ilk nitronunda meydana gelen SNP’lerin (rs9939609) ve mutasyonların obezite ve yağ kütlesi artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [149]. Meta-analiz ve sistematik derleme çalışmasında PKOS tanılı kadınlarda genel popülasyona göre FTO gen polimorfizmi ve BKİ arasında daha güçlü bir ilişki bulunduğu belirlenmiştir [7]. Yapılan bir çalışmada FTO geni rs9939609 polimorfizminin obezite riskini %31 oranında arttırdığı, homozigot risk alleli (AA) taşıyan bireylerde obezite görülme riskinin 1,67 kat fazla olduğu belirlenmiştir [156]. Farklı popülasyon ve yaş gruplarında yapılan çalışmalarda da FTO geni risk alleli taşıyıcılarında vücut ağırlığı ve/veya

BKİ değerlerinin risk alleli taşımayan gruba göre daha fazla olduğu görülmüştür [392-399]. FTO geni varyantlarının vücut yağı ile birlikte yağsız vücut kütlesi ile de ilişkili olduğu bildirilmektedir [400]. Sporcu bireylerde yapılan bir çalışmada da TT genotipine sahip bireylerin risk alleli olan AA genotipine sahip bireylere göre yağsız vücut kütlelerinin daha fazla olduğu bulunmuştur. Çalışmada yağsız kütlelerdeki farkın özellikle apendiküler, kol ve bacak bölgelerinde olduğu ve bu nedenle FTO geninin yağsız vücut kütlesiyle segmental olarak da ilişkili bulunduğu bildirilmiştir [401]. FTO geni rs9939609 ve MC4R geni rs17782313 polimorfizmlerinin PKOS ile ilişkili olduğu belirlenmiştir [6]. Farklı SNP'lerin incelendiği bir çalışmada da PKOS'lu bireylerde FTO ve MC4R genlerindeki polimorfizmlerin BKİ ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [8]. Derleme bir araştırmanın sonucunda, PKOS'lu hastalarda FTO gen polimorfizminin BKİ üzerinde etkili olduğu [7], özellikle FTO geni rs9939609 T/A polimorfizmi ve A alleli varlığının PKOS gelişimi için bir risk faktörü oluşturduğu bulunmuştur [211]. Bu çalışmada FTO geninin farklı genotiplerine sahip bireyler arasında antropometrik ölçümler bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Çizelge 4.14). Ayrıca hastaların diyet müdahalesi öncesinde FTO geni polimorfizm grubunda olmalarının antropometrik ölçümler bakımından bir risk oluşturmadığı görülmüştür (Çizelge 4.16). Ancak yapılan çalışmalar genellikle obezite üzerine odaklanmıştır. Bilindiği üzere PKOS bel çevresi ve abdominal yağlanma artışı ile oldukça ilişkili bir endokrin bozukluktur. Bu çalışmada bireylerin hepsinin PKOS tanılı olmasından dolayı bel çevrelerinin ve abdominal yağlanma göstergelerinin genotipe göre çok farklı olmayabileceği düşünülebilir. Ayrıca örneklem sayısının arttırılmasının ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmasının daha anlamlı sonuçlar sağlayacağı düşünülmektedir.

Membrana bağlı bir reseptör tarafından kodlanan MC4R geni FTO genine benzer şekilde besin alımının kontrolü ve enerji dengesinde düzenleyici bir rol oynamaktadır [174, 175]. Son yıllarda, obez hastalarda çok sayıda MC4R geni mutasyonu olduğu bildirilmiş ve bu gende şimdiye kadar 200'den fazla mutasyon tespit edilmiştir [178-180]. Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada PKOS'lu bireylerde MC4R geni rs17782313 genotipleri arasındaki farka bakıldığında bireylerin BKİ'leri arasında anlamlı fark olduğu ve CC genotipine sahip bireylerin en yüksek BKİ'ye sahip oldukları bulunmuştur [227]. Yapılan başka bir çalışmada da benzer olarak obez bireylerin genotiplere göre farklılıklarına bakıldığında BKİ'leri arasında anlamlı fark olduğu ve CC genotipine sahip olan bireylerin en yüksek BKİ'ye sahip oldukları görülmüştür. Aynı şekilde bel çevresi ve vücut yağ yüzdeleri arasında da anlamlı

fark olup, en riskli grubun CC alleleline sahip olan bireyler olduğu bulunmuştur [367]. MC4R'nin farklı bir varyantı olan rs12970134 genotipleri arasındaki antropometrik ölçüm farklılıklarına bakıldığında PKOS'lu bireylerde A allelini taşıyan bireylerin GG genotipine sahip bireylere göre BKİ değerleri arasında fark olmaksızın bel çevrelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu bildirilmiştir [402]. MC4R geni rs17782313 varyantının incelendiği bir çalışmada genotipler arasında BKİ ve vücut ağırlığında anlamlı fark görülmekle birlikte (CC genotipinde en yüksek), bel çevresi ve total vücut yağı (%) değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmada 9 aylık takip sonrasında ise bu değerlerde anlamlı azalma görüldüğü ifade edilmiştir [403]. Bu çalışmada MC4R geninin farklı genotiplerine sahip bireyler arasında antropometrik ölçümler bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.14). Ayrıca vücut ağırlıkları ve vücut yağ (%) miktarı bakımından genotipler arasında anlamlı fark görülmemekle birlikte en yüksek vücut ağırlığı ve vücut yağ oranına (%) sahip olan grubun polimorfizm olan grup olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca diyet müdahalesi öncesinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmaması, zayıflama diyetinin gruplar üzerindeki etkinliğinin ayrı ayrı görülebilmesini sağlaması bakımından önemlidir.

MC4R geni rs17782313 varyantı genotipleri arasındaki farka bakıldığında $BKİ \geq 25$ olan bireyler arasında CC genotipine sahip bireylerin diğer genotiplere göre günlük fiziksel aktivite sürelerinin diğer genotipe sahip bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte daha düşük olduğu görülmüştür [387]. Yapılan bir araştırmada fiziksel aktivite düzeyi ile FTO gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bireylerde fiziksel aktivite düzeyi düşük olduğunda FTO gen polimorfizmi A alleli taşıyıcılarında obezite riski artışı ile ilişkili bulunmuştur. Fiziksel aktivite düzeyi yüksek olduğunda ise FTO polimorfizmi ile obezite arasında ilişki bulunmamıştır. MC4R gen polimorfizminde ise bu tarz bir ilişki bulunmamıştır [390]. Tip 2 diyabetli bireylerde yapılan bir çalışmaya göre FTO geni rs9939609 varyantı A alleli taşıyan bireylerle TT genotipine sahip bireyler arasında kuvvetli fiziksel aktivite yapma durumlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak MC4R geni rs17782313 varyantı incelendiğinde kuvvetli fiziksel aktivite yapan bireyler içerisinde C alleli taşıyan bireylerin oranı %22,9 iken TT genotipine sahip bireylerin oranı %77,1 olarak bulunmuştur [404]. Başka bir çalışmada cinsiyet ayrımı yapılmaksızın FTO geni rs9939609 varyantı genotiplerine sahip bireylerin MET değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır [405]. Bu çalışmada FTO gen polimorfizm olan ve olmayan hastaların MET değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Aynı şekilde

MC4R gen polimorfizm olan ve olmayan hastaların MET değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu çalışmada bireylerin IPAQ skoruna göre ortanca MET değerleri toplamda $495,0\pm449,63$ dk/hf olarak bulunmuştur (Çizelge 4.12). Çalışmaya katılan bireyler arasında yüksek şiddetli aktivite yapan birey yoktur. Ayrıca hastalardan çalışma süresince fiziksel aktivitelerinde değişiklik yapmamaları istenmiştir. Fiziksel aktivitenin FTO, MC4R veya fiziksel aktivite ile ilişkili farklı genler ile ilişkili olarak vücut ağırlığı kaybı üzerinde etkili olabileceği düşünülerek gen polimorfizmleri arasında fiziksel aktivite önerilerinin etkisinin incelendiği çalışmaların planlanması önerilmektedir.

Obezite ve sağlık ile ilgili olarak FTO geninin etkilerinin değerlendirilmesinde, biyokimyasal bulgular önemli bir yer tutmaktadır. Çocuk ve adolesanlarda yapılan bir çalışmada hafif şişman ve obezlerde FTO geni rs9939609 polimorfizmlerinin açlık kan glukozu, trigliserid ve kolesterol düzeyleri ile anlamlı bir ilişkisinin bulunmadığı bildirilmiştir [406]. Başka bir çalışmada ise FTO geni rs3751812 polimorfizminin azalmış HDL kolesterol ve artmış LDL kolesterol ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [407]. FTO genine ait farklı polimorfizmlerin açlık kan glukoz düzeyinde artma, HDL kolesterol düzeyinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [224, 408]. Buna karşın yapılan bir çalışmada FTO geni rs9939609 TT alleleline sahip bireylerin AA alleleline sahip bireylere göre insülin, HOMA-IR ve trigliserid seviyelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır [409]. PKOS'lu hastalar ile yapılan bir çalışmada FTO geni genotipleri arasında testosteron ve serbest androjen indeksi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır [210]. FTO genine ait farklı bir varyantın incelendiği bir çalışmada CC grubunda olan hastaların kan glukoz değerlerinin diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek olduğu, HOMA değerlerinde ise anlamlı bir farklılık bulunmadığı sonucu elde edilmiştir [219]. Benzer bir çalışmada da FTO geni genotip grupları arasında açlık kan glukoz düzeylerinde anlamlı farklılık bulunurken, insülin, HOMA, HbA1c, kolesterol, trigliserid değerlerinde anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir [367]. PKOS'lu hastalarda FTO geni rs1421085 ve rs17817449 varyantlarının incelendiği bir çalışmada da genotipler arasında SHBG, serbest testosteron, glukoz, insülin ve kolesterol düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmadığı gösterilmiştir [223].

Bu çalışmada, FTO geni polimorfizm olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet hormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Ancak HDL kolesterol ve TSH düzeylerinin polimorfizm olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı miktarda fazla olduğu bulunmuştur (Çizelge 4.15). Ancak insülin düzeyleri ve

HOMA-IR değerlerine bakıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da polimorfizm olan grupta yer alan hastaların polimorfizm olmayan gruptan daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir. Örneklem sayısının arttırılmasının daha anlamlı sonuçların elde edilmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

FTO gen polimorfizminin bazı inflamatuvar göstergelerle de ilişkili olabileceği ifade edilmektedir. Morbid obez bireylerde yapılan bir çalışmada FTO rs9939609 A alleli bulunan bireylerin TT alleleline sahip bireylere göre CRP seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur [410]. FTO geni rs9939609 polimorfizmlerinin CRP ile ilişkili olduğu [411], hatta bu ilişkinin obeziteden bağımsız olarak da belirlendiği ifade edilmiştir [412]. Bu çalışmada polimorfizm olan ve olmayan hastaların CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Çizelge 4.15). Ancak CRP düzeyi inflamatuvar bir gösterge olduğundan dolayı birçok faktörden etkilenebilmektedir. Çalışmaya katılan bireylerin hastalık durumları sorgulanmış olmakla birlikte bireylerin bildirmedikleri hafif derecede bir inflamasyon varlığı bile CRP düzeylerini etkilemiş olabilir.

Yapılan bir çalışmada obez bireylerde MC4R (rs17782313) genine ait farklı genotipler arasında açlık kan glukozu, insülin, HOMA değerleri, HbA1c, TG ve LDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür [367]. Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada PKOS'lu bireylerde MC4R geni rs17782313 polimorfizmleri arasındaki farka bakıldığında bireylerin AMH, LH, FSH düzeyleri ve LH/FSH oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [227]. MC4R geni rs17782313 varyantı farklı genotipleri arasında açlık kan glukoz, 120 dakikalık glukoz, insülin duyarlılığı ve salınımı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak 9 aylık takip sonrasında değerlerde anlamlı azalma görülmüştür [403]. Bu çalışmada diyet müdahalesi öncesinde MC4R geni polimorfizm olan gruptaki hastaların total testosteron düzeyleri polimorfizm olmayan gruptaki hastaların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.15). PKOS hastalarında testosteron seviyelerinde artış, beklenen bir durumdur. Bu çalışmada hastada polimorfizm varlığında testosteron seviyelerinin polimorfizm olmayan gruba göre daha düşük olması dikkat çekici bir sonuçtur. Diğer biyokimyasal bulgular bakımından polimorfizm olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.15).

5.3. Hastaların Diyet Müdahalesine Uyumu

Tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivitenin artırılması ve yaşam tarzı müdahaleleriyle birlikte vücut ağırlığı kaybının sağlanması PKOS'lu kadınlar için başlangıçta uygulanması gereken tedavi protokolünü oluşturmaktadır [413]. PKOS'lu bireylerde vücut ağırlığı kaybının sağlanmasında farklı diyet önerileri bildirilmektedir. Düşük glisemik indeksli, yüksek protein ve düşük karbonhidratlı, yüksek posalı veya modifiye yağ asitlerini içeren farklı diyet yaklaşımlarının vücut ağırlığı kaybı ile birlikte hormonal ve metabolik bakımdan da olumlu etki sağladığı ifade edilmiştir [414]. Düşük karbonhidrat (%43), yüksek posa ve %45 yağlı bir diyetin metabolik profilde iyileşme sağladığı [9], düşük hayvansal yağ, yüksek posa, düşük glisemik indeksli karbonhidratlar, tekli doymamış yağ asidi ile omega-3 yağ asidi içeren diyet önerisinin insülin direnci, testosteron düzeyi, vücut ağırlığı, bel/kalça oranı, total kolesterol, açlık glikozu ve açlık insülinini azalttığı belirtilmiştir [415]. Zayıflama diyetlerinde yüksek proteinli beslenme programları sıklıkla kullanılmaktadır. Bu nedenle PKOS'lu hastalara verilen tıbbi beslenme tedavisi önerileri içerisinde de bu programlar ön plana çıkmaktadır. Yüksek proteinli diyetlerin insülin direncinde ve vücut ağırlığında azalma sağlaması bakımından önemli olduğu ifade edilmektedir [368]. Ancak yüksek proteinli bir beslenme programı ile normal kontrol diyetinin karşılaştırıldığı bir çalışmanın sonuçlarında anlamlı fark bulunmamıştır [282]. Bu çalışmada, TÜBER önerileri dikkate alınarak enerjinin proteinden gelen oranı %15-20, yağdan gelen oranı %25-30, karbonhidrattan gelen oranı %50-55 olacak şekilde diyet müdahalesi planlanmıştır. Diyet müdahalesi öncesi ve sonrasında sırasıyla enerjinin proteinden gelen oranı $16,3 \pm 2,89$ - $20,3 \pm 3,14$, yağdan gelen oranı $39,1 \pm 4,92$ - $30,1 \pm 4,35$, karbonhidrattan gelen oranı $44,5 \pm 6,04$ - $49,6 \pm 3,87$ olarak saptanmıştır. Hastaların doymuş yağ asidi alımlarına bakıldığında ise diyet müdahalesi öncesinde doymuş yağ alım miktarlarının (%) ortalama $12,6 \pm 2,56$, diyet müdahalesi sonrasında ise bu miktarın $9,5 \pm 2,13$ olduğu saptanmıştır (Çizelge 4.13, Çizelge 4.21). Makro besin ögesi dağılımı incelendiğinde diyet müdahalesi öncesinde yağ tüketimlerinin oldukça yüksek olduğu, sonrasında bu oranda azalma sağlandığı görülmektedir. Verilen diyet planında yağ (%) miktarı $29,4 \pm 0,95$, DYA (%) miktarı ise $9,3 \pm 0,67$ 'dir. Hastaların yağ tüketimlerindeki azalmada verilen diyet planının etkili olduğu söylenebilir.

PKOS'lu bireylerde doymuş yağ alımının azaltılarak doymamış yağ asitlerinin diyetle eklenmesi insülin direnci ve obezite gelişimini önlemede oldukça önemlidir [262, 368].

PKOS'lu bireylerde TDYA'den zengin veya karbonhidrattan düşük standart diyet uygulaması sonucunda, TDYA ile zenginleştirilmiş düşük karbonhidratlı diyetin azalmış açlık insülini ve artmış insülin yanıtı ile ilişkili olduğu bulunmuştur [416]. PKOS'lu kadınlarda orta düzeyde yağ tüketimi veya karbonhidrat kısıtlamasının, üreme ve metabolik değişkenlerin iyileştirilmesinde eşit derecede etkili olduğu vurgulanmıştır [261]. Çoklu doymamış yağ asitleri, enerji eldesi için vücut tarafından daha kolay kullanılmakta ve glikojen depolanma hızında artış sağlamaktadır. Bu sayede insülin duyarlılığının artması sağlanmaktadır [417]. Klinik bir çalışmadan elde edilen sonuçlar, diyetle artan ÇDYA alımının PKOS'lu kadınlarda 3 ay sonunda önemli metabolik ve endokrin etkiler sağlayacağını göstermiştir [262]. Yapılan başka bir çalışmada da badem (TDYA kaynağı) ve ceviz (ÇDYA kaynağı) tüketiminin PKOS'lu bireylerde plazma lipid düzeyleri ile androjenler üzerinde faydalı etkileri olduğu görülmüştür [418]. Balık yağının kullanıldığı bir çalışmada da termogeneze artış, vücut yağ depolanmasında azalma ve insülin duyarlılığında artış olduğu belirlenmiştir [419]. Diyetle alınan posa besin ögesi emilimini arttırması nedeniyle PKOS'lu hastalarda açlık kan glikozu ve açlık insülin düzeylerinin azaltılmasında önemli rol oynamaktadır [379]. Kadınlarda günlük posa alımı önerisi 25 g/gün kadardır [420]. Bu çalışmada hastaların diyet müdahalesi sonrasında posa alım miktarı $26,6 \pm 5,38$ g/gün olarak bulunmuştur (Çizelge 4.21). Hastalara planlanan diyet müdahalesinde verilen ortalama posa miktarı $29,6 \pm 1,53$ g/gün'dür. Buna göre diyet müdahalesi öncesi posa alım miktarının ortalama $17,3 \pm 4,07$ g/gün olması nedeniyle (Çizelge 4.13) diyet müdahalesi sonrasında posa alımlarının önerilen miktara (25 g/gün) ulaştığı ve bu sonuçta verilen diyet planının etkili olduğu görülmektedir (Çizelge 4.21).

Bu çalışmada hastalara TÜBER önerileri göz önünde bulundurularak zayıflama diyeti planlaması yapılmıştır. Ancak, hastalardan zayıflama diyeti sonunda alınan 24 saatlik besin tüketim kaydı sonuçlarına göre hastaların süt-yoğurt-peynir, et-tavuk ve meyve tüketimlerinin planlanan diyet porsiyonlarından daha az olduğu görülmüştür (Çizelge 4.20). Hastaların 24 saatlik besin tüketim kayıtları sonucunda hesaplanan verilerine göre toplam enerji, karbonhidrat (g-%), diyet posası, yağ (%) ve TDYA (%) alım miktarları ile verilen diyetle belirlenmiş miktarlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.21). Besin tüketim kaydının bir gün için alınmış olması çalışmanın sınırlılıklarından birisidir. Bu durum hastanın genel tüketiminin ve diyetle uyumunun anlaşılmasını zorlaştırmaktadır. Bu konuda daha doğru değerlendirme yapmak için 24 saatlik

diyeti hatırlatma yönteminin belli aralıklarla ve her defasında ardışık olmayan günlerde en az 2 kez tekrarlanması verilerin güvenilirliğini arttıracaktır.

5.4. Diyet Müdahalesi ve Hastaların Antropometrik Ölçümleri

PKOS'lu bireylerde obezite önemli bir risktir. Yapılan bir çalışmada BKİ değerlerinin, PKOS'lu kadınlarda (26.2 kg/m^2), sağlıklı kadınlara (23.3 kg/m^2) göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır [421]. PKOS'lu bireylere farklı diyet bileşenlerine sahip beslenme tedavileri uygulanmaktadır. Öneriler arasında en sık tercih edileni düşük glisemik indeksli karbonhidratları içeren, düşük karbonhidratlı, yüksek proteinli diyetlerdir [28]. Yüksek proteinli düşük karbonhidratlı diyetlerin vücut yağ kütlelerinde daha yüksek kayıp, daha az yağsız kütle kaybı sağladığı bildirilmektedir [422]. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu bireyler 2 gruba ayrılmış, birine düşük karbonhidratlı, diğerine düşük yağlı diyet verilmiştir. Düşük karbonhidratlı diyetle karbonhidrat miktarı aşamalı olarak 20 g/gün ve sonrasında 40 g/gün'e çıkarılmıştır. Ayrıca diyetle düşük glisemik indeksli besinler tercih edilmiştir. Düşük yağlı diyet alan grupta ise yağ miktarı 40 g/gün olacak şekilde düzenlenmiştir. Çalışma sonucunda bel çevresi ve vücut ağırlığında anlamlı azalma görülmekle birlikte menstrual siklusun her iki grupta da düzeldiği bildirilmiştir [284]. Başka bir çalışmada PKOS'lu obez hastalarda yüksek proteinli (%35 protein) diyet ve egzersiz önerileri birlikte uygulanmış, bireylerin vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, ancak bel/kalça oranındaki değişim anlamlı bulunmamıştır [423].

PKOS'lu bireylerde FTO ve MC4R gen polimorfizm gruplarına göre zayıflama diyetlerinin antropometrik ölçümlere etkisinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak, BKİ'leri $25\text{-}40 \text{ kg/m}^2$ olan bireylerle yürütülen bir çalışmada 2 yıllık zayıflama diyetinin etkinliğinin FTO gen polimorfizmi ile ilişkisi araştırılmış, yüksek proteinli diyet verilen grupta 2 yıl sonunda risk alleli taşıyan bireylerde 1.51 kg daha fazla vücut ağırlığı kaybının sağlandığı, ancak düşük proteinli diyet verilen grupta anlamlı bir fark görülmediği bildirilmiştir. Ayrıca sonuçların anlamlılığının 6 aylık sürede daha az olduğu da belirtilmiştir. Vücut kompozisyonu ile ilgili yapılan analizlerde ise yüksek proteinli diyet verilen grupta 2 yıl sonunda risk alleli taşıyan bireylerde toplam vücut yağı (kg), yağsız vücut kütlesi ve yağ oranı (%) değerlerinde istatistiksel olarak daha fazla azalma olduğu, düşük proteinli diyet verilen grupta anlamlı bir fark görülmediği bildirilmiştir [424]. FTO rs9939609 varyantı ile 4 haftalık akdeniz diyeti uygulamasının vücut kompozisyonu ve

vücut ağırlığı kaybı üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada toplam vücut yağındaki (kg) azalmanın TT genotipi taşıyıcılarında daha fazla olduğu, diğer ölçüm değerlerinde anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiştir [23].

Bu çalışmada hastaların antropometrik ölçümlerine bakıldığında vücut su (%) ve yağsız vücut kütlesi (kg) dışındaki tüm ölçümlerde diyet müdahalesi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptanmıştır (Çizelge 4.22). Bu çalışmada zayıflama diyeti sonucunda antropometrik ölçümlerde beklenen değişiklik gözlenmiştir. FTO gen polimorfizm gruplarına göre antropometrik ölçümlerde meydana gelen değişimlere bakıldığında BAI ve bel/boy değerlerinde polimorfizm olmayan grupta azalmanın istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da vücut ağırlığı (kg), bel ve kalça çevresi (cm) ve BKİ (kg/m^2) değerlerinde polimorfizm bulunmayan grupta polimorfizm olan gruba göre daha fazla azalma olduğu dikkat çekmektedir. MC4R gen polimorfizm gruplarına bakıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da vücut ağırlığı (kg) ve BKİ (kg/m^2) değerlerinde polimorfizm bulunmayan grupta polimorfizm olan gruba göre daha fazla azalma olduğu gösterilmiştir (Çizelge 4.23). Bu sonuçlar gen polimorfizmi bulunan hastalarda bulunmayanlara göre antropometrik ölçümlerde azalmanın sağlanmasına karşı daha fazla direnç oluşabileceğini düşündürmektedir. Örneklem sayısının artırıldığı çalışmaların planlanması, anlamlı sonuçlar elde edilmesinde önemli olabilir.

5.5. Diyet Müdahalesi ve Hastaların Biyokimyasal Bulguları

PKOS'lu bireylerde obezitenin tedavisi için tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz önerileri yaşam tarzı haline getirilmelidir. Tedavide en önemli amaç vücut ağırlığının azaltılması ile birlikte serum androjen düzeylerinin normal aralığa getirilmesi ve üreme fonksiyonlarının yeniden gerçekleşmesinin sağlanmasıdır [425]. Vücut ağırlığı kaybı sağlanan PKOS'lu bireylerde PKOS semptomlarında düzelme ve yaşam kalitesinde artış olduğu bulunmuştur [426]. Yapılan bir çalışmada vücut ağırlığı kaybının %10'dan fazla olmasının menstruasyon döngüsünde %80 düzelme sağladığı bulunmuştur [427]. Ayrıca vücut ağırlığı kaybının insülin direncini azaltarak kan glikoz değerleri ve lipid fonksiyonlarında düzelme sağladığı bildirilmiştir [428]. PKOS'ta insülin direnci önemli bir gösterge olarak kabul edilmekte, tanı kriterleri arasında yer almaktadır [429]. İnsülin direnci görülen PKOS'lu bireylerde hipoglisemi durumu ile de karşılaşmaktadır. Bu nedenle bireylerin karbonhidrata

yönelimleri artmakta, açlık durumunun artması ile birlikte besin tüketiminde artma ve obezite gelişimi ile karşılaşmaktadır [430]. İnsülin direnci gelişimi ileriki aşamada diyabet gelişimine neden olabilmesi bakımından dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Bu nedenle diyabetli bireylerde uygulanan tıbbi beslenme tedavisi önerileri PKOS'lu bireylerde de önerilebilmektedir. Diyabetli bireylerde sıklıkla önerilmeye başlanan yüksek proteinli diyetin hiperinsülinemisi olan PKOS'lu bireylerde uygulandığı bir çalışma sonucunda vücut ağırlığı kaybı ile birlikte insülin duyarlılığı üzerinde olumlu etkilerin görüldüğü bildirilmiştir [431]. Bu çalışmada PKOS'lu hastaların ağırlık kaybı değerlendirildiğinde diyet müdahalesi sonunda öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Ayrıca müdahalesi sonrasında bireylerin başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte insülin ve açlık kan glukozu değerlerinde azalma sağlanmıştır. Ancak hastaların kan lipid değerleri tedavi öncesi ve sonrasında birbirine oldukça yakın bulunmuştur (Çizelge 4.24). Bireylerin kan glukoz ve lipid düzeyleri ortalama değerlerine bakıldığında tıbbi beslenme tedavisi öncesinde riskli sınırın üzerinde olmaması nedeniyle herhangi bir değişiklik görülmemesi normal olarak yorumlanabilir.

Polikistik over sendromunun tedavisinde insülin düzeylerini azaltıcı tedaviler geliştirilmektedir. İnsülin direncini azaltmak için hem metformin (bir biguanid) hem de tiazolidindionlardan pioglitazon ve rosiglitazon kullanılmaktadır. PKOS'lu kadınlarda kullanılan metformin, daha düşük bir insülin konsantrasyonu gerektiren ve dolayısıyla teka hücrelerinin androjen üretimini azaltan hepatik glikoz çıkışını inhibe etmektedir [246, 247]. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu adolesan bireylere metformin+diyet tedavisi uygulanmıştır. Çalışma sonucunda vücut ağırlığı kaybının gerçekleştiği ve insülin direnci ve dislipideminin de azaldığı rapor edilmiştir [256]. PKOS'lu bireylerde vücut ağırlığı, abdominal yağlanma ile birlikte insülin değerlerinin yükselmesi beklenen bir durumdur. Zayıflama için önerilen tıbbi beslenme tedavilerine ek olarak bazı durumlarda metformin tedavisi ile insülin değerlerinin azaltılması hedeflenmektedir. Bu çalışmada hastalara metformin tedavisi uygulanmamıştır. Hastaların insülin ve HOMA-IR değerlerinin tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte azaldığı görülmüştür (Çizelge 4.24). Diyet ve metformin birlikte verilerek uygulanacak olan tedavi planının daha etkili olabileceği düşünülmektedir.

PKOS'lu bireylerde görülen android obezite, visceral bölgede yağ depolanmasıyla ortaya çıkmaktadır. Yağ dokusunun bu şekilde dağılımı hiperinsülinemi ve glikoz toleransında

bozukluğa neden olarak diyabet gelişimine yol açmaktadır. Ayrıca androjen yapım hızında da artış meydana gelmektedir. Androjen düzeyinde artış, SHBG düzeyinde azalma, serbest testosteron ve östradiol düzeylerinde artışa neden olmaktadır [432]. PKOS'ta testosteron düzeylerinde artış ve yüksek insülin düzeyi, insülin düzeyi için bir gösterge olan SHBG sentezini bozmaktadır. SHBG düzeyindeki azalma, insülin direnci artışı ile doğrudan ilişkilidir [433]. Yapılan bir çalışmada yüksek karbonhidrat ve yüksek proteinli 2 farklı diyet tedavisinin etkisi incelenmiş, yüksek proteinli diyet (%30 protein, %40 karbonhidrat, %30 yağ) grubunda açlık insülini, total kolesterol, ve serbest testosteron düzeylerinde anlamlı derecede azalma görülürken, yüksek karbonhidratlı (%15 protein, %55 karbonhidrat, %30 yağ) diyet grubunda LDL kolesterol düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlenmiştir [245]. Yüksek proteinli diyetlerin uygulanması sonucunda menstruasyon döngüsündeki iyileşme, insülin direnci ve açlık plazma insülin düzeyindeki azalma anlamlı ölçüdedir ancak kırmızı et tüketiminin artmasıyla birlikte kardiyovasküler hastalık riski de artmaktadır. Düşük proteinli diyetle ise HDL kolesterol düzeyinde %10 azalma, serbest androjen indeksinde %44 artış görülmüştür [434]. Başka bir çalışmada ketojenik diyet uygulamasının etkisi incelenmiş, diyet tedavisi sonucunda vücut ağırlığında %12 kayıp, LH/FSH oranında %36, açlık insülin düzeylerinde de %54 azalma saptanmıştır [422]. PKOS'lu bireylerin %75'inde serum gonadotropin düzeylerinde anormallik (yüksek LH, normal ya da düşük FSH) görülmektedir. Kan LH düzeyinin FSH'a göre fazla olması overlerden öncelikle androjen sentezlenmesine neden olmaktadır. Fazla androjen üretimi de LH düzeylerinin artışı ile ilişkilidir [435]. LH/FSH oranının genellikle 1 olması beklenirken 2'den büyük olması PKOS tanısı için değerlendirilen önemli biyokimyasal bulgulardandır [33]. Ayrıca prolaktin düzeyinin artışı da yumurtlama düzensizliğine neden olabilmektedir [436].

Bu çalışmada hastaların FSH ve serbest testosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu sonucuna ulaşılmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 4.24). Ancak incelenen diğer cinsiyet hormonu değerlerinde anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır ($p>0,05$). PKOS'lu bireylerin vücut yağ oranları ve abdominal yağlanma değerlerindeki yüksekliğin androjen seviyeleri ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde bu çalışmadaki hastaların vücut yağ oranlarının ortalamasının %35'ten fazla olmasının (Çizelge 4.22) bu sonuçlara neden olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada PKOS'lu hastalar 8 hafta takip edilmiştir. HbA1c son 3 aydaki kan glukozu ortalamasının önemli bir göstergesi olduğundan dolayı katılımcılarda tedavi sonrasında HbA1c değerlendirilmemiştir. Daha uzun süreli takip planlanan çalışmalarda bu değerin de ele alınması önerilmektedir.

PKOS'lu hastalara uygulanan diyet tedavisi bozulan androjen seviyelerinin düzenlenmesinde etkilidir. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu hastalara uygulanan yüksek karbonhidrat ve yüksek proteinli diyet müdahalesi sonucunda kan lipid düzeyleri, SHBG ve serbest testosteron düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulunmazken açlık insülin düzeyinde anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir [16]. Başka bir çalışmada da tekli doymamış yağ asidinden zengin bir diyet ve yüksek karbonhidratlı diyet tedavisinin etkileri karşılaştırılmış, TDYA içeriği yüksek olan diyetin triaçilgliserol düzeylerinde azalma, HDL-kolesterol düzeylerinde artış, insülin direncinde azalma sağladığı belirlenmiştir [290]. PKOS'ta kan lipid düzeylerinde total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid düzeylerinde artış ve HDL kolesterol düzeylerinde azalma şeklinde anormallik görülebilmektedir [288]. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu obez bireylere yüksek proteinli diyet (%30 protein) verilmiş ve sonuçta vücut ağırlığı kaybı ile birlikte insülin, serbest testosteron, triaçilgliserol ve LDL kolesterol düzeylerinde azalma, SHBG düzeylerinde ise artış olduğu belirlenmiştir [16]. Başka bir çalışmada bireylerde düşük karbonhidratlı diyet uygulanmış, çalışma sonucunda kan lipidleri üzerinde anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır [437]. Obez PKOS'lu bireylere 20 g/gün karbonhidrat içeren bir diyet 6 ay süreyle uygulanmıştır. Çalışma sonucunda serum serbest testosteron ve açlık insülin düzeylerinde anlamlı derecede azalma görülmüştür. Kan lipid düzeylerinde ise farklı oranlarda artış olduğu saptanmıştır [438]. Bu çalışmaya katılan hastaların LDL, HDL, trigliserid ve kolesterol bulguları incelendiğinde; diyet müdahalesi öncesi ve sonrasındaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte LDL kolesterol düzeyinde artış, trigliserid ve HDL kolesterol düzeylerinde azalma olduğu bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 4.31). Örneklem sayısının azlığı bu verilerden anlamlı sonuç elde edilememesine neden olmuş olabileceğinden dolayı benzer çalışmalarda örneklem sayısı ve çalışma süresinin arttırılması önerilmektedir. Ayrıca bireylerin ortalama kan lipid değerlerine bakıldığında tedavi öncesindeki değerlerin riskli sınırlarda olmadığı görülmektedir. Tedavi sonrasında anlamlı bir değişiklik görülmemiş olmasının nedenlerinden biri de bu olabilir.

PKOS'lu bireylerde FTO ve MC4R gen polimorfizm gruplarına göre zayıflama diyetlerinin biyokimyasal bulgulara etkisinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada diyet müdahalesinin biyokimyasal bulgulara etkisine bakıldığında FTO ve MC4R genleri polimorfizm grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.25). PKOS'lu hastalarda adet düzensizliği en sık görülen semptomlardan biridir. Bu çalışmaya katılan bireylerde de adet düzensizliği bulunmakta ve çoğu bireyin birkaç ay

adet görmediği bilinmektedir. Elde edilen biyokimyasal bulgular çalışma süresi göz önünde bulundurularak (8 hafta) menstruasyon döngüsü bakımından rastgele zamanda alınmıştır. Adet düzensizliği sonucunda meydana gelen cinsiyet hormonlarındaki düzensiz dalgalanma, sonuçları etkileyebilmektedir. Bu nedenle, adet düzensizliği bulunmayan PKOS'lu hastalarla çalışma planlanarak cinsiyet hormonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

FTO ve MC4R gen polimorfizminin incelendiği 18-45 yaş aralığındaki PKOS'lu hastalara uygulanan diyet müdahalesinin cinsiyet hormonları ve bazı biyokimyasal parametrelere etkisini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen çalışmanın sonuçları aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

1. Hastaların FTO gen grubu incelemesine göre %72,9'unun A alleli taşıyıcısı olduğu; MC4R gen grubu incelemesine göre %68,8'inin C alleli taşıyıcısı olduğu görülmüştür. Yani çalışmaya katılan hastaların %72,9'unda FTO gen polimorfizmi, %68,8'inde MC4R gen polimorfizmi bulunmaktadır.
2. Hastaların %31,2'sinin ailesinde PKOS öyküsü bulunduğu, ailede PKOS öyküsü bulunan hastaların %46,2'sinin kardeşlerinde de PKOS görüldüğü belirlenmiştir.
3. Çalışmaya katılan hastaların zayıflama diyeti öncesinde BKİ'ye göre %68,8'inin kilolu, %31,2'sinin şişman(obez); bel çevresine göre %35,4'ünün yüksek riskli, %50'sinin riskli grupta; boyun çevresine göre %37,5'inin riskli grupta; bel/kalça oranına göre %56,2'sinin riskli grupta; bel/boy oranına göre %25,0'ının çok yüksek riskli, %50,0'ının yüksek riskli grupta yer aldığı bulunmuştur.
4. Hastaların %12,5'inin haftada 300 dakika ve daha fazla sürede aktivite yaptıkları görülmüştür. MET skorlarına göre dağılıma bakıldığında haftalık 3000 MET-dk skoruna sahip olan hasta bulunmadığı, çalışma katılımcılarının %66,7'sinin haftalık 600 MET-dk'dan daha düşük skor a sahip oldukları bulunmuştur. Hastaların FTO ve MC4R geni polimorfizm varlığına göre MET skoru ortanca değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
5. Zayıflama diyeti öncesinde MC4R geni polimorfizm olan ve olmayan grup arasında TDYA (%) alım miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ($p<0,05$), bunun dışında enerji ve besin öğeleri alım miktarları bakımından FTO ve MC4R gen polimorfizmi olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
6. Zayıflama diyeti öncesinde FTO ve MC4R gen polimorfizmi olan ve olmayan gruplar arasında antropometrik ölçümler bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
7. Zayıflama diyeti öncesinde MC4R geni polimorfizm olan ve olmayan grup arasında total testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$).

Bunun dışındaki biyokimyasal bulguları bakımından FTO ve MC4R gen polimorfizmi olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

8. Hastaların diyet müdahalesi öncesinde yapılan lojistik regresyon analizi ile FTO ve MC4R genleri polimorfizm grubunda olmalarının (AA+AT) antropometrik ölçümler, enerji ve makro besinögesi alımları, PKOS belirtileri ve biyokimyasal bulguları üzerinde anlamlı bir risk oluşturmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).
9. Hastaların zayıflama diyeti sonrası 8. haftada tüketilen günlük ortalama porsiyon miktarlarına bakıldığında süt-yoğurt-peynir, et-tavuk ve meyve tüketimlerinin planlanmış diyet önerilerinden daha az olduğu, yağlı tohumlar, ekmek ve tahıllar ve sebze tüketimlerinin planlanmış diyet önerilerine uygun miktarlarda olduğu görülmüştür.
10. Hastaların zayıflama diyeti sonrası başlangıca göre enerji, karbonhidrat (g-%), diyet posası ve TDYA (%) alım miktarlarının zayıflama diyeti planında belirlenmiş miktarlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az, yağ (%) alımlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).
11. Hastaların zayıflama diyeti sonrasında başlangıca göre vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi, BKİ, bel/kalça çevresi, bel çevresi/boy uzunluğu, boyun çevresi, vücut yağ (%), abdominal yağlanma katsayısı, vücut yağ kütle indeksi, yağsız kütle indeksi, beden adipozite indeksi, konisite indeksi, beden şekli indeksi ve antropometrik risk indeksi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Hastaların vücut su (%), yağsız vücut kütlesi, kemik kütlesi ve BMH değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p<0,05$).
12. FTO gen polimorfizm olan ve olmayan gruplar arasında bel/boy ve BAI değerleri değişiminde ((Δ) son ölçüm-ilk ölçüm) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Diğer ölçümlerdeki değişimler bakımından FTO gen polimorfizmi olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
13. Antropometrik ölçüm değerlerindeki değişim (Δ) bakımından MC4R gen polimorfizmi olan ve olmayan bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
14. FTO ve MC4R gen polimorfizmi olan ve olmayan grupların hepsinde de diyet müdahalesi sonunda BKİ risk sınıflamasına göre normal grupta olan hasta oranında artış olmakla birlikte en fazla artış MC4R gen polimorfizmi olmayan (TT) grupta

görülmektedir. Bel çevresine göre zayıflama diyeti sonrasında normal grupta yer alan hasta sayısının en fazla olduğu grubun her iki gen için de polimorfizm olmayan gruplar olduğu belirlenmiştir.

15. Hastaların FSH, serbest testosteron, serbest T4 düzeyleri ve LAP indeksi değerlerinde zayıflama diyeti sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Hastaların diğer biyokimyasal bulgularında diyet müdahalesi öncesi ve sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
16. Zayıflama diyeti sonrasında öncesine göre biyokimyasal bulgulardaki değişim miktarları ((Δ) son ölçüm-ilk ölçüm) bakımından FTO gen polimorfizmi olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Aynı şekilde MC4R gen polimorfizmi olan ve olmayan grup arasında da biyokimyasal bulgulardaki değişim miktarları ((Δ) son ölçüm-ilk ölçüm) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Bu çalışmanın sonuçları ışığında aşağıdaki öneriler geliştirilmiştir

- PKOS'lu obez hastalara beslenme müdahalesi planlanırken obeziteyle ilişkili gen polimorfizmlerinin de bulunma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.
- PKOS belirtileri görülen kadınlarda genetik geçişlilik önemli olduğu için ailede PKOS ve obezite görülme durumu mutlaka sorgulanmalıdır.
- PKOS'lu hastaların obezite ve Tip 2 DM gelişimine yatkın olmalarından dolayı vücut ağırlıklarının kontrolünü sağlamaları için yeterli ve dengeli beslenmeleri önerilmelidir.
- PKOS'lu hastaların bu çalışmada uygulanan 8 haftalık zayıflama diyetiyle bazı besin öğeleri alımlarının iyileştiği görülmüştür. İleride yapılacak olan çalışmalarda bireylerin uygulanan beslenme tedavilerine uyumlarının devamlılığını sağlamak için daha uzun süreli takiplerin yapılması önerilmektedir.
- PKOS'lu obez kadınlarda diyet müdahalesi ile vücut ağırlığı kaybının hedeflendiği çalışmalarda gen polimorfizmleri ve risk alleli taşıma durumu ile bireylerin besin tüketim kayıtlarının göz önünde bulundurulması ve örneklem sayısının arttırılması önemli olacaktır.
- Vücut ağırlığı, vücut bileşimi ve biyokimyasal parametreler ile FTO ve MC4R gen polimorfizmleri arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak bu hastaların enerji ve besin ögesi

alımlarına dikkat etmeleri önemlidir. Bu nedenle benzer çalışmalarda örneklem sayısının arttırılması önerilmektedir.

- PKOS'lu hastaların BKİ artışıyla birlikte BKİ dışındaki antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal bulgularında değişiklik olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve uygulanacak beslenme planı içerisinde BKİ'nin normal aralıklarda tutulması önemli bir hedef haline getirilmelidir.
- Bu çalışmada obeziteyle ilişkili olduğu öne sürülen pek çok genden sadece FTO ve MC4R genlerinin birer varyantı incelenmiştir. PKOS'lu obez kadınlarda bu genlere ait farklı varyantların ve ayrıca farklı genlerin de etkisinin incelenmesi önemlidir.
- Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu ya da farklı diyet uygulamaları ile karşılaştırma yapılmamıştır. Bu nedenle kontrol grubu ve farklı diyet uygulamalarının da planlandığı ve örneklem sayısının arttırıldığı çalışmalar yapılmalıdır.
- Bu çalışmada FTO ve MC4R genine ait bazı varyantlarının obezite durumu ve PKOS ile ilişkisi incelenmiştir. Ancak gen varlığı dışında ekspresyonunun da önemli olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada gen ekspresyon seviyeleri incelenmemiştir. Ancak, ekspresyonla ilgili çalışmalar obezite-gen ilişkisinin açıklanmasında önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle ileriki çalışmalarda PKOS'lu olan/olmayan bireylerde obeziteyle ilişkili farklı genler ve gen ekspresyonları araştırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Sirmans, S. M., and Pate, K. A. (2014). Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Epidemiology*, 6, 1-13.
2. Aydos, A., Öztemur, Y., and Bala, G. (2016). Polikistik over sendromu ve moleküler yaklaşımlar. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 73(1), 81-88.
3. Rankinen, T., Zuberi, A., Chagnon, Y. C., Weisnagel, S. J., Argyropoulos, G., Walts, B., Pérusse, L., Bouchard, C. (2006). The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity*, 14(4), 529-644.
4. Dai, H.-J., Wu, J. C.-Y., Tsai, R. T.-H., Pan, W.-H., & Hsu, W.-L. (2013). T-HOD: a literature-based candidate gene database for hypertension, obesity and diabetes. *Database*, 2013 :bas061.
5. Loos, R., and Bouchard, C. (2008). FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obesity Reviews*, 9(3), 246-250.
6. Yuan, H., Zhu, G., Wang, F., Wang, X., Guo, H., & Shen, M. (2015). Interaction between common variants of FTO and MC4R is associated with risk of PCOS. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 13(1), 55.
7. Wojciechowski, P., Lipowska, A., Rys, P., Ewens, K. G., Franks, S., Tan, S., Lerchbaum, E., Vcelak, J., Attaoua, R., Strackowski, M., Azziz, R., Barber, T. M., Hiney, A., Obermayer-Pietsch, B., Lukasova, P., Bendlova, B., Grigorescu, F., Kowalska, I., Goodarzi, M. O., Consortium, G., Strauss III, J. F., McCarthy, M. I., Malecki, M. T. (2012). Impact of FTO genotypes on BMI and weight in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 55(10), 2636-2645.
8. Ewens, K. G., Jones, M. R., Ankener, W., Stewart, D. R., Urbanek, M., Dunaif, A., Legro, R. S., Chua, A., Azziz, R., Spielman, R. S., Goodarzi, M. O., Strauss III, J. F. (2011). FTO and MC4R gene variants are associated with obesity in polycystic ovary syndrome. *PLoS One*, 6(1), e16390.
9. Douglas, C. C., Gower, B. A., Darnell, B. E., Ovalle, F., Oster, R. A., and Azziz, R. (2006). Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 85(3), 679-688.
10. Pasquali, R., and Gambineri, A. (2004). Role of changes in dietary habits in polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biomedicine Online*, 8(4), 431-439.
11. Hoeger, K. M. (2007). Obesity and lifestyle management in polycystic ovary syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 50(1), 277-294.
12. Marshall, K. (2001). Polycystic ovary syndrome: clinical considerations. *Alternative Medicine Review*, 6(3), 272-272.
13. Covrig, M. (2008). *Polycystic ovary syndrome: Diet, micronutrient status and eating behaviour*, PhD Thesis, University of Oslo, Department of Nutrition, Oslo.

14. Palomba, S., Giallauria, F., Falbo, A., Russo, T., Oppedisano, R., Tolino, A., Colao, T. A., Vigorito, C., Zullo, F., and Orio, F. (2008). Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study. *Human Reproduction*, 23(3), 642-650.
15. Moran, L. J., Noakes, M., Clifton, P. M., Tomlinson, L., and Norman, R. J. (2003). Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(2), 812-819.
16. Moran, L. J., Noakes, M., Clifton, P. M., Wittert, G., Tomlinson, L., Galletly, C., Luscombe, N. D., and Norman, R. J. (2004). Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(7), 3337-3344.
17. Marsh, K., and Brand-Miller, J. (2005). The optimal diet for women with polycystic ovary syndrome? *British Journal of Nutrition*, 94(2), 154-165.
18. Moran, L. J., Pasquali, R., Teede, H. J., Hoeger, K. M., and Norman, R. J. (2009). Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertility and Sterility*, 92(6), 1966-1982.
19. Fong, S. L., Douma, A., and Verhaeghe, J. (2020). Implementing the international evidence-based guideline of assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS): how to achieve weight loss in overweight and obese women with PCOS?. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 101894.
20. Gordon, B., Agresta, E., Isoldi, K. K., and Vargas-Rodriguez, I. (2020). Medical Nutrition Therapy for Women With Polycystic Ovary Syndrome—Does One Size Fit All? A Narrative Review on Dietary Treatment for Adolescents and Young Adults. *Topics in Clinical Nutrition*, 35(1), 71-90.
21. Ortega-Azorín, C., Sorlí, J. V., Asensio, E. M., Coltell, O., Martínez-González, M. Á., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Aros, F., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Gómez-Gracia, E., Fiol, M., Sáez-Tormo, G., Pinto, X., Muñoz, M. A., Ros, E., Ordovas, J. M., Estruch, R., Corella, D. (2012). Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovascular Diabetology*, 11(1), 137.
22. Razquin, C., Martinez, J., Martinez-Gonzalez, M., Bes-Rastrollo, M., Fernandez-Crehuet, J., & Marti, A. (2010). A 3-year intervention with a Mediterranean diet modified the association between the rs9939609 gene variant in FTO and body weight changes. *International Journal of Obesity*, 34(2), 266-272.
23. Di Renzo, L., Cioccoloni, G., Falco, S., Abenavoli, L., Moia, A., Salimei, P. S., and De Lorenzo, A. (2018). Influence of FTO rs9939609 and Mediterranean diet on body composition and weight loss: a randomized clinical trial. *Journal of Translational Medicine*, 16(1), 308.

24. Grau, K., Hansen, T., Holst, C., Astrup, A., Saris, W. H. M., Arner, P., Rössner, S., Macdonald, I., Polak, J., Oppert, J., Langin, D., Martinez, J. A., Pedersen, O., and Sorensen, T. (2009). Macronutrient-specific effect of FTO rs9939609 in response to a 10-week randomized hypo-energetic diet among obese Europeans. *International Journal of Obesity*, 33(11), 1227-1234.
25. Huang, T., Zheng, Y., Hruby, A., Williamson, D. A., Bray, G. A., Shen, Y., Sacks, F.M., and Qi, L. (2017). Dietary protein modifies the effect of the MC4R genotype on 2-year changes in appetite and food craving: the POUNDS Lost Trial. *The Journal of Nutrition*, 147(3), 439-444.
26. Zheng, Y., Huang, T., Zhang, X., Rood, J., Bray, G. A., Sacks, F. M., and Qi, L. (2015). Dietary fat modifies the effects of FTO genotype on changes in insulin sensitivity. *The Journal of Nutrition*, 145(5), 977-982.
27. Kauffman, R. P., Baker, V. M., DiMarino, P., Gimpel, T., and Castracane, V. D. (2002). Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 187(5), 1362-1369.
28. Williamson, K., Gunn, A. J., Johnson, N., and Milsom, S. R. (2001). The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 41(2), 202-206.
29. Rotterdam, E., and Group, A.-S. P. C. W. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 81(1), 19-25.
30. Azziz, R. (2007). Polycystic Ovary Syndrome Current Concepts On Pathogenesis and Clinical Care: Chair, Dept. of OB/Gyn, and Director. *Center for Androgen Related Disorders Cedars-Sinai Medical Center Professor, Depts. of OB/Gyn, Medicine, The David Gaffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, USA*, 1-129.
31. Balen, A. (2004). The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 18(5), 685-706.
32. Paradisi, G., Steinberg, H. O., Hempfling, A., Cronin, J., Hook, G., Shepard, M. K., and Baron, A. D. (2001). Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation*, 103(10), 1410-1415.
33. Holte, J., Gennarelli, G., Berne, C., Bergh, T., and Lithell, H. (1996). Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Human Reproduction*, 11(1), 23-28.
34. Ehrmann, D. A. (2005). Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 352(12), 1223-1236.
35. Atasü T, Ş. S. (2001). *Jinekoloji* (2. Basım). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. s. 329-330.

36. Ehrmann, D. A., Barnes, R. B., Rosenfield, R. L., Cavaghan, M. K., and Imperial, J. (1999). Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*, 22(1), 141-146.
37. Silfen, M. E., Denburg, M. R., Manibo, A. M., Lobo, R. A., Jaffe, R., Ferin, M., Levine, L. S., Oberfield, S. E. (2003). Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(10), 4682-4688.
38. Tehrani, F. R., Montazeri, S. A., Hosseiniapanah, F., Cheraghi, L., Erfani, H., Tohidi, M., and Azizi, F. (2015). Trend of cardio-metabolic risk factors in polycystic ovary syndrome: a population-based prospective cohort study. *PLoS One*, 10(9), e0137609.
39. Topcu, H. O., Topçu, S., Oskovi, A., Güzel, A. İ., Üstün, Y. E., Çiçek, N., and Yılmaz, N. (2014). Polikistik over sendromunun adolesan ve erişkinlerde klinik ve laboratuvar parametreler açısından karşılaştırılması. *Jinekoloji Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 11(3), 82-84.
40. Glueck, C. J., Morrison, J. A., Friedman, L. A., Goldenberg, N., Stroop, D. M., and Wang, P. (2006). Obesity, free testosterone, and cardiovascular risk factors in adolescents with polycystic ovary syndrome and regularly cycling adolescents. *Metabolism*, 55(4), 508-514.
41. Lin, S., and Yongmei, G. (2008). Plasminogen activator and plasma activator inhibitor-1 in young women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 100(3), 285-286.
42. de Mola Loret, J. (2009). Obesity and its relationship to infertility in men and women. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 36(2), 333-346.
43. Villa, J., and Pratley, R. E. (2011). Adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Current Diabetes Reports*, 11(3), 179-184.
44. Edmund, S. J. (2012). *Motivating Weight Loss Among Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome*, PhD Thesis, The University of Arizona, College of Nursing, Arizona.
45. Balen, A. H., Anderson, R. A., Policy, & BFS, P. C. o. t. (2007). Impact of obesity on female reproductive health: British fertility society, policy and practice guidelines. *Human Fertility*, 10(4), 195-206.
46. Pasquali, R., Gambineri, A., and Pagotto, U. (2006). The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 113(10), 1148-1159.
47. Linden Hirschberg, A., Naessen, S., Stridsberg, M., Byström, B., and Holte, J. (2004). Impaired cholecystokinin secretion and disturbed appetite regulation in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 19(2), 79-87.

48. Pagotto, U., Gambineri, A., Vicennati, V., Heiman, M. L., Tschöp, M., and Pasquali, R. (2002). Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(12), 5625-5629.
49. Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., de Mouzon, J., Ishihara, O., Mansour, R., Nygren, K., Sullivan, E., Van der Poel, S. (2009). The international committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the world health organization (WHO) revised glossary on ART terminology, 2009. *Human Reproduction*, 24(11), 2683-2687.
50. Homburg, R. (2003). The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 1(1), 109.
51. Sheehan, M. T. (2004). Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clinical Medicine & Research*, 2(1), 13-27.
52. Vrbíková, J., Bendlová, B., Hill, M., Vanková, M., Vondra, K., and Stárka, L. (2002). Insulin sensitivity and β -cell function in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*, 25(7), 1217-1222.
53. Brettenthaler, N., De Geyter, C., Huber, P. R., and Keller, U. (2004). Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(8), 3835-3840.
54. Yildiz, B. O., Yarali, H., Oguz, H., Bayraktar, M. (2003). Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(5), 2031-2036.
55. Çakar, O. (2005). *Polikistik Overli Kadınların Kız Kardeşlerinde Hiperinsülineminin Hiperandrojenizm ile Olan İlişkisinin Araştırılması*. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana.
56. Nelson, V. L., Legro, R. S., Strauss III, J. F., and McAllister, J. M. (1999). Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Molecular Endocrinology*, 13(6), 946-957.
57. Nelson, V. L., Qin, K.-n., Rosenfield, R. L., Wood, J. R., Penning, T. M., Legro, R. S., Strauss III, J. F., McAllister, J. M. (2001). The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(12), 5925-5933.
58. Haisenleder, D. J., Dalkin, A. C., Ortolano, G. A., Marshall, J. C., and Shupnik, M. A. (1991). A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology*, 128(1), 509-517.

59. Eagleson, C. A., Gingrich, M. B., Pastor, C. L., Arora, T. K., Burt, C. M., Evans, W. S., and Marshall, J. C. (2000). Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(11), 4047-4052.
60. Azziz, R., and Kashar-Miller, M. (2000). Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*, 13, 1303-1306.
61. Kahsar-Miller, M. D., Nixon, C., Boots, L. R., Go, R. C., Azziz, R. J. (2001). Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertility and Sterility*, 75(1), 53-58.
62. Urbanek, M., and Spielman, R. S. (2002). Genetic analysis of candidate genes for the polycystic ovary syndrome. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 9(6), 492-501.
63. Wood, J. R., Nelson, V. L., Ho, C., Jansen, E., Wang, C. Y., Urbanek, M., McAllister, J. M., Mosselman, S., Strauss, J. F. (2003). The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis. *Journal of Biological Chemistry*, 278(29), 26380-26390.
64. Cheang, K., Nestler, J., & Futterweit, W. (2008). Risk of cardiovascular events in mothers of women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine Practice*, 14(9), 1084-1094.
65. Battaglia, C., Mancini, F., Cianciosi, A., Busacchi, P., Persico, N., Paradisi, R., Facchinetti, M. D., Domenico de Aloysio, M. D. (2009). Cardiovascular risk in normal weight, eumenorrheic, nonhirsute daughters of patients with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertility and Sterility*, 92(1), 240-249.
66. Sam, S., Coviello, A. D., Sung, Y.-A., Legro, R. S., and Dunaif, A. (2008). Metabolic phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*, 31(6), 1237-1241.
67. Coviello, A. D., Sam, S., Legro, R. S., Dunaif, A. (2009). High prevalence of metabolic syndrome in first-degree male relatives of women with polycystic ovary syndrome is related to high rates of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(11), 4361-4366.
68. Escobar-Morreale, H. F., San Millán, J. L. (2007). Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 18(7), 266-272.
69. Gambineri, A., Pelusi, C., Vicennati, V., Pagotto, U., and Pasquali, R. (2002). Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International Journal of Obesity*, 26(7), 883-896.
70. Elbers, J. M., Giltay, E. J., Teerlink, T., Scheffer, P. G., Asscheman, H., Seidell, J. C., and Gooren, L. J. G. (2003). Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clinical Endocrinology*, 58(5), 562-571.

71. Alexanderson, C., Eriksson, E., Stener-Victorin, E., Lystig, T., Gabrielsson, B., Lönn, M., and Holmång, A. (2007). Postnatal testosterone exposure results in insulin resistance, enlarged mesenteric adipocytes, and an atherogenic lipid profile in adult female rats: comparisons with estradiol and dihydrotestosterone. *Journal of Endocrinology*, 148(11), 5369-5376.
72. Xita, N., Tsatsoulis, A. (2006). Fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(5), 1660-1666.
73. Dokras, A., Bochner, M., Hollinrake, E., Markham, S., VanVoorhis, B., and Jagasia, D. H. (2005). Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, 106(1), 131-137.
74. Alberti, K., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., Philip, W., James, T., Loria, C. M., and Smith Jr, S. C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*, 120(16), 1640-1645.
75. Dunaif, A. (2008). Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome—a reappraisal. *Nature Reviews Endocrinology*, 4(5), 272-283.
76. Moran, L., and Teede, H. (2009). Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*, 15(4), 477-488.
77. Svendsen, P. F., Nilas, L., Madsbad, S., and Holst, J. J. (2009). Incretin hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome: roles of obesity, insulin sensitivity, and treatment with metformin. *Metabolism*, 58(5), 586-593.
78. Yucel, A., Noyan, V., and Sagsoz, N. (2006). The association of serum androgens and insulin resistance with fat distribution in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 126(1), 81-86.
79. Kowalska, I., Strackowski, M., Nikolajuk, A., Adamska, A., Karczewska-Kupczewska, M., Otziomek, E., Wolczynski, S., Gorska, M. (2007). Serum visfatin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 22(7), 1824-1829.
80. Tosi, F., Dorizzi, R., Castello, R., Maffei, C., Spiazzi, G., Zoppini, G., Muggeo, M., Moghetti, P. (2009). Body fat and insulin resistance independently predict increased serum C-reactive protein in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 161(5), 737-745.
81. Baillargeon, J.-P., and Carpentier, A. (2007). Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity. *Fertility and Sterility*, 88(4), 886-893.

82. Vrbikova, J., Dvorakova, K., Grimmichova, T., Hill, M., Stanicka, S., Cibula, D., Bendlova, B., Starka, L., Vondra, K. (2007). Prevalence of insulin resistance and prediction of glucose intolerance and type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Chemical Laboratory Medicine*, 45(5), 639-644.
83. Barber, T. M., Wass, J. A., McCarthy, M. I., and Franks, S. (2007). Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 66(4), 513-517.
84. Belosi, C., Selvaggi, L., Apa, R., Guido, M., Romualdi, D., Fulghesu, A., and Lanzone, A. (2006). Is the PCOS diagnosis solved by ESHRE/ASRM 2003 consensus or could it include ultrasound examination of the ovarian stroma? *Human Reproduction*, 21(12), 3108-3115.
85. Hardiman, P., Pillay, O. S., and Atiomo, W. (2003). Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *The Lancet*, 361(9371), 1810-1812.
86. Balen, A. (2001). Polycystic ovary syndrome and cancer. *Human Reproduction Update*, 7(6), 522-525.
87. Cheung, A. P. (2001). Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, 98(2), 325-331.
88. Norman, R. J., Masters, L., Milner, C. R., Wang, J. X., and Davies, M. J. (2001). Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Human Reproduction*, 16(9), 1995-1998.
89. Kousta, E., Cela, E., Lawrence, N., Penny, A., Millauer, B., White, D., Wilson, H., Robinson, S., Johnston, D., McCarthy, M., and Franks, S. (2000). The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clinical Endocrinology*, 53(4), 501-507.
90. Ehrmann, D. A., Breda, E., Corcoran, M. C., Cavaghan, M. K., Imperial, J., Toffolo, G., Cobelli, C., Polonsky, K. S. (2004). Impaired β -cell compensation to dexamethasone-induced hyperglycemia in women with polycystic ovary syndrome. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 287(2), E241-E246.
91. Ehrmann, D. A., Sturis, J., Byrne, M. M., Karrison, T., Rosenfield, R. L., and Polonsky, K. S. (1995). 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*, 96(1), 520-527.
92. Stern, M. P. (1995). Diabetes and cardiovascular disease: the "common soil" hypothesis. *Diabetes*, 44(4), 369-374.
93. Dokras, A. (2008). *Cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome*. Paper presented at the Seminars in reproductive medicine.
94. Setji, T. L., and Brown, A. J. (2007). Polycystic ovary syndrome: diagnosis and treatment. *The American Journal of Medicine*, 120(2), 128-132.

95. Cibula, D., Cifkova, R., Fanta, M., Poledne, R., Zivny, J., and Skibova, J. (2000). Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 15(4), 785-789.
96. Arslan, M., Atmaca, A., Ayvaz, G., Başkal, N., Beyhan, Z., Bolu, E., Can, S., Çorakçı, A., Dağdelen, S., Demirağ, N. G. Demirer, A. N., Erbaş, T., Gürsoy, A., Güllü, S., Ilgın, Ş. D., Karakoç, A., Kulaksızoğlu, M., Şahin M., Tanacı, N., Törüner, F., Tütüncü, N. B., Üçkaya, G., Yetkin, İ., ve Yılmaz, M. (2009). *Metabolik sendrom klavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.
97. Yılmaz, M., Biçer, A., Bukan, N., Karakoç, A., Sancak, B., Törüner, F., and Paşaoğlu, H. (2005). Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 20(5), 258-263.
98. Yılmaz, M., Bukan, N., Ayvaz, G. k., Karakoç, A., Toruner, F., Çakir, N., ve Arslan, M. (2005). The effects of rosiglitazone and metformin on oxidative stress and homocysteine levels in lean patients with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 20(12), 3333-3340.
99. Meyer, C., McGrath, B. P., and Teede, H. J. (2005). Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(10), 5711-5716.
100. Lakhani, K., Seifalian, A. M., and Hardiman, P. (2002). Impaired carotid viscoelastic properties in women with polycystic ovaries. *Circulation*, 106(1), 81-85.
101. Diamanti-Kandarakis, E., Paterakis, T., Alexandraki, K., Piperi, C., Aessopos, A., Katsikis, I., Katsilambros, N., Kretsas, G., Panidis, D. (2006). Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin. *Human Reproduction*, 21(6), 1426-1431.
102. Grintborg, D., Andersen, M., Richelsen, B., and Bruun, J. M. (2009). Plasma monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and macrophage inflammatory protein-1 α are increased in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated with adiposity, but unaffected by pioglitazone treatment. *Clinical Endocrinology*, 71(5), 652-658.
103. González, F., Rote, N. S., Minium, J., and Kirwan, J. P. (2009). Evidence of proatherogenic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 58(7), 954-962.
104. Moran, L. J., Hutchison, S. K., Meyer, C., Zoungas, S., and Teede, H. J. (2009). A comprehensive assessment of endothelial function in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *Clinical Science*, 116(10), 761-770.
105. Brinkworth, G. D., Noakes, M., Moran, L. J., Norman, R., and Clifton, P. M. (2006). Flow-mediated dilatation in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 113(11), 1308-1314.

106. Orio Jr, F., Palomba, S., Cascella, T., De Simone, B., Di Biase, S., Russo, T., Labella, D., Zullo, F., Lombardi, G., Colao, A. (2004). Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(9), 4588-4593.
107. Vryonidou, A., Papatheodorou, A., Tavridou, A., Terzi, T., Loi, V., Vatalas, I.-A., Batakis, N., Phenekos, C., and Dionyssiou-Asteriou, A. (2005). Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(5), 2740-2746.
108. Carmina, E., Orio, F., Palomba, S., Longo, R., Cascella, T., Colao, A., Lombardi, G., Rini, G. B., Lobo, R. A. (2006). Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *The American Journal of Medicine*, 119(4), 351-356.
109. Vural, B., Caliskan, E., Turkoz, E., Kilic, T., and Demirci, A. (2005). Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 20(9), 2409-2413.
110. Talbott, E. O., Guzick, D. S., Sutton-Tyrrell, K., McHugh-Pemu, K. P., Zborowski, J. V., Remsberg, K. E., and Kuller, L. H. (2000). Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(11), 2414-2421.
111. Shaw, L. J., Bairey Merz, C. N., Azziz, R., Stanczyk, F. Z., Sopko, G., Braunstein, G. D., Kelsey, S. F., Kip, K. E., Cooper-DeHoff, R. M., Johnson, B. D., Vaccario, V., Reis, S. E., Bittner, V., Hodgson, T. K., Rogers, W., Pepine, C. J. (2008). Withdrawn: postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health—National heart, lung, and blood institute sponsored women's ischemia syndrome evaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(4), 1276-1284.
112. Kim, S., and Moustaid-Moussa, N. (2000). Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *The Journal of Nutrition*, 130(12), 3110S-3115S.
113. Mahadik, S. R., Deo, S. S., & Mehtalia, S. D. (2008). Association of adiposity, inflammation and atherosclerosis: the role of adipocytokines and CRP in Asian Indian subjects. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 6(2), 121-128.
114. Després, J.-P., and Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444(7121), 881-887.
115. Cencello, R., and Clement, K. (2006). Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 113(10), 1141-1147.
116. Kershaw, E. E., and Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2548-2556.

117. Bruun, J. M., Stallknecht, B., Helge, J. W., and Richelsen, B. (2007). Interleukin-18 in plasma and adipose tissue: effects of obesity, insulin resistance, and weight loss. *European Journal of Endocrinology*, 157(4), 465-471.
118. Škopková, M., Penesová, A., Sell, H., Rádíková, Ž., Vlček, M., Imrich, R., Koska, J., Ukropec, J., Eckel, J., Klimeš, I., and Gasperikova, D. (2007). Protein array reveals differentially expressed proteins in subcutaneous adipose tissue in obesity. *Obesity*, 15(10), 2396-2406.
119. Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860-867.
120. Polivy, J., and Herman, C. P. (2002). Causes of eating disorders. *Annual Review of Psychology*, 53(1), 187-213.
121. Morgan, J. F., McCluskey, S. E., Brunton, J. N., and Lacey, J. H. (2002). Polycystic ovarian morphology and bulimia nervosa: a 9-year follow-up study. *Fertility and Sterility*, 77(5), 928-931.
122. DeUgarte, C. M., Bartolucci, A. A., and Azziz, R. (2005). Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertility and Sterility*, 83(5), 1454-1460.
123. Rasgon, N. L., Rao, R. C., Hwang, S., Altshuler, L. L., Elman, S., Zuckerbrow-Miller, J., and Korenman, S. G. (2003). Depression in women with polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical correlates. *Journal of Affective Disorders*, 74(3), 299-304.
124. Farrell, K., and Antoni, M. H. (2010). Insulin resistance, obesity, inflammation, and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions. *Fertility and Sterility*, 94(5), 1565-1574.
125. Dokras, A. (2012). Mood and anxiety disorders in women with PCOS. *Steroids*, 77(4), 338-341.
126. Suzuki, K., Inoue, T., Hioki, R., Ochiai, J., Kusuvara, Y., Ichino, N., Osakabe, K., Hamajima, N., and Ito, Y. (2006). Association of abdominal obesity with decreased serum levels of carotenoids in a healthy Japanese population. *Clinical Nutrition*, 25(5), 780-789.
127. Galan, P., Viteri, F., Bertrais, S., Czernichow, S., Faure, H., Arnaud, J., Ruffieux, D., Chenal, S., Arnault, N., Favier, A., Roussel, A. M., and Hercberg, S. (2005). Serum concentrations of β -carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *European Journal of Clinical Nutrition*, 59(10), 1181.
128. Coyne, T., Ibiebele, T. I., Baade, P. D., Dobson, A., McClintock, C., Dunn, S., Leonard, D., Shaw, J. (2005). Diabetes mellitus and serum carotenoids: findings of a population-based study in Queensland, Australia-. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82(3), 685-693.

129. Canoy, D., Wareham, N., Welch, A., Bingham, S., Luben, R., Day, N., and Khaw, K.-T. (2005). Plasma ascorbic acid concentrations and fat distribution in 19 068 British men and women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Norfolk cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82(6), 1203-1209.
130. Yeo, G. S., and O'Rahilly, S. (2012). Uncovering the biology of FTO. *Molecular Metabolism*, 1(1-2), 32-36.
131. Durak, M., Akbıyık, F., ve Demirpençe, E. (2007). Obezite patogenezi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 38, 167-172.
132. Sözen, M. A. (2006). Obezite ve obezitenin genetiği. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 7(3), 1-11.
133. Gottmann, P., Ouni, M., Saussenthaler, S., Roos, J., Stirm, L., Jähnert, M., Kamitz, A., Hallahan, N., Jonas, W., Fritsche, A., Harin, H. U., Staiger, H., Blüher, M., Fischer-Pozovsky, P., Vogel, H., and Schürmann, A. (2018). A computational biology approach of a genome-wide screen connected miRNAs to obesity and type 2 diabetes. *Molecular Metabolism*, 11, 145-159.
134. Burton, P., Clayton, D., Cardon, L. (2007). Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*, 447, 661-678.
135. Thorisson, G. A., Smith, A. V., Krishnan, L., and Stein, L. D. (2005). The international HapMap project web site. *Genome Research*, 15(11), 1592-1593.
136. 1000 Genomes Project Consortium. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, 526(7571), 68-74.
137. Bouchard, C. (2008). Gene–environment interactions in the etiology of obesity: defining the fundamentals. *Obesity*, 16(S3), S5-S10.
138. Bozkaya, Ö. G. (2009). Klinisyenler İçin Mutasyon ve Polimorfizm. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi*, 18(2), 47-53.
139. Miller, R. D., & Kwok, P.-Y. (2001). The birth and death of human single-nucleotide polymorphisms: new experimental evidence and implications for human history and medicine. *Human Molecular Genetics*, 10(20), 2195-2198.
140. Lonetti, A., Fontana, M. C., Martinelli, G., and Iacobucci, I. (2016). Single Nucleotide Polymorphisms as Genomic Markers for High-Throughput Pharmacogenomic Studies *Microarray Technology*, 143-159.
141. Loos, R. J., Lindgren, C. M., Li, S., Wheeler, E., Zhao, J. H., Prokopenko, I., Inouye, M., Freathy, M. R., Attwood, A. P., Beckmann, J. S., Berndt, S. I., Bergmann, S., Bennett, A. J., Bingham, S., Bochud, M., Brown, M., Cauchi, S., Connell, J., Cooper, C., Smith, D. G., Day, I., Dina, C., De, S., Dermitzakis, S. E., Doney, A. S. F., Elliott, K. S., Elliott, P., Ewans, D. M., Farooqi, I. S., Froguel, P., Ghorri, J., Groves, C. J., Gwilliam, R., Hadley, D., Hall, A. S., Hattersley, A. T., and Barroso, I. (2008). Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nature Genetics*, 40(6), 768-775.

142. İnternet: U.S. National Library of Medicine. FTO gene. Web: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/FTO#location>, adresinden 01.11.2019 tarihinde alınmıştır.
143. Mărginean, C. O., Mărginean, C., and Meliț, L. E. (2018). New insights regarding genetic aspects of childhood obesity: a minireview. *Frontiers in pediatrics*, 6, 271.
144. Apalasamy, Y., Ming, M., Rampal, S., Bulgiba, A., and Mohamed, Z. (2012). Genetic association of SNPs in the FTO gene and predisposition to obesity in Malaysian Malays. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45(12), 1119-1126.
145. Gerken, T., Girard, C. A., Tung, Y.-C. L., Webby, C. J., Saudek, V., Hewitson, K. S., Yeo, G. S., McDonough, M. A., Cunliffe, S., McNeill, L. A., Galvanovskis, J., Rorsman, P., Robins, P., Prieur, X., Coll, A. P., Ma, M., Jovanovic, Z., Farooqi, I.S., Sedgwick, B., Barroso, I., Lindahl, T., Ponting, C. P., Ashcroft, F. M., O'Rahilly, S., Schofield, C. J. (2007). The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*, 318(5855), 1469-1472.
146. Fawcett, K. A., and Barroso, I. (2010). The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends in Genetics*, 26(6), 266-274.
147. Larder, R., Cheung, M. M., Tung, Y. L., Yeo, G. S., and Coll, A. P. (2011). Where to go with FTO? *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 22(2), 53-59.
148. Sanchez-Pulido, L., and Andrade-Navarro, M. A. (2007). The FTO (fat mass and obesity associated) gene codes for a novel member of the non-heme dioxygenase superfamily. *BMC Biochemistry*, 8(1), 23.
149. Gu, H. F., Alvarsson, A., and Brismar, K. (2010). The common FTO genetic polymorphism rs9939609 is associated with increased BMI in type 1 diabetes but not with diabetic nephropathy. *Biomarker Insights*, 5, 29-32.
150. Zhao, X., Yang, Y., Sun, B.-F., Zhao, Y.-L., and Yang, Y.-G. (2014). FTO and obesity: mechanisms of association. *Current Diabetes Reports*, 14(5), 486.
151. Carlos, F. F., Silva-Nunes, J., Flores, O., Brito, M., Doria, G., Veiga, L., and Baptista, P. V. (2013). Association of FTO and PPARG polymorphisms with obesity in Portuguese women. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: Targets and Therapy*, 6, 241-245.
152. Quan, L., Wang, H., Tian, Y., Mu, X., Zhang, Y., and Tao, K. (2015). Association of fat-mass and obesity-associated gene FTO rs9939609 polymorphism with the risk of obesity among children and adolescents: a meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19(4), 614-623.
153. de Araújo Pereira, P., Alvim-Soares Jr, A. M., Sandrim, V. C., Lanna, C. M. M., Souza-Costa, D. C., de Almeida Belo, V., Paula, J. J., Tanus-Santos, J. E., Romano-Silva, M. A., and de Miranda, D. M. (2016). Lack of association between genetic polymorphism of FTO, AKT1 and AKTIP in childhood overweight and obesity. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*, 92(5), 521-527.

154. Grant, S. F., Li, M., Bradfield, J. P., Kim, C. E., Annaiah, K., Santa, E., Glessner, J. T., Casalunovo, T., Frackelton, E. C., Otieno, F. G., Shaner, J. L., Smith, R. M., Imielinski, M., Eckert, A. W., Chiavacci, R. M., Berkowitz, R. I., and Hakonarson, H. (2008). Association analysis of the FTO gene with obesity in children of Caucasian and African ancestry reveals a common tagging SNP. *PLoS One*, 3(3), e1746.
155. Zhou, Y., Simmons, D., Lai, D., Hambly, B. D., and McLachlan, C. S. (2017). rs9939609 FTO genotype associations with FTO methylation level influences body mass and telomere length in an Australian rural population. *International Journal of Obesity*, 41(9), 1427-1433.
156. Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R. B., Elliott, S. K., Lango, H., Rayner, R. W., Shields, B., Harries, L. W., Barrett, J. C., Ellard, S., Groves, C. J., Knight, B., Patch, A. W., Ness, A. R., Ebrahim, S., Lawlor, D. A., Ring, S. W., Ben-Sholomo, Y., Jarvelin, M. R., Sovio, U., Bennet, A. J., Melzer, D., Ferrucci, L., Loos, R. J. F., Barroso, I., Wareham, N. J., Karpe, F., Owen, K. R., Cardon, L. R., Walker, M., Hitman, G. A., Palmer, C. N. A., Doney, A. S. F., Morris, A. D., Smith, G. D., Hattersley, A. T., and McCarthy, M. I. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316(5826), 889-894.
157. Dina, C., Meyre, D., Gallina, S., Durand, E., Körner, A., Jacobson, P., Carlsson, L. M. S., Kiess, W., Vatin, V., Lecoœur, C., Delplanque, J., Vaillant, E., Pattou, F., Ruiz, J., Weill, J., Levy-Marchal, C., Horber, F., Potoczna, N., Hercberg, S., Le Stunff, C., Bougneres, P., Kovacs, P., Marre, M., Balkau, B., Cauchi, S., Chevre, J-C., and Froguel, P. (2007). Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature Genetics*, 39(6), 724-726.
158. Speakman, J. R., Rance, K. A., and Johnstone, A. M. (2008). Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. *Obesity*, 16(8), 1961-1965.
159. Qi, Q., Kilpeläinen, T. O., Downer, M. K., Tanaka, T., Smith, C. E., Sluijs, I., Sonestedt, E., Chu, A. Y., Renström, F., Lin, X., Angquist, L. H., Huang, J., Liu, Z., Li, Y., Ali, M. A., Xu, M., Ahluwalia, T. S., Boer, J. M. A., Chen, P., Daimon, M., Eriksson, J., Perola, M., Friedlander, Y., Gao, Y-T., Heppe, D. H. M., Holloway, J. W., Houston, D. K., Kanoni, S., Kim, Y-M., Laaksonen, M. A., Jaakelainen, T., Lee, N. R., Lehtimäki, T., Lemaitre, R. N., Lu, W., Nettleton, J. A., and Qi, L. (2014). FTO genetic variants, dietary intake and body mass index: insights from 177 330 individuals. *Human Molecular Genetics*, 23(25), 6961-6972.
160. Cecil, J. E., Tavendale, R., Watt, P., Hetherington, M. M., and Palmer, C. N. (2008). An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *New England Journal of Medicine*, 359(24), 2558-2566.
161. McCaffery, J. M., Papandonatos, G. D., Peter, I., Huggins, G. S., Raynor, H. A., Delahanty, L. M., Cheskin, L. J., Balasubramanyam, A., Wagenknecht, L. E., Wing, R. R., AHEAD R. G., (2012). Obesity susceptibility loci and dietary intake in the Look AHEAD Trial. *The American journal of Clinical Nutrition*, 95(6), 1477-1486.

162. Müller, T. D., Tschöp, M. H., & Hofmann, S. (2013). Emerging function of fat mass and obesity-associated protein (fto). *PLoS Genetics*, 9(1), e1003223.
163. Speakman, J. R. (2010). FTO effect on energy demand versus food intake. *Nature*, 464(7289), E1.
164. Wardle, J., Llewellyn, C., Sanderson, S., and Plomin, R. (2009). The FTO gene and measured food intake in children. *International Journal of Obesity*, 33(1), 42-45.
165. Do, R., Bailey, S. D., Desbiens, K., Belisle, A., Montpetit, A., Bouchard, C., Périus, L., Vohl, M.-C., and Engert, J. C. (2008). Genetic variants of FTO influence adiposity, insulin sensitivity, leptin levels, and resting metabolic rate in the Quebec Family Study. *Diabetes*, 57(4), 1147-1150.
166. Karra, E., O'Daly, O. G., Choudhury, A. I., Yousseif, A., Millership, S., Neary, M. T., Scott, W. R., Chandarana, K., Manning, S., Hess, M. E., Iwakura, H., Akamizu, T., Millet, Q., Gelegen, Ç., Drew, M. E., Rahman, S. E., Emmanuel, J. J., Williams, S. C. R., Rüther, U. U., Brüning, J. C., Withers, J. C., Zelaya, F. O., and Batterham, R. L. (2013). A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(8), 3539-3551.
167. Tschritter, O., Preissl, H., Yokoyama, Y., Machicao, F., Häring, H.-U., and Fritsche, A. (2007). Variation in the FTO gene locus is associated with cerebrocortical insulin resistance in humans. *Diabetologia*, 50(12), 2602-2603.
168. Grunnet, L. G., Nilsson, E., Ling, C., Hansen, T., Pedersen, O., Groop, L., Vaag, A., and Poulsen, P. (2009). Regulation and function of FTO mRNA expression in human skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue. *Diabetes*, 58(10), 2402-2408.
169. Lappalainen, T., Kolehmainen, M., Schwab, U., Pulkkinen, L., de Mello, V. D., Vaitinen, M., Laaksonen, D. E., Poutanen, K., Uusitupa, M., and Gylling, H. (2010). Gene expression of FTO in human subcutaneous adipose tissue, peripheral blood mononuclear cells and adipocyte cell line. *Lifestyle Genomics*, 3(1), 37-45.
170. Tews, D., Fischer-Posovszky, P., and Wabitsch, M. (2011). Regulation of FTO and FTM expression during human preadipocyte differentiation. *Hormone and Metabolic Research*, 43(01), 17-21.
171. Dlouha, D., Pitha, J., Lanska, V., and Hubacek, J. (2012). Association between FTO 1st intron tagging variant and telomere length in middle aged females. 3PMFs study. *Clinica Chimica Acta*, 413(15-16), 1222-1225.
172. Loos, R. J., and Yeo, G. S. (2014). The bigger picture of FTO—the first GWAS-identified obesity gene. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(1), 51-61.
173. Andreasen, C. H., Stender-Petersen, K. L., Mogensen, M. S., Torekov, S. S., Wegner, L., Andersen, G., Nielsen, A. L., Albrechtsen, A., Borch-Johnsen, K., Rasmussen, S. S., Clausen, J. O., Sandbaek, A., Lauritzen, T., Hansen, L., Jorgensen, T., Pedersen, O., and Hansen, T. (2008). Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes*, 57(1), 95-101.

174. Razquin, C., Marti, A., and Martinez, J. A. (2011). Evidences on three relevant obesogenes: MC4R, FTO and PPAR γ . Approaches for personalized nutrition. *Molecular Nutrition & Food Research*, 55(1), 136-149.
175. Willer, C. J., Speliotes, E. K., Loos, R. J., Li, S., Lindgren, C. M., Heid, I. M., Berndt, S. I., Elliott, A. L., Jackson, A. U., Lamina, C., Lettre, G., Lim, N., Lyon, H. N., McCarroll, S. A., Papadakis, K., Qi, L., Randall, J. C., Roccasacca, R. M., Sanna, S., Scheet, P., Weedon, M. N., Wheeler, E., Zhao, J. H., Jacobs, L. C., Prokopenko, I., Soranzo, N., Tanaka, T., Timpson, N. J., Almgren, P., Bennet, A., Bergman, R. N., Bingham, S. A., Bonnycastle, L. L., Brown, M., Burt, N. P., and Hirschhorn, J. N. (2009). Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nature Genetics*, 41(1), 25-34.
176. Vaisse, C., Clement, K., Guy-Grand, B., and Froguel, P. (1998). A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nature Genetics*, 20(2), 113-114.
177. Yeo, G. S., Farooqi, I. S., Aminian, S., Halsall, D. J., Stanhope, R. G., and O'Rahilly, S. (1998). A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nature Genetics*, 20(2), 111-112.
178. Collet, T.-H., Dubern, B., Mokrosinski, J., Connors, H., Keogh, J. M., de Oliveira, E. M., Henning, E., Poitou-Bernert, C., Oppert, J. M., Tounian, P., Marchelli, F., Alili, R., Beyec, J., Pepin, D., Lacorte, J. M., Gottesdiener, A., Bounds, R., Sharma, S., Folster, C., Henderson, B., O'Rahilly, S., Stoner, E., Gottesdiener, K., Panaro, B. L., Cone, R. D., Clement, K., Farooqi, S., and Van der Ploeg, L. H. T. (2017). Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency. *Molecular Metabolism*, 6(10), 1321-1329.
179. Hinney, A., Volckmar, A.-L., and Knoll, N. (2013). Melanocortin-4 receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 114, 147-191.
180. Tao, Y. X. (2009). Mutations in melanocortin-4 receptor and human obesity. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 88, 173-204.
181. Stutzmann, F., Tan, K., Vatin, V., Dina, C., Jouret, B., Tichet, J., Balkau, B., Potoczna, N., Horber, F., O'Rahilly, S., Farooqi, S. I., Froguel, P., and Meyre, D. (2008). Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in Europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. *Diabetes*, 57(9), 2511-2518.
182. Xi, B., Chandak, G. R., Shen, Y., Wang, Q., and Zhou, D. (2012). Association between common polymorphism near the MC4R gene and obesity risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 7(9), e45731.
183. Lazopoulou, N., Gioka, E., Ntalla, I., Pervanidou, P., Magiakou, A.-M., Roma-Giannikou, E., Chrousos, G. P., Paspasotiriou, I., Dedoussis, G., and Kanaka-Gantenbein, C. (2015). The combined effect of MC4R and FTO risk alleles on childhood obesity in Greece. *Hormones*, 14(1), 126-133.
184. Tounian, P. (2011). Programming towards childhood obesity. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 58(Suppl. 2), 30-41.

185. Chambers, J. C., Elliott, P., Zabaneh, D., Zhang, W., Li, Y., Froguel, P., Balding, D., Scott, J., and Kooner, J. S. (2008). Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance. *Nature Genetics*, 40(6), 716-718.
186. Zhao, J., Bradfield, J. P., Li, M., Wang, K., Zhang, H., Kim, C. E., Annaiah, K., Glessner, J. T., Thomas, K., Garris, M., Frackelton, E. C., Otieno, G. F., Shaner, J. L., Smith, R. M., Chiavacci, R. M., Berkowitz, R. I., Hakonarson, H., and Grant S. F. A. (2009). The role of obesity-associated loci identified in genome-wide association studies in the determination of pediatric BMI. *Obesity*, 17(12), 2254-2257.
187. Scherag, A., Jarick, I., Grothe, J., Biebermann, H., Scherag, S., Volckmar, A.-L., Vogel, C. I. G., Greene, B., Hebebrand, J., and Hinney, A. (2010). Investigation of a genome wide association signal for obesity: synthetic association and haplotype analyses at the melanocortin 4 receptor gene locus. *PLoS One*, 5(11), e13967.
188. Vogel, C. I., Boes, T., Reinehr, T., Roth, C. L., Scherag, S., Scherag, A., Hebebrand, J., and Hinney, A. (2011). Common variants near MC4R: exploring gender effects in overweight and obese children and adolescents participating in a lifestyle intervention. *Obesity Facts*, 4(1), 67-75.
189. Dwivedi, O. P., Tabassum, R., Chauhan, G., Kaur, I., Ghosh, S., Marwaha, R. K., Tandon, N., and Bharadwaj, D. (2013). Strong influence of variants near MC4R on adiposity in children and adults: a cross-sectional study in Indian population. *Journal of Human Genetics*, 58(1), 27-32.
190. Bordoni, L., Marchegiani, F., Piangerelli, M., Napolioni, V., and Gabbianelli, R. (2017). Obesity-related genetic polymorphisms and adiposity indices in a young Italian population. *Life*, 69(2), 98-105.
191. Wu, L., Gao, L., Zhao, X., Zhang, M., Wu, J., & Mi, J. (2017). Associations of two obesity-related single-nucleotide polymorphisms with adiponectin in Chinese children. *International Journal of Endocrinology*, 2017, 6437542.
192. Day, F. R., and Loos, R. J. (2011). Developments in obesity genetics in the era of genome-wide association studies. *Lifestyle Genomics*, 4(4), 222-238.
193. Farajian, P., Panagiotakos, D. B., Risvas, G., Karasouli, K., Bountziouka, V., Voutzourakis, N., and Zampelas, A. (2013). Socio-economic and demographic determinants of childhood obesity prevalence in Greece: the GRECO (Greek Childhood Obesity) study. *Public Health Nutrition*, 16(2), 240-247.
194. Walters, R. G., Jacquemont, S., Valsesia, A., De Smith, A., Martinet, D., Andersson, J., Falchi, M., Chen, F., Andrieux, J., Lobbens, S., Delobel, B., Stutzmann, F., El-Sayed Muostafa, J. S., Chevre, J. C., Lecoœur, C., Vatin, V., Bouquillon, S., Buxton, J. L., Boute, O., Holder-Espinasse, Cuisset, J.-M., Lemaitre, M.-P., Ambresin, A.-E., Brioschi, A., Gaillard, M., Giusti, V., Fellmann, F., Ferrarini, A., Hadjikhani, N., Campion, D., Guilmatre, A., Goldenberg, A., Calmels, N., Mandel, J. L., Le Caignec, C., David, A., Isidor, B., Cordier, M. P., Dupuis-Girod, S., Labalme, A., Sanlaville, D., Béri-Dexheimer, M., Jonveaux, P., Leheup, B., Öunap, K., Bochukova, E. G., Henning, E., and Beckmann, J. S. (2010). A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11. 2. *Nature*, 463(7281), 671-675.

195. Xi, B., Wang, C., Wu, L., Zhang, M., Shen, Y., Zhao, X., Wang, X., and Mi, J. (2011). Influence of physical inactivity on associations between single nucleotide polymorphisms and genetic predisposition to childhood obesity. *American Journal of Epidemiology*, 173(11), 1256-1262.
196. Hainerová, I., Larsen, L. H., Holst, B., Finková, M., Hainer, V., Lebl, J., Hansen, T., and Pedersen, O. (2007). Melanocortin 4 receptor mutations in obese Czech children: studies of prevalence, phenotype development, weight reduction response, and functional analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(9), 3689-3696.
197. Hinney, A., Bettecken, T., Tarnow, P., Brumm, H., Reichwald, K., Lichtner, P., Scherag, A., Nguyen, T. T., Schlumberger, P., Rief, W., Vollmert, C., Illig, T., Wichmann, H. E., Schafer, H., Platzer, M., Biebermann, H., Meitinger, T., and Hebebrand, J. (2006). Prevalence, spectrum, and functional characterization of melanocortin-4 receptor gene mutations in a representative population-based sample and obese adults from Germany. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(5), 1761-1769.
198. Farooqi, I. S., Keogh, J. M., Yeo, G. S., Lank, E. J., Cheetham, T., and O'Rahilly, S. (2003). Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *New England Journal of Medicine*, 348(12), 1085-1095.
199. Dubern, B., Bisbis, S., Talbaoui, H., Le Beyec, J., Tounian, P., Lacorte, J.-M., and Clément, K. (2007). Homozygous null mutation of the melanocortin-4 receptor and severe early-onset obesity. *The Journal of Pediatrics*, 150(6), 613-617.
200. Iepsen, E. W., Zhang, J., Thomsen, H. S., Hansen, E. L., Hollensted, M., Madsbad, S., Hansen, T., Holst, J. J., Holm, J. C., and Torekov, S. S. (2018). Patients with obesity caused by melanocortin-4 receptor mutations can be treated with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Cell Metabolism*, 28(1), 23-32.
201. Hatoum, I. J., Stylopoulos, N., Vanhooose, A. M., Boyd, K. L., Yin, D. P., Ellacott, K. L., Mia, L. L., Blaszczyk, K., Keogh, J. M., Cone, R. D., Farooqi, I. S., and Kaplan, L. M. (2012). Melanocortin-4 receptor signaling is required for weight loss after gastric bypass surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(6), 1023-1031.
202. Aslan, I., Ranadive, S. A., Ersoy, B. A., Rogers, S. J., Lustig, R. H., and Vaisse, C. (2011). Bariatric surgery in a patient with complete MC4R deficiency. *International Journal of Obesity*, 35(3), 457-461.
203. Kühnen, P., Krude, H., and Biebermann, H. (2019). Melanocortin-4 receptor signalling: importance for weight regulation and obesity treatment. *Trends in Molecular Medicine*, 25(2), 136-148.
204. Balthasar, N., Coppari, R., McMinn, J., Liu, S. M., Lee, C. E., Tang, V., Kenny, C. D., McGovern, R. A., Chua Jr, S. C., Elmquist, J. K., and Lowell, B. B. (2004). Leptin receptor signaling in POMC neurons is required for normal body weight homeostasis. *Neuron*, 42(6), 983-991.

205. Lee, Y. S. (2009). The role of leptin-melanocortin system and human weight regulation: lessons from experiments of nature. *Annals Academy of Medicine Singapore*, 38(1), 34-44.
206. Greenfield, J. R., Miller, J. W., Keogh, J. M., Henning, E., Satterwhite, J. H., Cameron, G. S., Astruc, B., Mayer, J. P., Brage, S., See, T. C., Lomas, D. J., O'Rahilly, S., and Farooqi, S. (2009). Modulation of blood pressure by central melanocortinerig pathways. *New England Journal of Medicine*, 360(1), 44-52.
207. Kuo, J. J., da Silva, A. A., Tallam, L. S., and Hall, J. E. (2004). Role of adrenergic activity in pressor responses to chronic melanocortin receptor activation. *Hypertension*, 43(2), 370-375.
208. Martin, W. J., and MacIntyre, D. E. (2004). Melanocortin receptors and erectile function. *European Urology*, 45(6), 706-713.
209. Van der Ploeg, L. H., Martin, W. J., Howard, A. D., Nargund, R. P., Austin, C. P., Guan, X., Drisko, J., Cashen, D., Sebhat, I., Patchett, A. A., Figueroa, D. J., DiLella, A. G., Connolly, B. M., Weinberg, D. H., Tan, C. P., Palyha, O. C., Pong, S. S., MacNeil, T., Rosenblum, C., Vongs, A., Tang, R., Yu, H., Sailer, A. W., Fong, T. M., Huang, C., Tota, M. R., Chang, R. S., Stearns, R., Tamvakopoulos, C., Christ, G., Drazen, D. L., Spar, B. D., Nelson, R. J. and MacIntyre, D. E. (2002). A role for the melanocortin 4 receptor in sexual function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(17), 11381-11386.
210. Barber, T., Bennett, A., Groves, C., Sovio, U., Ruukonen, A., Martikainen, H., Pouta, A., Hartikainen, A. L., Elliott, P., Lindgren, C. M., Freathy, R. M., Koch, K., Ouwehand, W. H., Karpe, F., Conway, G. S., Wass, J. A. H., Jarvelin, M. R., Franks, S., and McCarthy, M. I. (2008). Association of variants in the fat mass and obesity associated (FTO) gene with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia*, 51(7), 1153-1158.
211. Liu, A. L., Xie, H. J., Xie, H. Y., Liu, J., Yin, J., Hu, J. S., and Peng, C. Y. (2017). Association between fat mass and obesity associated (FTO) gene rs9939609 A/T polymorphism and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Genetics*, 18(1), 89.
212. Ying, L., and Yongxia, C. (2017). Fat mass and obesity associated gene polymorphism and the risk of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Iranian Journal of Public Health*, 46(1), 4-11.
213. Xue, H., Zhao, H., Zhao, Y., Liu, X., Chen, Z., and Ma, J. (2015). Association of common variants of FTO in women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(10), 13505.
214. Cai, X., Liu, C., and Mou, S. (2014). Association between fat mass-and obesity-associated (FTO) gene polymorphism and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *PLoS One*, 9(1), e86972.
215. Ramos, R. B., and Spritzer, P. M. (2015). FTO gene variants are not associated with polycystic ovary syndrome in women from Southern Brazil. *Gene*, 560(1), 25-29.

216. Kowalska, I., Malecki, M., Strackowski, M., Skupien, J., Karczewska-Kupczewska, M., Nikolajuk, A., Szopa, M., Adamska, A., Wawrusiewicz-Kurylonek, N., Wołczynski, S., Sieradzki, J., and Gorska, M. (2009). The FTO gene modifies weight, fat mass and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome, where its role may be larger than in other phenotypes. *Diabetes & Metabolism*, 35(4), 328-331.
217. Barber, T., McCarthy, M., Wass, J., and Franks, S. (2006). Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 65(2), 137-145.
218. Wehr, E., Schweighofer, N., Möller, R., Giuliani, A., Pieber, T. R., and Obermayer-Pietsch, B. (2010). Association of FTO gene with hyperandrogenemia and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 59(4), 575-580.
219. Attaoua, R., El Mkaem, S. A., Radian, S., Fica, S., Hanzu, F., Albu, A., Gheorghiu, M., Coculescu, M., and Grigorescu, F. (2008). FTO gene associates to metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 373(2), 230-234.
220. Freathy, R. M., Timpson, N. J., Lawlor, D. A., Pouta, A., Ben-Shlomo, Y., Ruukonen, A., Ebrahim, S., Shields, B., Zeggini, E., Weedon, M. N., Lindgren, C. M., Lango, H., Melzer, D., Ferrucci, L., Paolisso, G., Neville, M. J., Karpe, F., Palmer, C. N. A., Morris, A. D., Elliott, P., Jarvelin, M-R., Smith, G. D., McCarthy, M., Hattersley, A. T., and Frayling, T. M. (2008). Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. *Diabetes*, 57(5), 1419-1426.
221. Kim, J. J., Choi, Y. M., Hong, M. A., Kim, J. M., Hwang, S. S., Lee, G. H., Chae, S. J., Hwang, K. R., Yoon, S. H., and Kim, S. H. (2014). Gene dose effect between a fat mass and obesity-associated polymorphism and body mass index was observed in Korean women with polycystic ovary syndrome but not in control women. *Fertility and Sterility*, 102(4), 1143-1148.
222. Kowalska, I., Adamska, A., T. Malecki, M., Karczewska-Kupczewska, M., Nikolajuk, A., Szopa, M., Groska, M., and Strackowski, M. (2012). Impact of the FTO gene variation on fat oxidation and its potential influence on body weight in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 77(1), 120-125.
223. Song, D. K., Lee, H., Oh, J.-Y., Hong, Y. S., and Sung, Y.-A. (2014). FTO gene variants are associated with PCOS susceptibility and hyperandrogenemia in young Korean women. *Diabetes & Metabolism Journal*, 38(4), 302-310.
224. Ramos, R. B., Casanova, G. K., Maturana, M. A., and Spritzer, P. M. (2011). Variations in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene are related to glucose levels and higher lipid accumulation product in postmenopausal women from southern Brazil. *Fertility and Sterility*, 96(4), 974-979.
225. Shahid, A., Rana, S., Saeed, S., Imran, M., Afzal, N., and Mahmood, S. (2013). Common variant of FTO gene, rs9939609, and obesity in Pakistani females. *BioMed Research International*, 2013, 324093

226. Li, T., Wu, K., You, L., Xing, X., Wang, P., Cui, L., Bian, Y., Ning, Y., Zhao, H., Tang, R., and Chen, Z-J. (2013). Common variant rs9939609 in gene FTO confers risk to polycystic ovary syndrome. *PLoS One*, 8(7), e66250.
227. Batarfi, A. A., Filimban, N., Bajouh, O. S., Dallol, A., Chaudhary, A. G., and Bakhashab, S. (2019). MC4R variants rs12970134 and rs17782313 are associated with obese polycystic ovary syndrome patients in the Western region of Saudi Arabia. *BMC Medical Genetics*, 20(1), 144.
228. Thorleifsson, G., Walters, G. B., Gudbjartsson, D. F., Steinthorsdottir, V., Sulem, P., Helgadóttir, A., Styrkarsdóttir, U., Gretarsdóttir, S., Thorlacius, S., Jonsdóttir, I., Jonsdóttir, T., Olafsdóttir, E. J., Olafsdóttir, G. H., Jonsson, T., Jonsson, F., Borch-Johnsen, K., Hansen, T., Andersen, G., Jorgensen, T., Lauritzen, T., Aben, K. K., Verbeek, A. L. M., Roeleveld, N., Kampman, E., Yanek, L. R., Becker, L. C., Tryggvadóttir, L., Rafnar, T., Becker, D. M., Gulcher, J., Kiemeny, L. A., pedersen, O., Kong, A., Thorsteinsdóttir, U., and Stefansson, K. (2009). Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nature Genetics*, 41(1), 18-24.
229. Louwers, Y. V., Rayner, N. W., Herrera, B. M., Stolk, L., Groves, C. J., Barber, T. M., Uitterlinden, A. G., Franks, S., Laven, J. S. E., and McCarthy, M. I. (2014). BMI-associated alleles do not constitute risk alleles for polycystic ovary syndrome independently of BMI: a case-control study. *PLoS One*, 9(1), e87335.
230. Tan, S., Scherag, A., Janssen, O. E., Hahn, S., Lahner, H., Dietz, T., Scherag, S., Grallert, H., Vogel, C. I. G., Kimmig, R., Illig, T., Mann, K., Hebebrand, J., and Hinney, A. (2010). Large effects on body mass index and insulin resistance of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *BMC Medical Genetics*, 11(1), 12.
231. Mahmoudi, H., Redler, S., Birch, P., Drichel, D., Dobson, K., Tazi-Ahnini, R., Tebbmann, P., Giehl, K. A., Kruse, R., Lutz, G., Hanneken, S., Wolff, H., Blume-Peytavi, U., Becker, T., Nöthen, M. M., Messenger, A. G., Böhm, M., and Betz, R. C. (2013). Selected variants of the melanocortin 4 receptor gene (MC4R) do not confer susceptibility to female pattern hair loss. *Archives of Dermatological Research*, 305(3), 249-253.
232. Krattenmacher, R. (2000). Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception*, 62(1), 29-38.
233. Guido, M., Romualdi, D., Giuliani, M., Suriano, R., Selvaggi, L., Apa, R., and Lanzone, A. (2004). Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2817-2823.
234. Diamanti-Kandarakis, E., Baillargeon, J.-P., Iuorno, M. J., Jakubowicz, D. J., and Nestler, J. E. (2003). A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(5), 1927-1932.

235. Golland, I., and Elstein, M. (1993). Results of an open one-year study with Diane-35 in women with polycystic ovarian syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 687, 263-271.
236. Müderris, I., Bayram, F., ve Güven, M. (2000). Treatment of hirsutism with lowest-dose flutamide (62.5 mg/day). *Gynecological Endocrinology*, 14(1), 38-41.
237. Moghetti, P., Tosi, F., Tosti, A., Negri, C., Misciali, C., Perrone, F., Caputo, M., Muggeo, M., and Castello, R. (2000). Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(1), 89-94.
238. Gambineri, A., Pelusi, C., Genghini, S., Morselli-Labate, A. M., Cacciari, M., Pagotto, U., and Pasquali, R. (2004). Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 60(2), 241-249.
239. Azziz, R., Black, V., Hines, G., Fox, L., and Boots, L. (1998). Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(7), 2317-2323.
240. Azziz, R., Black, V., Knochenhauer, E., Hines, G., and Boots, L. (1999). Ovulation after glucocorticoid suppression of adrenal androgens in the polycystic ovary syndrome is not predicted by the basal dehydroepiandrosterone sulfate level. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(3), 946-950.
241. Yildiz, B. O., and Azziz, R. (2006). Polycystic ovary syndrome and ovulation induction *Androgen Excess Disorders in Women*, 389-404.
242. Franks, S. (2003). Assessment and management of anovulatory infertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 32(3), 639-651.
243. Hoeger, K. M., Kochman, L., Wixom, N., Craig, K., Miller, R. K., and Guzick, D. S. (2004). A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertility and Sterility*, 82(2), 421-429.
244. Nestler, J. E., Jakubowicz, D. J., Evans, W. S., and Pasquali, R. (1998). Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 338(26), 1876-1880.
245. Stamets, K., Taylor, D. S., Kunselman, A., Demers, L. M., Pelkman, C. L., and Legro, R. S. (2004). 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*, 81(3), 630-637.
246. Mansfield, R., Galea, R., Brincat, M., Hole, D., and Mason, H. (2003). Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertility and Sterility*, 79(4), 956-962.
247. Attia, G. R., Rainey, W. E., and Carr, B. R. (2001). Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertility and Sterility*, 76(3), 517-524.

248. Tang, T., Norman, R. J., Balen, A. H., and Lord, J. M. (2003). Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(2), (3), CD003053.
249. Glueck, C., Phillips, H., Cameron, D., Sieve-Smith, L., and Wang, P. (2001). Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertility and Sterility*, 75(1), 46-52.
250. Glueck, C., Wang, P., Kobayashi, S., Phillips, H., and Sieve-Smith, L. (2002). Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 77(3), 520-525.
251. Glueck, C. J., Wang, P., Goldenberg, N., and Sieve-Smith, L. (2002). Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Human Reproduction*, 17(11), 2858-2864.
252. Azziz, R., Ehrmann, D., Legro, R. S., Whitcomb, R. W., Hanley, R., Fereshetian, A. G., O'Keefe, M., and Ghazzi, M. N. (2001). Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(4), 1626-1632.
253. Ghazeeri, G., Kutteh, W. H., Bryer-Ash, M., Haas, D., and Ke, R. W. (2003). Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 79(3), 562-566.
254. Belli, S. H., Graffigna, M. N., Oneto, A., Otero, P., Schurman, L., and Levalle, O. A. (2004). Effect of rosiglitazone on insulin resistance, growth factors, and reproductive disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 81(3), 624-629.
255. Romualdi, D., Guido, M., Ciampelli, M., Giuliani, M., Leoni, F., Perri, C., and Lanzone, A. (2003). Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo-and hyperinsulinaemic obese patients with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 18(6), 1210-1218.
256. Glueck, C. J., Goldenberg, N., and Wang, P. (2009). Metformin-diet ameliorates coronary heart disease risk factors and facilitates resumption of regular menses in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 22(9), 815-826.
257. Crosignani, P. G., Colombo, M., Vegetti, W., Somigliana, E., Gessati, A., and Ragni, G. (2003). Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Human Reproduction*, 18(9), 1928-1932.

258. Pasquali, R., Gambineri, A., Biscotti, D., Vicennati, V., Gagliardi, L., Colitta, D., Fiorini, S., Cognigni, G. E., Filicori, M., and Morselli-Labate, A. M. (2000). 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*, 85(8), 2767-2774.
259. Turner-McGrievy, G., Davidson, C. R., and Billings, D. L. (2015). Dietary intake, eating behaviors, and quality of life in women with polycystic ovary syndrome who are trying to conceive. *Human Fertility*, 18(1), 16-21.
260. Douglas, C. C., Norris, L. E., Oster, R. A., Darnell, B. E., Azziz, R., and Gower, B. A. (2006). Difference in dietary intake between women with polycystic ovary syndrome and healthy controls. *Fertility and Sterility*, 86(2), 411-417.
261. Moran, L. J., Brinkworth, G., Noakes, M., and Norman, R. J. (2006). Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reproductive Biomedicine Online*, 12(5), 569-578.
262. Kasim-Karakas, S. E., Almario, R. U., Gregory, L., Wong, R., Todd, H., and Lasley, B. L. (2004). Metabolic and endocrine effects of a polyunsaturated fatty acid-rich diet in polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(2), 615-620.
263. Eriksson, J., Lindström, J., and Tuomilehto, J. (2001). Potential for the prevention of type 2 diabetes. *British Medical Bulletin*, 60(1), 183-199.
264. Mensink, M., Blaak, E. E., Corpeleijn, E., Saris, W. H., De Bruin, T. W., and Feskens, E. J. (2003). Lifestyle intervention according to general recommendations improves glucose tolerance. *Obesity Research*, 11(12), 1588-1596.
265. Dauchet, L., Ferrieres, J., Arveiler, D., Yarnell, J. W., Gey, F., Ducimetiere, P., Ruidavets, J-B., Haas, B., Evans, A., Bingham, A., Amouyel, P., and Dallongeville, J. (2004). Frequency of fruit and vegetable consumption and coronary heart disease in France and Northern Ireland: the PRIME study. *British Journal of Nutrition*, 92(6), 963-972.
266. Dauchet, L., Amouyel, P., Hercberg, S., and Dallongeville, J. (2006). Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *The Journal of Nutrition*, 136(10), 2588-2593.
267. Halvorsen, B. L., Holte, K., Myhrstad, M. C., Barikmo, I., Hvattum, E., Remberg, S. F., Wold, A. B., Haffner, K., Baugerod, H., Andersen, L. F., Moskaug, O., Jacobs, D. R., and Blomhoff, R. (2002). A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. *The Journal of Nutrition*, 132(3), 461-471.
268. Liu, S., Lee, I.-M., Ajani, U., Cole, S. R., Buring, J. E., and Manson, J. E. (2001). Intake of vegetables rich in carotenoids and risk of coronary heart disease in men: The Physicians' Health Study. *International Journal of Epidemiology*, 30(1), 130-135.

269. Farshchi, H., Rane, A., Love, A., and Kennedy, R. (2007). Diet and nutrition in polycystic ovary syndrome (PCOS): pointers for nutritional management. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 27(8), 762-773.
270. Glueck, C. J., Aregawi, D., Agloria, M., Winiarska, M., Sieve, L., and Wang, P. (2006). Sustainability of 8% weight loss, reduction of insulin resistance, and amelioration of atherogenic-metabolic risk factors over 4 years by metformin-diet in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 55(12), 1582-1589.
271. Pasquali, R., and Gambineri, A. (2006). Insulin-sensitizing agents in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 86, 28-29.
272. Gardner, C. D., Kim, S., Bersamin, A., Dopler-Nelson, M., Otten, J., Oelrich, B., and Cherin, R. (2010). Micronutrient quality of weight-loss diets that focus on macronutrients: results from the A TO Z study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 92(2), 304-312.
273. Jehn, M. L., Guallar, E., Clark, J. M., Couper, D., Duncan, B. B., Ballantyne, C. M., Hoogeveen, R. C., Harris, L. Z., and Pankow, J. S. (2007). A prospective study of plasma ferritin level and incident diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Journal of Epidemiology*, 165(9), 1047-1054.
274. Luque-Ramírez, M., Álvarez-Blasco, F., Botella-Carretero, J. I., Sanchón, R., San Millán, J. L., and Escobar-Morreale, H. F. (2007). Increased body iron stores of obese women with polycystic ovary syndrome are a consequence of insulin resistance and hyperinsulinism and are not a result of reduced menstrual losses. *Diabetes Care*, 30(9), 2309-2313.
275. Carlsen, S. M., Kjotrød, S., Vanky, E., and Romundstad, P. (2007). Homocysteine levels are unaffected by metformin treatment in both nonpregnant and pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 86(2), 145-150.
276. Kilicdag, E. B., Bagis, T., Zeyneloglu, H. B., Tarim, E., Aslan, E., Haydardedeoglu, B., and Erkanli, S. (2005). Homocysteine levels in women with polycystic ovary syndrome treated with metformin versus rosiglitazone: a randomized study. *Human Reproduction*, 20(4), 894-899.
277. Bayraktar, F., Dereli, D., Özgen, A. G., and Yilmaz, C. (2004). Plasma homocysteine levels in polycystic ovary syndrome and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrine Journal*, 51(6), 601-608.
278. Kilicdag, E. B., Bagis, T., Tarim, E., Aslan, E., Erkanli, S., Simsek, E., Haydardedeoglu, B., and Kuscü, E. (2005). Administration of B-group vitamins reduces circulating homocysteine in polycystic ovarian syndrome patients treated with metformin: a randomized trial. *Human Reproduction*, 20(6), 1521-1528.
279. Şahin, M., Tutuncu, N. B., Ertugrul, D., Tanaci, N., and Guvener, N. D. (2007). Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 21(2), 118-123.

280. He, K., Liu, K., Daviglius, M. L., Morris, S. J., Loria, C. M., Van Horn, L., Jacobs, D. R., and Savage, P. J. (2006). Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation*, 113(13), 1675-1682.
281. Alkharfy, K. M., Al-Daghri, N. M., Sabico, S. B., Al-Othman, A., Moharram, O., Alokail, M. S., Al-Saleh, Y., Kumar, S., and Chrousos, G. P. (2013). Vitamin D supplementation in patients with diabetes mellitus type 2 on different therapeutic regimens: a one-year prospective study. *Cardiovascular Diabetology*, 12(1), 113.
282. Li, H. W. R., Brereton, R. E., Anderson, R. A., Wallace, A. M., and Ho, C. K. (2011). Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 60(10), 1475-1481.
283. Baysal A., A., M., Besler, H. T., Bozkurt, N., Keçecioglu, S., Kutluay Merdol, T., Pekcan, G., ve Yıldız, E. (2011). *Diyet El Kitabı*. (6. Baskı). Ankara: Hatipoğlu Yayınevi.
284. Astrup, A., Grunwald, G., Melanson, E., Saris, W., and Hill, J. (2000). The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *International Journal of Obesity*, 24(12), 1545-1552.
285. Hu, F. B. (2005). Protein, body weight, and cardiovascular health—. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82(1), 242-247.
286. Thomson, R. L., Buckley, J. D., Noakes, M., Clifton, P. M., Norman, R. J., and Brinkworth, G. D. (2008). The effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile, and reproductive function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(9), 3373-3380.
287. Yudkin, J. S., Stehouwer, C., Emeis, J., and Coppack, S. (1999). C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 19(4), 972-978.
288. Layman, D. K., Boileau, R. A., Erickson, D. J., Painter, J. E., Shiue, H., Sather, C., and Christou, D. D. (2003). A reduced ratio of dietary carbohydrate to protein improves body composition and blood lipid profiles during weight loss in adult women. *The Journal of Nutrition*, 133(2), 411-417.
289. Van Epps-Fung, M., Williford, J., Wells, A., and Hardy, R. W. (1997). Fatty acid-induced insulin resistance in adipocytes. *Endocrinology*, 138(10), 4338-4345.
290. Garg, A. (1998). High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 67(3), 577-582.
291. Delarue, J., LeFoll, C., Corporeau, C., and Lucas, D. (2004). N-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity? *Reproduction Nutrition Development*, 44(3), 289-299.

292. Almario, R. U., Vonghavaravat, V., Wong, R., and Kasim-Karakas, S. E. (2001). Effects of walnut consumption on plasma fatty acids and lipoproteins in combined hyperlipidemia. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 74(1), 72-79.
293. Kelly, C. C., Lyall, H., Petrie, J. R., Gould, G. W., Connell, J. M., and Sattar, N. (2001). Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(6), 2453-2455.
294. Açar, D. K., Vural, P., & Akgül, C. (2010). Polikistik over sendromlu hastalarda kronik inflammasyon belirteçleri olan hs-crp, sicam-1, svcam-1 ve se-selektin düzeyleri. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 73(4), 97-101.
295. Lydic, M., and Juturu, V. (2008). Dietary approaches and alternative therapies for polycystic ovary syndrome. *Current Nutrition & Food Science*, 4(4), 265-281.
296. Phelan, N., O'Connor, A., Kyaw Tun, T., Correia, N., Boran, G., Roche, H. M., and Gibney, J. (2011). Hormonal and metabolic effects of polyunsaturated fatty acids in young women with polycystic ovary syndrome: results from a cross-sectional analysis and a randomized, placebo-controlled, crossover trial-. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 93(3), 652-662.
297. Baysal, A.. (2002). *Beslenme*. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi. s.19.
298. Isharwal, S., Misra, A., Wasir, J., and Nigam, P. (2009). Diet & insulin resistance: a review & Asian Indian perspective. *Indian Journal of Medical Research*, 129(5), 485-499.
299. Augustin, L., Polesel, J., Bosetti, C., Kendall, C., La Vecchia, C., Parpinel, M., Conti, E., Montella, M., Franceschi, S., Jenkins, D., and Maso, L. D. (2003). Dietary glycemic index, glycemic load and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. *Annals of Oncology*, 14(1), 78-84.
300. Crave, J. C., Fimbel, S., Lejeune, H., Cugnardey, N., Dechaud, H., and Pugeat, M. (1995). Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 80(7), 2057-2062.
301. Huber-Buchholz, M.-M., Carey, D., and Norman, R. (1999). 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*, 84(4), 1470-1474.
302. Saglam, M., Arikan, H., Savci, S., Inal-Ince, D., Bosnak-Guclu, M., Karabulut, E., and Tokgozoglu, L. (2010). International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Perceptual and Motor Skills*, 111(1), 278-284.
303. Booth, M. (2000). Assessment of physical activity: an international perspective. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 71(sup2), 114-120.

304. Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjorstrom, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J. F., and Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(8), 1381-1395.
305. Cengiz, C., İnce, M. L., and Çiçek, Ş. (2009). Üniversite öğrencilerinin fiziksel aktivite düzeyleri ve fiziksel aktivite tercihleri. *Gazi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 14(2), 23-32.
306. İnternet: Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-short and long forms. Web: <http://www.ipaq.ki.se/scoring>. Adresinden 15.11.2020 tarihinde alınmıştır.
307. Türkiye fiziksel aktivite rehberi. (2014). T. C. Sağlık Bakanlığı Yayın No:940, Ankara: Kuban Matbaacılık Yayıncılık.
308. Piercy, K. L. (2018). The physical activity guidelines for Americans. *Journal of the American Medical Association*, 320(19), 2020-2028.
309. Rakıcıoğlu N., T. A., N., Ayaz, A., and Pekcan, G. (2012). *Yemek ve besin fotoğraf katalogu-ölçü ve miktarlar*. (3. Baskı). Ankara: Ata Ofset Matbaacılık. s.10-60
310. Merdol, T. K. (2014). *Standart yemek tarifeleri*. (5. Baskı). Ankara: Hatiboğlu Yayınevi. s.31-121.
311. Gezmen M. K., Çelebi, F., Ertaş Y., and Şanlıer N. (2014). *Geleneksel Türk mutfağından seçmeler: Besin öğeleri açısından değerlendirilmesi*. (1. Baskı). Ankara: Detay Yayıncılık. s.53-231.
312. Bebis Nutrition Data Base Software Data Base, (2004). The German Food Code and Nutrient Data Base (BLS II.3, 1999) with additions from USDA-sr and other sources, Istanbul, Turkey.
313. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER). (2016). T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031, Ankara. s.272-273.
314. Lohman, T. G., Roche, A. F., & Martorell, R. (1988). *Anthropometric standardization reference manual* (Vol. 177): Human kinetics books Champaign. s.59-66.
315. World Health Organisation (WHO). (2008). *Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation*. Geneva, Switzerland.
316. El Din, A. S., Hassan, N., El-Masry, S., and Al-Tohamy, M. (2013). Neck circumference as a simple screening measure for identifying Egyptian overweight and obese adults. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 6(3), 232-237.
317. Preis, S. R., Massaro, J. M., Hoffmann, U., D'Agostino Sr, R. B., Levy, D., Robins, S. J., Meigs, J. B., Vasan, R. S., O'Donnell, C. J., and Fox, C. S. (2010). Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: the Framingham Heart study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(8), 3701-3710.

318. Ben-Noun, L., Sohar, E., and Laor, A. (2001). Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obesity Research*, 9(8), 470-477
319. Ashwell, M., and Gibson, S. (2016). 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. *British Medical Journal Open*, 6(3), e010159.
320. Ezech, U., Pall, M., Mathur, R., and Azziz, R. (2014). Association of fat to lean mass ratio with metabolic dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 29(7), 1508-1517.
321. Freedman, D. S., Thornton, J. C., Pi-Sunyer, F. X., Heymsfield, S. B., Wang, J., Pierson Jr, R. N., Blanck, H. M., and Gallagher, D. (2012). The body adiposity index ($\text{hip circumference} \div \text{height}^{1.5}$) is not a more accurate measure of adiposity than is BMI, waist circumference, or hip circumference. *Obesity*, 20(12), 2438-2444.
322. Bergman, R. N., Stefanovski, D., Buchanan, T. A., Sumner, A. E., Reynolds, J. C., Sebring, N. G., Xiang, A. H., and Watanabe, R. M. (2011). A better index of body adiposity. *Obesity*, 19(5), 1083-1089.
323. Dhaliwal, S. S., Welborn, T. A., Goh, L. G., and Howat, P. A. (2014). Obesity as assessed by body adiposity index and multivariable cardiovascular disease risk. *PLoS One*, 9(4), e94560.
324. Usha Shenoy, J. (2017). Influence of central obesity assessed by conicity index on lung age in young adults. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(4), CC09-CC12.
325. Malara, M., Kęska, A., Tkaczyk, J., and Lutosławska, G. (2015). Body shape index versus body mass index as correlates of health risk in young healthy sedentary men. *Journal of Translational Medicine*, 13(1), 75.
326. Biolo, G., Di Girolamo, F. G., Breglia, A., Chiuc, M., Baglio, V., Vinci, P., Toigo, G., Lucchin, L., Jurdana, M., Pražnikar, Z. J., Petelin, A., Mazzucco, S., and Situlin, R. (2015). Inverse relationship between "a body shape index" (ABSI) and fat-free mass in women and men: Insights into mechanisms of sarcopenic obesity. *Clinical Nutrition*, 34(2), 323-327.
327. Hatami, H., Montazeri, S. A., Hashemi, N., and Tehrani, F. R. (2017). Optimal cutoff points for anthropometric variables to predict insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(4), e12353.
328. İnternet: World Health Organisation (WHO). (2004). BMI classification. [Web: http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi](http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi). adresinden 03.02.2020 tarihinde alınmıştır.
329. Katz, A., Nambi, S. S., Mather, K., Baron, A. D., Follmann, D. A., Sullivan, G., and Quon, M. J. (2000). Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(7), 2402-2410.

330. Niemczyk, S., Szamotulska, K., Giers, K., Jasik, M., Bartoszewicz, Z., Romejko-Ciepielewska, K., Paklerska, E., Gomolka, M., and Matuszkiewicz-Rowińska, J. (2013). Homeostatic model assessment indices in evaluation of insulin resistance and secretion in hemodialysis patients. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 19, 592-598.
331. Legro, R. S., Finegood, D., and Dunaif, A. (1998). A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(8), 2694-2698.
332. Amato, M. C., and Giordano, C. (2014). Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. *International Journal of Endocrinology*, 2014, Article ID 730827.
333. Zheng, S.-H., and Li, X.-L. (2016). Visceral adiposity index as a predictor of clinical severity and therapeutic outcome of PCOS. *Gynecological Endocrinology*, 32(3), 177-183.
334. Kahn, H. S. (2005). The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovascular Disorders*, 5(1), 26.
335. Abruzzese, G. A., Cerrone, G. E., Gamez, J. M., Graffigna, M. N., Belli, S., Lioy, G., Mormandi, E., Otero, P., Levalle, O. A., and Motta, A. B. (2017). Lipid accumulation product (LAP) and visceral adiposity index (VAI) as markers of insulin resistance and metabolic associated disturbances in young argentine women with polycystic ovary syndrome. *Hormone and Metabolic Research*, 49(01), 23-29.
336. Millán, J., Pintó, X., Muñoz, A., Zúñiga, M., Rubiés-Prat, J., Pallardo, L. F., Masana, L., Mangas, A., Hernandez-Mijares, A., González-Santos, P., Ascaso, J. F., and Pedro-Botet, J. (2009). Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular Health and Risk Management*, 5, 757-765.
337. Luz, P. L. d., Favarato, D., Faria-Neto Junior, J. R., Lemos, P., and Chagas, A. C. P. (2008). High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics*, 63(4), 427-432.
338. Raynor, H. A. and C. M. (2016). Champagne, Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116(1), 129-147.
339. Lee, R. D. (2010). *Nutritional assessment/Robert D. Robert, David C. Nieman*. New York: McGraw-Hill. s.196-203
340. Shi, L. (1998). Sociodemographic characteristics and individual health behaviors. *Southern Medical Journal*, 91(10), 933-941.
341. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. (2014). *Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu*. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931, Ankara.

342. Merkin, S. S., Azziz, R., Seeman, T., Calderon-Margalit, R., Daviglus, M., Kiefe, C., Matthews, K., Sternfeld, B., and Siscovick, D. (2011). Socioeconomic Status and Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Women's Health*, 20(3), 413-419.
343. Goodarzi, M. O., and Azziz, R. (2006). Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 20(2), 193-205.
344. Costello, M. F., Misso, M. L., Wong, J., Hart, R., Rombauts, L., Melder, A., Norman, R. J., and Teede, H. J. (2012). The treatment of infertility in polycystic ovary syndrome: a brief update. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 52(4), 400-403.
345. Beatriz Motta, A. (2012). The role of obesity in the development of polycystic ovary syndrome. *Current Pharmaceutical Design*, 18(17), 2482-2491.
346. Legro, R. S., Driscoll, D., Strauss, J. F., Fox, J., and Dunaif, A. (1998). Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(25), 14956-14960.
347. Govind, A., Obhrai, M., and Clayton, R. (1999). Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(1), 38-43.
348. Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., Janssen, O. E., Legro, R. S., Norman, R. J., Taylor, A. E., and Witchel, S. F. (2006). Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(11), 4237-4245.
349. Moini, A., and Eslami, B. (2009). Familial associations between polycystic ovarian syndrome and common diseases. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 26(2-3), 123-127.
350. Barr, S., Hart, K., Reeves, S., Sharp, K., and Jeanes, Y. (2011). Habitual dietary intake, eating pattern and physical activity of women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Clinical Nutrition*, 65(10), 1126-1132.
351. Specia, S., Napolitano, C., and Tagliaferri, G. (2007). The pathogenetic enigma of polycystic ovary syndrome. *Journal of Ultrasound*, 10(4), 153-160.
352. Nakanishi, N., Takatorige, T., and Suzuki, K. (2005). Cigarette smoking and the risk of the metabolic syndrome in middle-aged Japanese male office workers. *Industrial Health*, 43(2), 295-301.
353. Piatti, P., Setola, E., Galluccio, E., Costa, S., Fontana, B., Stuccillo, M., Crippa, V., Cappelletti, A., Margonato, A., Bosi, E., and Monti, L. D. (2014). Smoking is associated with impaired glucose regulation and a decrease in insulin sensitivity and the disposition index in first-degree relatives of type 2 diabetes subjects independently of the presence of metabolic syndrome. *Acta Diabetologica*, 51(5), 793-799.

354. Thomson, R., Buckley, J., and Brinkworth, G. (2011). Exercise for the treatment and management of overweight women with polycystic ovary syndrome: a review of the literature. *Obesity Reviews*, 12(5), 202-210.
355. Kiddy, D., Sharp, P., White, D., Scanlon, M., Mason, H., Bray, C., Polson, D. W., Reed, M. J., and Franks, S. (1990). Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clinical Endocrinology*, 32(2), 213-220.
356. Ma, Y., Bertone, E. R., Stanek III, E. J., Reed, G. W., Hebert, J. R., Cohen, N. L., Merriam, P. A., and Ockene, I. S. (2003). Association between eating patterns and obesity in a free-living US adult population. *American Journal of Epidemiology*, 158(1), 85-92.
357. Croll, J. K., Neumark-Sztainer, D., Story, M., Wall, M., Perry, C., and Harnack, L. (2006). Adolescents involved in weight-related and power team sports have better eating patterns and nutrient intakes than non-sport-involved adolescents. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(5), 709-717.
358. Kerver, J. M., Yang, E. J., Obayashi, S., Bianchi, L., and Song, W. O. (2006). Meal and snack patterns are associated with dietary intake of energy and nutrients in US adults. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(1), 46-53.
359. Farshchi, H. R., Taylor, M. A., and Macdonald, I. A. (2005). Beneficial metabolic effects of regular meal frequency on dietary thermogenesis, insulin sensitivity, and fasting lipid profiles in healthy obese women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 16-24.
360. Álvarez-Blasco, F., Botella-Carretero, J. I., San Millán, J. L., and Escobar-Morreale, H. F. (2006). Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Archives of Internal Medicine*, 166(19), 2081-2086.
361. Pekcan, G. (2008). *Şişmanlık Belirleyicileri: Bugün ve Gelecek için Olası Senaryolar. Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi*. İstanbul: Ekspress Baskı. s.1-16.
362. Glueck, C. J., Dharashivkar, S., Wang, P., Zhu, B., Gartside, P. S., Tracy, T., and Sieve, L. (2005). 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*, 122(2), 206-212.
363. Han, T., Van Leer, E., Seidell, J., and Lean, M. (1995). Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *British Medical Journal*, 311(7017), 1401-1405.
364. Yildirim, B., Sabir, N., and Kaleli, B. (2003). Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 79(6), 1358-1364.
365. Mario, F., Graff, S., and Spritzer, P. (2017). Habitual physical activity is associated with improved anthropometric and androgenic profile in PCOS: a cross-sectional study. *Journal of Endocrinological Investigation*, 40(4), 377-384.

366. Johnston, C. S., Tjonn, S. L., and Swan, P. D. (2004). High-protein, low-fat diets are effective for weight loss and favorably alter biomarkers in healthy adults. *The Journal of Nutrition*, 134(3), 586-591.
367. Huang, W., Sun, Y., and Sun, J. (2011). Combined effects of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 on obesity and BMI in Chinese Han populations. *Endocrine*, 39(1), 69-74.
368. Kasim-Karakas, S. E., Cunningham, W. M., and Tsodikov, A. (2007). Relation of nutrients and hormones in polycystic ovary syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(3), 688-694.
369. Simopoulos, A. P. (2016). An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients*, 8(3), 128.
370. Wijendran, V., and Hayes, K. (2004). Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annual Review of Nutrition*, 24, 597-615.
371. Aranceta, J., and Pérez-Rodrigo, C. (2012). Recommended dietary reference intakes, nutritional goals and dietary guidelines for fat and fatty acids: a systematic review. *British Journal of Nutrition*, 107(S2), 8-22.
372. Konukoğlu, D. (2008). Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin özellikleri, etkileri ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkiler. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 12(3), 121-129.
373. Livingstone, K. M., Celis-Morales, C., Lara, J., Ashor, A., Lovegrove, J., Martinez, J., Saris, W. H., Gibney, M., Manios, Y., Traczyk, I., Drevon, C. A., Daniel, H., Gibney, E. R., Brennan, J. B., Bouwman, J., Grimaldi, K. A., and Mathers, J. C. (2015). Associations between FTO genotype and total energy and macronutrient intake in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 16(8), 666-678.
374. Phillips, C. M., Kesse-Guyot, E., McManus, R., Hercberg, S., Lairon, D., Planells, R., and Roche, H. M. (2012). High dietary saturated fat intake accentuates obesity risk associated with the fat mass and obesity-associated gene in adults. *The Journal of Nutrition*, 142(5), 824-831.
375. Fischer, J., Koch, L., Emmerling, C., Vierkotten, J., Peters, T., Brüning, J. C., and Rüther, U. (2009). Inactivation of the Fto gene protects from obesity. *Nature*, 458(7240), 894-898.
376. Gao, X., Shin, Y.-H., Li, M., Wang, F., Tong, Q., and Zhang, P. (2010). The fat mass and obesity associated gene FTO functions in the brain to regulate postnatal growth in mice. *PLoS One*, 5(11), e14005.

377. Qi, Q., Downer, M. K., Kilpeläinen, T. O., Taal, H. R., Barton, S. J., Ntalla, I., Standl, M., Boraska, V., Huikari, V., Kiefte-de Jong, J. C., Körner, A., Lakka, T. A., Liu, G., Magnusson, J., Okuda, M., Raitakari, O., Richmond, R., Scott, R. A., Bailey, M. E. S., Scheuermann, K., Holloway, J. W., Inskip, H., Isasi, C. R., Mossavar-Rahmani, Y., Jaddoe, V. W. V., Laitinen, J., Lindi, V., Melen, E., Pitsiladis, Y., Loos, R. J. F., Hu, F. B., and Qi, L. (2015). Dietary intake, FTO genetic variants, and adiposity: a combined analysis of over 16,000 children and adolescents. *Diabetes*, 64(7), 2467-2476.
378. Hardy, D. S., Racette, S. B., and Hoelscher, D. M. (2014). Macronutrient intake as a mediator with FTO to increase body mass index. *Journal of the American College of Nutrition*, 33(4), 256-266.
379. Stevens, J. (1988). Does dietary fiber affect food intake and body weight? *Journal of the American Dietetic Association*, 88(8), 939-942.
380. Villegas, R., Goodloe, R. J., McClellan, B. E., Boston, J., and Crawford, D. C. (2014). Gene-carbohydrate and gene-fiber interactions and type 2 diabetes in diverse populations from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) as part of the Epidemiologic Architecture for Genes Linked to Environment (EAGLE) study. *BMC Genetics*, 15(1), 69.
381. Steemburgo, T., Azevedo, M. J., Gross, J. L., Milagro, F. I., Campión, J., and Martínez, J. A. (2013). The rs9939609 polymorphism in the FTO gene is associated with fat and fiber intakes in patients with type 2 diabetes. *Lifestyle Genomics*, 6(2), 97-106.
382. Tanaka, T., Ngwa, J. S., Van Rooij, F. J., Zillikens, M. C., Wojczynski, M. K., Frazier-Wood, A. C., Houston, D. K., Kanoni, S., Lemaitre, R. N., Luan, J. A., Mikkila, V., Renstrom, F., Sonestedt, E., Zhao, J. H., Chu, A. Y., Qi, L., Chasman, D. L., Oliveira Otto, M. C., Dhurandhar, E. J., Feitosa, M. F., Johansson, I., Khaw, K-T., Lohman, K. K., Manichaikul, A., McKeown, N. M., Mozaffarian, D., Singleton, A., Ferrucci, L., Dedoussis, G., Cupples, L. A., and Nettleton, J. A. (2013). Genome-wide meta-analysis of observational studies shows common genetic variants associated with macronutrient intake. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 97(6), 1395-1402.
383. Merritt, D. C., Jamnik, J., and El-Sohemy, A. (2018). FTO genotype, dietary protein intake, and body weight in a multiethnic population of young adults: a cross-sectional study. *Genes & Nutrition*, 13(1), 1-10.
384. Sonestedt, E., Roos, C., Gullberg, B., Ericson, U., Wirfält, E., and Orho-Melander, M. (2009). Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(5), 1418-1425.
385. Park, S. L., Cheng, I., Pendergrass, S. A., Kucharska-Newton, A. M., Lim, U., Ambite, J. L., Caberto, C. P., Monroe, K. R., Schumacher, F., Hindorff, L. A., Oetjens, M. T., Wilson, S., Goodloe, R. J., Love, S. A., Henderson, B. E., Kolonel, L. N., Haiman, C. A., Crawford, D. C., North, K. E., Heiss, G., Ritchie, M. D., Wilkens, L. R., and Marchand, L. L. (2013). Association of the FTO obesity risk variant rs8050136 with percentage of energy intake from fat in multiple racial/ethnic populations: the PAGE study. *American Journal of Epidemiology*, 178(5), 780-790.

386. Corella, D., Arnett, D. K., Tucker, K. L., Kabagambe, E. K., Tsai, M., Parnell, L. D., Lai, C. Q., Lee, Y-C., Warodomwichit, D., Hopkins, P. N., and Ordovas, J. M. (2011). A high intake of saturated fatty acids strengthens the association between the fat mass and obesity-associated gene and BMI. *The Journal of Nutrition*, 141(12), 2219-2225.
387. Khalilitehrani, A., Qorbani, M., Hosseini, S., and Pishva, H. (2015). The association of MC4R rs17782313 polymorphism with dietary intake in Iranian adults. *Gene*, 563(2), 125-129.
388. Park, S., Daily, J. W., Zhang, X., Jin, H. S., Lee, H. J., & Lee, Y. H. (2016). Interactions with the MC4R rs17782313 variant, mental stress and energy intake and the risk of obesity in Genome Epidemiology Study. *Nutrition & Metabolism*, 13(1), 38.
389. Qi, L., Kraft, P., Hunter, D. J., and Hu, F. B. (2008). The common obesity variant near MC4R gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women. *Human Molecular Genetics*, 17(22), 3502-3508.
390. Corella, D., Ortega-Azorín, C., Sorlí, J. V., Covas, M. I., Carrasco, P., Salas-Salvadó, J., Martinez-Gonzalez, M. A., Aros, F., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Lamuela-Raventos, R., Gomez-Gracia, E., Fiol, M., Pinto, X., Ros, E., Marti, A., Coltell, O., Ordovas, J. M., and Estruch, R. (2012). Statistical and biological gene-lifestyle interactions of MC4R and FTO with diet and physical activity on obesity: new effects on alcohol consumption. *PLoS One*, 7(12), e52344.
391. Hasselbalch, A. L., Angquist, L., Christiansen, L., Heitmann, B. L., Kyvik, K. O., and Sørensen, T. I. (2010). A variant in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) and variants near the melanocortin-4 receptor gene (MC4R) do not influence dietary intake. *The Journal of Nutrition*, 140(4), 831-834.
392. Tung, Y. C. L., and Yeo, G. S. (2011). From GWAS to biology: lessons from FTO. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1220(1), 162-171.
393. Liu, G., Zhu, H., Lagou, V., Gutin, B., Stallmann-Jorgensen, I. S., Treiber, F. A., Dong, Y., and Snieder, H. (2010). FTO variant rs9939609 is associated with body mass index and waist circumference, but not with energy intake or physical activity in European- and African-American youth. *BMC Medical Genetics*, 11(1), 57.
394. Ruiz, J. R., Labayen, I., Ortega, F. B., Legry, V., Moreno, L. A., Dallongeville, J., Martinez-Gomez, D., Bokor, S., Manios, Y., Ciarapica, D., Gottrand, F., Henauw, S., Molnar, D., Sjöström, M., Meirhaeghe, A., and HELENA Study Group (2010). Attenuation of the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on total and central body fat by physical activity in adolescents: the HELENA study. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 164(4), 328-333.
395. Jonsson, A., Renström, F., Lyssenko, V., Brito, E. C., Isomaa, B., Berglund, G., Nilsson, P. M., Groop, L., and Franks, P. W. (2009). Assessing the effect of interaction between an FTO variant (rs9939609) and physical activity on obesity in 15,925 Swedish and 2,511 Finnish adults. *Diabetologia*, 52(7), 1334-1338.

396. Zhang, G., Karns, R., Narancic, N. S., Sun, G., Cheng, H., Missoni, S., Durakovic, Z., Rudan, P., Chakraborty, R., and Deka, R. (2010). Common SNPs in FTO gene are associated with obesity related anthropometric traits in an island population from the eastern Adriatic coast of Croatia. *PLoS One*, 5(4), e10375.
397. Adeyemo, A., Chen, G., Zhou, J., Shriner, D., Doumatey, A., Huang, H., and Rotimi, C. (2010). FTO genetic variation and association with obesity in West Africans and African Americans. *Diabetes*, 59(6), 1549-1554.
398. Cha, S. W., Choi, S. M., Kim, K. S., Park, B. L., Kim, J. R., Kim, J. Y., and Shin, H. D. (2008). Replication of genetic effects of FTO polymorphisms on BMI in a Korean population. *Obesity*, 16(9), 2187-2189.
399. Tan, J. T., Dorajoo, R., Seielstad, M., Sim, X. L., Ong, R. T.-H., Chia, K. S., Wong, T. Y., Saw, S. M., Chew, S. K., Aung, T., and Tai, E. (2008). FTO variants are associated with obesity in the Chinese and Malay populations in Singapore. *Diabetes*, 57(10), 2851-2857.
400. Livshits, G., Malkin, I., Moayyeri, A., Spector, T. D., and Hammond, C. J. (2012). Association of FTO gene variants with body composition in UK twins. *Annals of Human Genetics*, 76(5), 333-341.
401. Heffernan, S. M., Stebbings, G. K., Kilduff, L. P., Erskine, R. M., Day, S. H., Morse, C. I., McPhee, J. S., Cook, C. J., Vance, B., Ribbans, W. J., Raleigh, S. M., Roberts, C., Bennett, M. A., Wang, G., Collins, M., Pitsliadis, Y. P., and Williams, A. G. (2017). Fat mass and obesity associated (FTO) gene influences skeletal muscle phenotypes in non-resistance trained males and elite rugby playing position. *BMC Genetics*, 18(1), 4.
402. Bradnová, O., Vejražková, D., Vaňková, M., Lukášová, P., Včelák, J., Stanická, S., Dvořáková, K., and Bendlová, B. (2015). Metabolic and Hormonal Consequences of the Obesity Risk" MC4R Variant (rs12970134) in Czech Women. *Physiological Research*, 64(Suppl. 2), 187-195.
403. Haupt, A., Thamer, C., Heni, M., Tschritter, O., Machann, J., Schick, F., Machicao, F., Haring, H.-U., and Fritsche, A. (2009). Impact of variation near MC4R on whole-body fat distribution, liver fat, and weight loss. *Obesity*, 17(10), 1942-1945.
404. Marcadenti, A., Fuchs, F. D., Matte, U., Sperb, F., Moreira, L. B., and Fuchs, S. C. (2013). Effects of FTO RS9939906 and MC4R RS17782313 on obesity, type 2 diabetes mellitus and blood pressure in patients with hypertension. *Cardiovascular Diabetology*, 12(1), 103.
405. West, N. R., Dorling, J., Thackray, A. E., Hanson, N. C., Decombel, S. E., Stensel, D. J., and Grice, S. J. (2018). Effect of obesity-linked FTO rs9939609 variant on physical activity and dietary patterns in physically active men and women. *Journal of Obesity*, 2018, Article ID 7560707
406. Müller, T. D., Hinney, A., Scherag, A., Nguyen, T. T., Schreiner, F., Schäfer, H., Hebebrand, J., Roth, C. L., and Reinehr, T. (2008). 'Fat mass and obesity associated' gene (FTO): No significant association of variant rs9939609 with weight loss in a lifestyle intervention and lipid metabolism markers in German obese children and adolescents. *BMC Medical Genetics*, 9(1), 85.

407. Qureshi, S. A., Mumtaz, A., Shahid, S. U., and Shabana, N. A. (2017). rs3751812, a common variant in fat mass and obesity-associated (FTO) gene, is associated with serum high- and low-density lipoprotein cholesterol in Pakistani individuals. *Nutrition*, 39-40, 92-95.
408. Khella, M. S., Hamdy, N. M., Amin, A. I., & El-Mesallamy, H. O. (2017). The (FTO) gene polymorphism is associated with metabolic syndrome risk in Egyptian females: a case- control study. *BMC Medical Genetics*, 18(1), 101.
409. De Luis, D. A., Aller, R., Izaola, O., Primo, D., and Romero, E. (2016). Association of the rs9939609 gene variant in FTO with insulin resistance, cardiovascular risk factor and serum adipokine levels in obese patients. *Nutr Hosp*, 33(5), 1102-1107.
410. de Luis, D. A., Aller, R., Conde, R., Izaola, O., de la Fuente, B., González Sagrado, M., Primo, D., and Ruiz Mambrilla, M. (2012). [Relation of the rs9939609 gene variant in FTO with cardiovascular risk factor and serum adipokine levels in morbid obese patients]. *Nutr Hosp*, 27(4), 1184-1189.
411. Sun, Y., Sun, J., Wang, X., You, W., and Yang, M. (2010). Variants in the fat mass and obesity associated (FTO) gene are associated with obesity and C-reactive protein levels in Chinese Han populations. *Clin Invest Med*, 33(6), 405-412.
412. Fisher, E., Schulze, M. B., Stefan, N., Häring, H. U., Döring, F., Joost, H. G., Al-Hasani, H., Boeing, H., and Pischon, T. (2009). Association of the FTO rs9939609 single nucleotide polymorphism with C-reactive protein levels. *Obesity (Silver Spring)*, 17(2), 330-334.
413. Bates, G. W., and Legro, R. S. (2013). Longterm management of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Molecular and Cellular Endocrinology*, 373(1-2), 91-97.
414. Teede, H. J., Misso, M. L., Deeks, A. A., Moran, L. J., Stuckey, B. G., Wong, J. L., Norman, R. J., and Costello, M. F. (2011). Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *The Medical Journal of Australia*, 195(6), 65.
415. Berrino, F., Bellati, C., Secreto, G., Camerini, E., Pala, V., Panico, S., Allegro, G., and Kaaks, R. (2001). Reducing bioavailable sex hormones through a comprehensive change in diet: the diet and androgens (DIANA) randomized trial. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 10(1), 25-33.
416. Cussons, A. J., Watts, G. F., Mori, T. A., and Stuckey, B. G. (2010). Omega-3 fatty acid supplementation decreases liver fat content in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial employing proton magnetic resonance spectroscopy. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 65(3), 175-176.
417. Storlien, L. H., Jenkins, A. B., Chisholm, D. J., Pascoe, W. S., Khouri, S., and Kraegen, E. W. (1991). Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats: relationship to muscle triglyceride and ω -3 fatty acids in muscle phospholipid. *Diabetes*, 40(2), 280-289.

418. Kalgaonkar, S., Almario, R., Gurusinghe, D., Garamendi, E., Buchan, W., Kim, K., and Karakas, S. E. (2011). Differential effects of walnuts vs almonds on improving metabolic and endocrine parameters in PCOS. *European Journal of Clinical Nutrition*, 65(3), 386-393.
419. Clarke, S. D. (2000). Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a mechanism to improve energy balance and insulin resistance. *British Journal of Nutrition*, 83(S1), 59-66.
420. Ahuja, J., Montville, J. B., Omolewa-Tomobi, G., Heendeniya, K. Y., Martin, C. L., Steinfeldt, L. C., Anand, J., Adler, M. E., LaComb, P. R., and Moshfegh, A. J. (2012). USDA Food and Nutrient Database for Dietary Studies, 5.0—Documentation and User Guide. *US Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Food Surveys Research Group: Beltsville, MD, USA*.
421. Sanchón, R., Gambineri, A., Alpañés, M., Martínez-García, M. Á., Pasquali, R., and Escobar-Morreale, H. F. (2012). Prevalence of functional disorders of androgen excess in unselected premenopausal women: a study in blood donors. *Human Reproduction*, 27(4), 1209-1216.
422. Mavropoulos, J. C., Yancy, W. S., Hepburn, J., and Westman, E. C. (2005). The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Nutrition & Metabolism*, 2(1), 35.
423. Gardner, C. D., Kiazand, A., Alhassan, S., Kim, S., Stafford, R. S., Balise, R. R., Kraemer, H. C., and King, A. C. (2007). Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *The Journal of the American Medical Association*, 297(9), 969-977.
424. Zhang, X., Qi, Q., Zhang, C., Smith, S. R., Hu, F. B., Sacks, F. M., Bray, G. A., & Qi, L. (2012). FTO genotype and 2-year change in body composition and fat distribution in response to weight-loss diets: the POUNDS LOST Trial. *Diabetes*, 61(11), 3005-3011.
425. Moran, L. J., Ko, H., Misso, M., Marsh, K., Noakes, M., Talbot, M., Frearson, M., Thondan, M., Stepto, N., and Teede, H. J. (2013). 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*, 113(4), 520-545.
426. Alvarez-Blasco, F., Luque-Ramírez, M., and Escobar-Morreale, H. F. (2011). Diet composition and physical activity in overweight and obese premenopausal women with or without polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 27(12), 978-981.
427. Hollmann, M., Runnebaum, B., & Gerhard, I. (1997). Effects of Weight Loss on the Hormonal Profile in Obese, Infertile Women. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 52(5), 293-294.

428. Sacks, F. M., Bray, G. A., Carey, V. J., Smith, S. R., Ryan, D. H., Anton, S. D., Mcmanus, K., Champagne, C. M., Bishop, L. M., Laranjo, N., Meryl, B. A., Leboff, S., Rood, J. C., Jonge, L., Greenway, F. L., Loria, C. M., Obarzanek, E., and Williamson, D. A. (2009). Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *New England Journal of Medicine*, 360(9), 859-873.
429. Üçkuyu, A., Özçimen, E. E., Nisanoğlu, Ö., Önal, C., Akgün, S., and Zeyneloğlu, H. B. (2005) PCOS'lu hastalarda metformin tedavisinin insulin rezistansi üzerine etkisi. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 2(3), 220-222.
430. Asemi, Z., Samimi, M., Tabassi, Z., Sabihi, S.-s., & Esmailzadeh, A. (2013). A randomized controlled clinical trial investigating the effect of DASH diet on insulin resistance, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes. *Nutrition*, 29(4), 619-624.
431. Parker, B., Noakes, M., Luscombe, N., and Clifton, P. (2002). Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25(3), 425-430.
432. Lord, J., Thomas, R., Fox, B., Acharya, U., and Wilkin, T. (2006). The central issue? Visceral fat mass is a good marker of insulin resistance and metabolic disturbance in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 113(10), 1203-1209.
433. Pasquali, R., Pelusi, C., Ragazzini, C., Hasanaj, R., and Gambineri, A. (2002). Glucose tolerance, insulin secretion and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Journal of the Pancreas*, 3(1), 1-7.
434. Moran, L. J., Noakes, M., Clifton, P. M., Wittert, G. A., Williams, G., and Norman, R. J. (2006). Short-term meal replacements followed by dietary macronutrient restriction enhance weight loss in polycystic ovary syndrome. *The American journal of clinical Nutrition*, 84(1), 77-87.
435. Tsilchorozidou, T., Overton, C., and Conway, G. S. (2004). The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 60(1), 1-17.
436. Fauser, B. C., Tarlatzis, B. C., Rebar, R. W., Legro, R. S., Balen, A. H., Lobo, R., Carmina, E., Chang, J., Yildiz, B. O., Laven, J. S., Boivin, J., Petraglia, F., Wijeyeratne, C. N., Norman, R. J., Dunaif, A., Franks, S., Wild, R. A., Dumesic, D., and Barnhart, K. (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility*, 97(1), 28-38.
437. Ornstein, R. M., Copperman, N. M., and Jacobson, M. S. (2011). Effect of weight loss on menstrual function in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 24(3), 161-165.

438. Noakes, M., Keogh, J. B., Foster, P. R., and Clifton, P. M. (2005). Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(6), 1298-1306.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 09/01/2019-E.1792



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 92340882-050.04.04
Konu : Kararlar

Sayın Araş.Gör. Ayçıl ÖZTURAN
Araştırma Görevlisi

Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.12.2018 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmamızla ilgili alınan 5 nolu karar ekte sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

e-imzalıdır
Prof.Dr. Ayten TAŞPINAR
Kurul Başkanı

Gazi Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğretim Üyesi Doç.Dr. Yasemin AKDEVELİOĞLU'nun "Fto ve MC4R Gen Polimorfizmleri Bulunan Polikistikover Sendrom (PKOS) Hastalarında Beslenme Tedavisinin Vücut Bileşimi ve Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkisi" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde (kurum izninin alınması ve izin belgesinin dosyaya konulmak üzere gelmesi şartıyla) gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 11.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), BGOF (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)]lerin gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Evrak Doğrulamak İçin: <https://ebys.adu.edu.tr/enVision/Dogrula/LS426UK>

Sağlık Bilimleri Fakültesi Gençlik cad. no:7 Efeler/AYDIN

Telefon No: 02562132717 Faks No: 02562124219

E-Posta: sagbilfakultesi@adu.edu.tr İnternet Adresi:

<http://akademik.adu.edu.tr/fakulte/saglik/>

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

Bilgi İçin: Nazife Uzun

Unvan: Bilgisayar İşletmeni

Telefon No: 05438373927

EK-2. Anket Formu

FTO ve MC4R Gen Polimorfizmleri Bulunan Polikistikover Sendrom (PKOS) Hastalarında Beslenme Tedavisinin Vücut Bileşimi ve Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkisi

Sayın Katılımcı,

Bu araştırma FTO ve MC4R gen polimorfizmleri bulunan polikistikover sendrom (PKOS) hastalarında beslenme tedavisinin vücut bileşimi ve bazı biyokimyasal parametrelere etkisini belirlemek amacıyla planlanıp yürütülecektir. Elde edilen veriler ve analiz edilen sonuçlar sadece bilimsel amaçlı olarak kullanılacaktır.

Ankette bulunan sorulara vereceğiniz yanıtların doğruluğu, araştırmanın niteliği açısından oldukça önemlidir.

Bu araştırma ile ilgili sormak istediğiniz tüm soruları Ayçıl Özturan Şirin'e uygulama sırasında veya sonrasında e-posta yoluyla veya telefonla sorabilirsiniz. (aycilozturan@gmail.com – 05556401155)

Katılımınız ve ilginize teşekkür ederiz.

Ayçıl Özturan Şirin

1. GENEL BİLGİLER

1. Doğum tarihi	/...../..... Veya yıl
2. Eğitim düzeyi	1. Okuryazar değil 2. Okuryazar 3. İlkokul 4. Ortaokul 5. Lise 6. Üniversite
3. Çalışma durumu	1. Çalışıyor 2. Çalışmıyor
4. Mesleği	
5. Medeni durumu	1. Evli 2. Bekar 3. Boşanmış 4. Dul
6. Yaşadığı yer	1. Kentsel (il merkezi) 2. Kırsal (köy veya ilçe merkezi)

2. SAĞLIK BİLGİLERİ

7. Ailenizde Polikistik over sendromu olan var mı?	1.Evet 2. Hayır
8. Evet ise;	1.Anne 2.Hala 3.Teyze 4.Kardeş 5.Diğer.....
9. İlk menarş (adet görme) yaşınız nedir?	
10. Çocuğunuz var mı?	1.Evet 2.Hayır
11. Evet ise; kaç çocuğunuz var?	
12. PKOS'un hangi belirtilerini taşıyorsunuz? (Birden fazla seçenek işaretlenebilir)	1. Tüylene 2. Kısırlık 3. Adet düzensizliği 4. Şişmanlık 5. Akne-Sivilce 6. Saç Dökülmesi 7. Yorgunluk 8. Depresyon
13. Doktor tarafından tanısı konmuş kronik bir hastalığınız /hastalıklarınız var mı?	1. Evet 2. Hayır
14. Cevabınız "evet" ise hastalık/hastalıklarınızı belirtiniz	
15. Doktor tarafından verilen düzenli olarak kullandığınız bir ilaç var mı?	1. Evet 2. Hayır
16. Kullandığınız ilaç/ilaçların adı	
17. Son 6 ayda kullandığınız vitamin / mineral desteği var mı?	1. Evet (.....) 2. Hayır

EK-2. (devam) Anket Formu

18. Probiyotik / prebiyotik desteği alıyor musunuz?	1. Evet (.....) 2. Hayır
19. Sigara içiyor musunuz?	1. Evet 2. Hayır 3. Bıraktım (..... yıl ay önce)
20. Cevabınız evet ise kaç yıldır sigara içiyorsunuz?	 yıl
21. Sigara içiyorsanız ne sıklıkta ve ortalama kaç adet sigara içiyorsunuz?	Gündeadet//Haftada adet
22. Alkol tüketiyor musunuz?	1. Evet 2. Hayır
23. Cevabınız evet ise ne sıklıkta, ne miktarda ve genellikle hangi türü tercih ediyorsunuz?	günde/haftada/ayda.....ml.....içki adı
24. Daha önce diyet yaptınız mı?	1.Evet 2.Hayır
25. Uyguladığınız zayıflama diyetini kim önerdi?	1. Diyetisyen 2. Doktor 3. Sağlık personeli 4. Arkadaş 5. Medya (gazete, dergi, televizyon) 6. Kendim geliştirdim 7. Diğer

3. BESLENME ALIŞKANLIKLARINA AİT SORULAR

1. Genellikle günde kaç öğün yemek yersiniz?	Ana öğün (Sabah, Öğlen, Akşam)Ara öğün(Kuşluk, ikindi, gece)		
2. Genellikle ana öğün atlar mısınız?	1. Evet 2. Hayır		
3. Cevabınız “evet” ise genelde hangi ana öğünü atlıyorsunuz?	1. Sabah 2. Öğle 3. Akşam		
4. Genellikle ara öğün atlar mısınız?	1. Evet 2. Hayır		
5. Cevabınız “evet” ise genelde hangi ara öğünü atlıyorsunuz?	1. Kuşluk 2. İkindi 3. Gece		
6. Günlük ortalama kaç bardak su tüketirsiniz?	su bardağı veyaml		
7. Son bir ayda ev dışında kaç kez yemek yediniz?	Sabah:	Öğle:	Akşam:
8. Ev dışında en sık tercih edilen yemek türü			
Sabah	Peynir, zeytin, yumurta vb.	Poğaç, simit vb.	Gözleme, tost, sandviç
Öğle	Tabldot sulu yemek, ev yemekleri	Izgara çeşitleri, Döner, kebab	Hamburger, Pizza vb.
	Tost, gözleme, sandviç vb.	Diğer ...	
Akşam	Tabldot sulu yemek, ev yemekleri	Izgara çeşitleri, Döner, kebab	Hamburger, Pizza vb.
	Tost, gözleme, sandviç vb.	Diğer ...	

EK-2. (devam) Anket Formu

9. Ev dışında yemeğin yanında en sık tüketilen içecek	Ayran	Kolalı içecekler	Çay / bitki çayı
	Kahve	Taze sıkılmış meyve suyu	Hazır meyve suyu
	Doğal maden suyu	Ice tea	Su
	Alkollü içecekler	Diğer ...	
10. Yemek/içeceklerinizi sıklıkla ne sıcaklıkta tüketmeyi tercih edersiniz?	1. Yemek/ içecekleri çok sıcak veya çok soğuk tüketirim 2. Yemek/ içecekleri normal sıcaklıkta tüketirim		
11. Yemek yeme hızınız genellikle nasıldır?	1. Yavaş 2. Orta 3. Hızlı		
12. Öğünlerinizi tüketme süreniz genellikle ne kadardır?	 dk.		

4. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ kısa form)

Bu bölümdeki sorular son 7 gün içerisinde fiziksel aktivitede harcanan zamanla ilgilidir. Lütfen son 7 günde yaptığınız şiddetli fiziksel aktiviteleri düşünün. (işte, evde, bir yerden bir yere giderken, boş zamanlarınızda yaptığınız spor, egzersiz veya eğlence vb.)

Şiddetli fiziksel aktiviteler yoğun fiziksel efor gerektiren ve nefes alıp verme temposunun normalden çok daha fazla olduğu aktivitelerdir. Sadece herhangi bir zamanda **en az 10 dakika** süre ile yaptığınız aktiviteleri düşünün.

1. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol, veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli fiziksel aktivitelerden yaptınız?

Haftada ___gün

☐ Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. → **(3.soruya gidin.)**

2. Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___saat

Günde ___dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim.

Geçen 7 günde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. **Orta** dereceli aktivite orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün.

EK-2. (devam) Anket Formu

3.Geçen 7 gün içerisinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya çiftler tenis oyunu gibi **orta** dereceli fiziksel aktivitelerden yaptınız? Yürüme hariç.

Haftada___gün

☐ Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. → **(5.soruya gidin.)**

4. Bu günlerin birinde **orta** dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız? **Günde___saat**

Günde___dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim.

EK-3. (devam) Anket Formu

Geçen 7 günde **yürüyerek** geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5.Geçen 7 gün, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

Haftada___gün

☐ Yürümedim. → **(7.soruya gidin.)**

6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde___saat

Günde___dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim.

Son soru, **geçen 7 günde hafta içinde oturarak** geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dâhildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7.Geçen 7 gün içerisinde, günde **oturarak** ne kadar zaman harcadınız?

Günde___saat

Günde___dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim.

EK-2. (devam) Anket Formu

5. 24 SAATLİK BESİN GÜNLÜĞÜ (3 gün alınacaktır)

ÖĞÜNLER	TÜKETİLEN BESİNLER, YİYECEKLER, İÇECEKLER	MİKTAR
		ÖLÇÜ / AĞIRLIK
SABAHA		
KUŞLUK		
ÖĞLE		
İKİNDİ		
AKŞAM		
GECE		

EK-2. (devam) Anket Formu

ÖĞÜNLER	TÜKETİLEN BESİNLER, YİYECEKLER, İÇECEKLER	MİKTAR
		ÖLÇÜ / AĞIRLIK
SABAHA		
KUŞLUK		
ÖĞLE		
İKİNDİ		
AKŞAM		
GECE		

EK-2. (devam) Anket Formu

ÖĞÜNLER	TÜKETİLEN BESİNLER, YİYECEKLER, İÇECEKLER	MİKTAR
		ÖLÇÜ / AĞIRLIK
SABAHA		
KUŞLUK		
ÖĞLE		
İKİNDİ		
AKŞAM		
GECE		

6. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Boy uzunluğu (cm)	Vücut Ağırlığı (kg)
Bel çevresi (cm)	Kalça çevresi(cm)
BKİ	Bel / Kalça
Boyun çevresi(cm)	
Vücut yağ (%)	Vücut su (%)
Yağsız vücut kütlesi (kg)	Abdominal yağlanma katsayısı
Kemik kütlesi (kg)	BMH (kkal)

EK-2. (devam) Anket Formu

24 SAATLİK BESİN TÜKETİMİ HATIRLATMA FORMU

ÖĞÜNLER	TÜKETİLEN BESİNLER, YİYECEKLER, İÇECEKLER	MİKTAR
		ÖLÇÜ / AĞIRLIK
SABAHA		
KUŞLUK		
ÖĞLE		
İKİNDİ		
AKŞAM		
GECE		

EK-2. (devam) Anket Formu

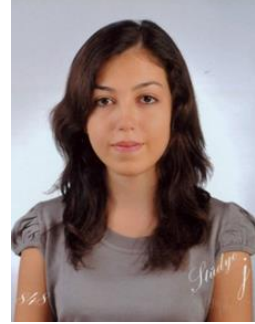
7. KAN BULGULARI

900.120	17-HİDROKSİPROGESTERON		
900.740	BÜYÜME HORMONU		
901.580	HDL-KOLESTEROL		
902.290	LDL KOLESTEROL		
902.110	KOLESTEROL		
900.900	C-REAKTİF PROTEİN		
903.990	TRİGLİSERİD		
901.840	İNSÜLİN		
903.680	İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ 1 (IGF-1, SOMATOMEDİN C)		
901.160	ESTRADIÖL (E2)		
900.650	HUMAN KORİONİK GONADOTROPİN. BETA		
901.170	ESTRİÖL (E3) (Serbest Estriol)		
901.280	FSH		
902.410	LUTEİNİZAN HORMON (LH)		
903.180	PROGESTERON		
903.210	PROLAKTİN		
903.410	SEKS HORMON BAĞLAYICI GLOBULİN (SHBG)		
903.490	SERBEST TESTOSTERON		
903.930	TOTAL TESTOSTERON		
900.990	DEHİDROEPIANDROSTERON SÜLFAT (DHEAS)		
903.470	SERBEST T3 (FT3)		
903.480	SERBEST T4 (FT4)		
904.030	TSH		
901.500	GLUKOZ		

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ÖZTURAN ŞİRİN, Ayçıl
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 21.10.1991
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 555 640 11 55
 e-mail : aycilozturan@gmail.com



Eğitim Derecesi	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik ABD	Devam Ediyor
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik ABD	2016
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2013
Lise	Milas Anadolu Lisesi	2009

İş Deneyimi, Yıl	Yer	Görev
2018-halen	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Fakültesi / Beslenme ve Diyetetik Bölümü	Araştırma Gör.
2015-2018	Gazi Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Fakültesi / Beslenme ve Diyetetik Bölümü	Araştırma Gör.
2015	Aydın Halk Sağlığı Müdürlüğü / Efeler Toplum Sağlığı Merkezi	Diyetisyen
2013	Milas Özel İzan Sağlık Hastanesi	Diyetisyen

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Makaleler

- Şirin, A. Ö., & Akdevelioğlu, Y. (2020). Polikistik Over Sendromu ve Obezite: FTO ve MC4R Gen Polimorfizmlerinin Rolü. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 4(3), 275-295.

2. Özturan, A., Arslan, S., Kocaadam, B., Elibol, E., İmamoğlu, İ., & Karadağ, M. G. (2019). Effect of inositol and its derivatives on diabetes: a systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(7), 1124-1136.
3. Özturan, A., & Bilici, S. Helicobacter pylori enfeksiyonunun beslenme durumu ve metabolizma üzerine etkileri. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 7(1), 84-90.
4. Özturan, A., Bilici, S., Sargın, Z. G., & Karakan, T. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu Olan Bireylerde Tedavi Öncesi ve Sonrası Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi Üzerine Bir Araştırma. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(2), 20-31.
5. Özturan, A., Şanlıer, N., & Coşkun, Ö. (2016). The Relationship Between Migraine and Nutrition. *Turkish Journal of Neurology/Turk Noroloji Dergisi*, 22(2).

Bilimsel Toplantı ve Kongrelerde Yayınlanan Bildiriler

1. Malcomson Fc, Willis Nd, Mccallum Iain, Shivappa Nitin, Wirth Mike, Hebert James, Kocaadam Bozkurt Betül, Özturan Sırın Ayçıl, Kelly Seamus, Bradbrun Mike, Belshaw Nigel, Johnson Ian, Mathers John (2019). Relationships Between Dietary Inflammatory Index Score And Markers Of İnflammation And Wnt Signalling İn The Healthy Colorectal Mucosa. Winter Conference 2019: Diet And Digestive Disease (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:5895357)
2. Özturan Sırın Ayçıl, Akdevelioğlu Yasemin (2019). Erken Doğum / Düşük Riski İle İlişkili Olan Besin/Besin Öğeleri. 2. Uluslararası Sağlık Bilimleri Ve Yaşam Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:5485192)
3. Şanlıer Nevin, Özturan Ayçıl (2016). Evaluation Of Nutritional Habits İn Adolescents Girls. European Obesity Summit (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3267141)
4. Sanlier Nevin, Yassıbaş Emine, Şahin Gülşah, Özturan Ayçıl (2016). Evaluation Of Compliance With Mediterranean Diet Quality Index Kıdmed İn Toddlers And Adolescents. European Obesity Summit (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3266585)
5. Macit Melahat Sedanur, Özturan Ayçıl, Kocaadam Betül, Köksal Eda (2016). Assessment Of Obesity Alternative Indexes To Bmi. European Obesity Summit (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3317859)
6. Özturan, A., Bilici, S. (2016). *Helicobacter Pylori* Enfeksiyonu Olan Bireylerde Tedavi Öncesi Ve Sonrası Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi Üzerine Bir Araştırma | 11-12 Mart 2016/ Ankara.
7. Özturan, A., Bilici, S. (2016). The Effects Of *Helicobacter Pylori* Infection On Nutrition Status And Metabolism | June 1th - 4th 2015/ Goteburg.
8. Özturan, A., Şanlıer, N. (2016). Nutritional Status And Obesity İn Children With Autism Spectrum Disorder | June 1th - 4th 2015/ Goteburg.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..