
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

# POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA DÜZENLİ KEFİR TÜKETİMİNİN İNTESTİNAL MİKROBİYOTA VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ

**Merve Esra ÇITAR DAZIROĞLU**

**DOKTORA TEZİ**
**BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**EKİM 2023**

## ETİK BEYAN

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

- 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 çalışmasında 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.

Merve Esra ÇITAR DAZIROĞLU

12/10/2023

# POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA DÜZENLİ KEFİR TÜKETİMİNİN İNTESTİNAL MİKROBİYOTA VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ

(Doktora Tezi)

Merve Esra ÇITAR DAZIROĞLU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ekim 2023

## ÖZET

Bu çalışma, kefir tüketiminin polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlarda oksidatif stres ve intestinal mikrobiyota üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür. Çalışmaya, 18-40 yaş arası 17 PKOS'lu kadın dahil edilmiştir. Bu çalışmada, katılımcıların 8 hafta süre ile günde 250 mL kefir tüketmeleri sağlanmış ve bu süre içerisinde katılımcıların beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarını değiştirmemeleri istenmiştir. Çalışmada, kefir danesi kullanılarak yapılan geleneksel kefir kullanılmıştır. Çalışma süresince katılımcılarla yapılan ilk görüşmede (çalışmanın başlangıcında) anket formu uygulanmış, fiziksel aktivite kaydı ve 3 günlük besin tüketim kaydı alınmış, antropometrik ölçümler ve vücut bileşiminin değerlendirmesi yapılmış, hirşutizmin değerlendirilmesi için Ferriman-Gallwey skorlaması yapılmış, Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Form-36 (SF-36) uygulanmış, fekal numune toplanmış ve biyokimyasal parametreler için kan örnekleri alınmıştır. Katılımcılarla çalışmanın sonunda yapılan görüşmede ise (8.haftada) çalışmanın başlangıcında yapılanların tümü (anket uygulaması dışında) tekrarlanmıştır. Yaş ortalamaları 24,7±5,44 yıl olan katılımcıların yaşam kalitesi puanlarındaki değişim incelendiğinde, fiziksel fonksiyon ve mental sağlık alt boyutlarında anlamlı bir puan artışı olmuştur ($p<0,05$). Çalışma süresi boyunca enerji, makro ve mikro besin ögeleri alımları ile fiziksel aktivite düzeylerinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$). Katılımcıların intestinal bariyer geçirgenliğinin göstergesi olarak değerlendirmeye alınan zonulin seviyelerinde müdahale sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma görülmüştür ($p>0,05$). Kefir tüketimi ile birlikte oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerinden serum tümör nekroz faktör- α (TNF-α), malondialdehit (MDA), total oksidan kapasite (TOS) ve total antioksidan kapasitede (TAS) anlamlı bir değişim gözlenmezken ($p>0,05$), serum interlökin-6 (IL-6) düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ($p<0,05$). Katılımcıların intestinal mikrobiyota analizi sonuçlarına bakıldığında, müdahale sonrasında anlamlı olarak Bacilli sınıfı ($p<0,05$) ve onun *Lactococcus* cinsi ($p<0,05$) artarken; Erysipelotrichia sınıfından *Holdemania* cinsi ($p<0,05$) ise azalmıştır. Bu bulgular, kefir tüketiminin PKOS'lu kadınlarda olumlu yönde çeşitli sağlık çıktıları sağlayarak bazı semptom ve komplikasyon riskleri üzerinde faydalı etkiler sağlayabileceğini düşündürmekte; bununla birlikte konu ile ilgili yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Bilim Kodu : 1032
Anahtar Kelimeler : Polikistik over sendromu, Kefir, Mikrobiyota, Oksidatif stres
Sayfa Adedi : 208
Danışman : Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK

# EFFECT OF REGULAR KEFIR CONSUMPTION ON INTESTINAL MICROBIOTA AND OXIDATIVE STRESS IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

(Ph. D. Thesis)

Merve Esra ÇITAR DAZIROĞLU

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

October 2023

## ABSTRACT

This study was planned and conducted to evaluate the effects of kefir consumption on oxidative stress and intestinal microbiota in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Seventeen women with PCOS aged 18-40 were included in the study. In this study, participants were asked to consume 250 mL of kefir per day for 8 weeks, and not to change their nutrition and physical activity habits during this period. In the study, traditional kefir made using kefir grains was used. During the study, in the first of interview (at the beginning of the study) with the participants, a survey form was applied, physical activity record and 3-day dieatary record were taken, anthropometric measurements and evaluation of body composition were performed, Ferriman-Gallwey scoring was made to evaluate hirsutism, short-form-36 questionnaire (SF-36) was applied, fecal sample was collected and blood samples were taken for biochemical parameters. In the last interview (week 8), everything that was done at the beginning of the study (except the survey) was repeated. When the change in quality of life scores of the participants, whose average age was 24.7±5.44 years, was examined, there was a significant increase in scores in the physical function and mental health subdimensions ($p<0.05$). No significant change was observed in energy, macro and micronutrient intakes and physical activity levels during the study period ($p>0.05$). A statistically non-significant decrease was observed in the participants' zonulin levels, which are evaluated as an indicator of intestinal barrier permeability, after the intervention ($p>0.05$). While no significant change was observed in serum tumor necrosis factor-α (TNF-α), malondialdehyde (MDA), total oxidant capacity (TOS), and total antioxidant capacity (TAS), which are markers of oxidative stress and inflammation, with kefir consumption ($p>0.05$), serum interleukin-6 (IL -6) level decreased at a statistically significant level ($p<0.05$). Looking at the results of the participants' intestinal microbiota analysis, while the Bacilli class ($p<0.05$) and its *Lactococcus* genus ($p<0.05$) increased significantly after the intervention; The *Holdemania* genus from the Erysipelotrichia class ($p<0.05$) decreased. These findings suggest that kefir consumption may provide beneficial effects on some symptoms and complication risks by providing various positive health outcomes in women with PCOS; however, more studies on the subject are needed.

Science Code : 1032
Key Words : Polycystic ovary syndrome, Kefir, Microbiota, Oxidative stress
Page Number : 208
Supervisor : Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK

# TEŞEKKÜR

Çalışmamın bütün aşamalarında bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösterip yardımcı olan çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK'e,

Tez çalışmam süresince katkı sağlayan hocalarım Prof. Dr. Eda KÖKSAL ve Doç. Dr. Münire Funda CEVHER AKDULUM'a,

Çalışmamın gerçekleşmesindeki çok değerli katkılarından dolayı Danem Süt ve Süt Ürünleri Ltd. Şti. kurucusu Prof. Dr. Zeynep Banu GÜZEL SEYDİM'e ve kefir sevkiyatlarında güler yüz ve ilgisini hiç esirgemeyen satış müdürü Erkan İNCEOĞLU'na,

Bazıları artık arkadaşım olan ve bana sonsuz destek olan çok kıymetli katılımcılarıma,

Çalışmam süresince destekleriyle her zaman yanımda olan bütün canım arkadaşlarıma,

2211-E Doğrudan Yurt İçi Doktora Burs Programı kapsamında, doktora eğitimim süresince yapmış olduğu destekten dolayı TÜBİTAK'a,

Her zaman olduğu gibi çalışma sürecinde de sonsuz sevgi ve anlayışla yanımda olan, beni hep destekleyen ve yardımlarını hiç esirgemeyen canım annem Ceylan ÇITAR, babam Ahmet ÇITAR, ablam Ezgi DOĞDU, eniştem Güneş DOĞDU, canım yeğenim Beren DOĞDU ve aramıza yeni katılacak olan melek yeğenim ile ikinci ailem Zeliha DAZIROĞLU, Arif DAZIROĞLU, Furkan DAZIROĞLU, Sudenaz DAZIROĞLU, Nedime DAZIROĞLU ve Nafiz DAZIROĞLU'na en içten duygularımla teşekkür ederim. Hepiniz iyi ki varsınız.

Teşekkürlerin en büyüğü ise sana. Hayatımın hemen her aşamasına tanık olan ve her zorluğumda eli omzumda, nefesi yanı başımda bekleyen, beni bütün çıkmaz gördüklerimden çekip çıkaran, her konuda sonsuz desteğini hiç esirgemeyen canım eşim, Tevfik DAZIROĞLU. Sen olmasan olmazdı, hiçbir şey. Aramıza katılmasını sabırsızlıkla beklediğimiz mucizemiz ve ben, sana minnettarız güzel yürekli babamız.

Bu tez Gazi Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimi tarafından desteklenmiştir (Proje Kodu: TDK-2022-7864).

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa**

ÖZET ..... iv

ABSTRACT ..... v

TEŞEKKÜR ..... vi

İÇİNDEKİLER ..... vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ ..... xi

ŞEKİLLERİN LİSTESİ ..... xii

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... xiv

1. GİRİŞ ..... 1

2. GENEL BİLGİLER ..... 3

2.1. Polikistik Over Sendromu Tanımı ve Prevalansı ..... 3

2.2. Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri ..... 3

2.2.1. Oligo/anovulasyon ..... 4

2.2.2. Hiperandrojenizm ..... 5

2.2.3. Polikistik over morfolojisi ..... 8

2.3. Polikistik Over Sendromunun Patogenezi ..... 8

2.4. Polikistik Over Sendromunda Uzun Dönem Sağlık Riskleri ..... 10

2.4.1. Oksidatif stres ..... 10

2.4.2. Obezite ..... 12

2.4.3. İnsülin direnci ve tip 2 diyabet ..... 13

2.4.4. Kardiyovasküler hastalıklar ..... 15

2.4.5. Kanser ..... 16

2.4.6. İnfertilite ..... 17

2.4.7. İntestinal disbiyozis ..... 18

2.5. Polikistik Over Sendromunun Tedavisi ..... 20

**Sayfa**

2.5.1. Yaşam tarzı değişiklikleri ..... 20
2.5.2. Medikal tedavi ..... 26
2.6. Fermente Bir Süt Ürünü: Kefir - Tanımı ve Tarihçesi ..... 28
2.7. Kefir Üretimi ..... 28
2.8. Kefirin Besin Ögesi Bileşimi ..... 30
2.9. Kefirin Mikrobiyolojik Bileşimi ..... 31
2.10. Kefirin Sağlık Üzerine Etkileri ..... 33
2.10.1. Kefirin oksidatif stres üzerine etkisi ..... 34
2.10.2. Kefirin antikarsinojenik etkisi ..... 36
2.10.3. Kefirin plazma glukoz kontrolüne etkisi ..... 36
2.10.4. Kefirin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisi ..... 37
2.10.5. Kefirin intestinal mikrobiyota modülasyonuna etkisi ..... 39
3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 41
3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi ..... 41
3.2. Çalışmanın Genel Planı ..... 42
3.3. Verilerin Toplanması ..... 43
3.3.1. Genel özellikler ve sağlık bilgileri ..... 43
3.3.2. Beslenme alışkanlıkları ..... 44
3.3.3. Antropometrik ölçümler ve vücut bileşimleri ..... 44
3.3.4. Fiziksel aktivite düzeyleri ..... 46
3.3.5. Yaşam kalitesi ölçeği – SF-36 ..... 46
3.3.6. Ferriman-Gallwey skorlaması ..... 46
3.3.7. Besin tüketim durumları ..... 47
3.3.8. Biyokimyasal parametreler ..... 47
3.3.9. Gaita örneklerinin toplanması ve analizi ..... 50
3.4. Çalışmada Kullanılan Kefirin Özellikleri ..... 52

**Sayfa**

3.5. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi ..... 53

3.6. Çalışmada Karşılaşılan Güçlükler ve Sınırlılıklar ..... 54

4. BULGULAR ..... 55

4.1. Katılımcıların Genel Özellikleri ve Sağlık Bilgileri ..... 55

4.2. Katılımcıların Beslenme Alışkanlıkları ..... 56

4.3. Katılımcıların Antropometrik Ölçümleri ve Vücut Bileşimleri ..... 57

4.4. Katılımcıların Fiziksel Aktivite Düzeyleri ..... 58

4.5. Katılımcıların Yaşam Kaliteleri ..... 59

4.6. Katılımcıların Diyetle Aldıkları Enerji ve Besin Ögeleri ..... 62

4.7. Katılımcıların Biyokimyasal Parametreleri ..... 66

4.8. Katılımcıların İntestinal Mikrobiyota Analizleri ..... 69

5. TARTIŞMA ..... 101

5.1. Katılımcıların PKOS ile İlişkili Sağlık Bilgilerinin Değerlendirilmesi ..... 101

5.2. Katılımcıların Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi ..... 103

5.3. Katılımcıların Antropometrik Ölçüm ve Vücut Bileşimlerinin Değerlendirilmesi ..... 105

5.4. Katılımcıların Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Değerlendirilmesi ..... 106

5.5. Katılımcıların Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi ..... 107

5.6. Katılımcıların Diyetle Aldıkları Enerji ve Besin Ögelerinin Değerlendirilmesi ..... 109

5.7. Kefirin Hormonal Parametreler ve Metabolik Profile Etkisinin Değerlendirilmesi ..... 111

5.8. Kefirin Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi ..... 114

5.9. Kefirin İntestinal Bariyer Geçirgenliği Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi ..... 117

5.10. Kefirin İntestinal Mikrobiyota Modülasyonuna Etkisinin Değerlendirilmesi ..... 119

6. SONUÇ VE ÖNERİLER ..... 129

6.1. Sonuç ..... 129

**Sayfa**

6.2. Öneriler ..... 132

KAYNAKLAR ..... 135

EKLER ..... 179

EK-1. Gönüllü Onam Formu ..... 180

EK-2. Etik Kurul İzni ..... 185

EK-3. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İzni ..... 189

EK 4. Kefir Takip Çizelgesi Örnek Formu ..... 191

EK-5. Anket Formu ..... 192

EK-6. Katılımcıların 1. ve 4. Haftalardaki Enerji ve Makro Besin Ögeleri Alım Düzeylerinin Ortalama ± Standart Sapma ($\bar{X}$±SS) ve Ortanca (min-max) Değerleri ..... 203

EK-7. Bazı Biyokimyasal Parametreler İçin Referans Aralıkları ..... 205

ÖZGEÇMİŞ ..... 206

# ÇİZELGELERİN LİSTESİ

**Çizelge** **Sayfa**

Çizelge 2.1. Farklı tanı kriterlerine göre PKOS fenotipleri ..... 4

Çizelge 2.2. Kefirin enerji ve besin ögesi değerleri ..... 30

Çizelge 2.3. Kefirin mikrobiyal içeriği ..... 32

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan kefirin mikroorganizma içeriği ve çeşitliliği..... 53

Çizelge 4.1. Katılımcıların genel özellikleri ..... 55

Çizelge 4.2. Katılımcıların PKOS ile ilişkili sağlık bilgileri ..... 56

Çizelge 4.3. Katılımcıların beslenme alışkanlıkları ..... 57

Çizelge 4.4. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası antropometrik ölçümleri ..... 58

Çizelge 4.5. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası fiziksel aktivite yapma durumları ve fiziksel aktivite düzeyleri ..... 59

Çizelge 4.6. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası PAL değerleri ..... 59

Çizelge 4.7. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası yaşam kalitesi puanları ..... 60

Çizelge 4.8. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası enerji ve makro besin ögeleri alım düzeylerinin ortalama ± standart sapma ($\bar{X}$±SS) ve ortanca (min-max) değerleri ..... 63

Çizelge 4.9. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası mikro besin ögeleri alım düzeylerinin ortalama ± standart sapma ($\bar{X}$±SS) ve ortanca (min-max) değerleri ..... 64

Çizelge 4.10. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası enerji ve besin ögeleri alımlarının TÜBER 2022'ye göre karşılama yüzdelerinin ortalama ± standart sapma ($\bar{X}$±SS) ve ortanca (min-max) değerleri..... 65

Çizelge 4.11. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası hormonal parametreleri ve Ferriman-Gallwey skorları ..... 66

Çizelge 4.12. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası metabolik profilleri ..... 67

Çizelge 4.13. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası oksidatif stres ve inflamasyon belirteçleri ve intestinal bariyer geçirgenlikleri ..... 68

# ŞEKİLLERİN LİSTESİ

**Şekil** **Sayfa**

Şekil 2.1. PKOS'un uzun dönem sağlık riskleri ve temel risk faktörleri ..... 10

Şekil 2.2. Disbiyozis ve PKOS ilişkisi ..... 19

Şekil 2.3. Kefirin geleneksel ve endüstriyel üretim süreci ..... 29

Şekil 2.4. Kefirin sağlık yararları üzerinde etkili olan temel bileşenleri ..... 34

Şekil 3.1. Çalışmanın içleme ve dışlama kriterlerine bağlı olarak çalışmaya dahil edilen ve dışlanan hastaların şematik gösterimi ..... 42

Şekil 3.2. Çalışma süreci aşamaları haftalık planı ..... 43

Şekil 4.1. Katılımcıların yaşam kalitesi puanlarının ortalama değerlerindeki değişim.. 61

Şekil 4.2. Katılımcıların IL-6 düzeylerindeki değişim ..... 68

Şekil 4.3. Müdahale öncesindeki Krona görüntülemesi ..... 70

Şekil 4.4. Müdahale sonrasındaki Krona görüntülemesi ..... 72

Şekil 4.5. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre filum düzeyinde göreceli bolluk değişimleri ..... 73

Şekil 4.6. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre bireysel olarak filum düzeyinde göreceli bolluk değişimleri ..... 75

Şekil 4.7. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre sınıf düzeyinde göreceli bolluk değişimleri ..... 76

Şekil 4.8. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre bireysel olarak sınıf düzeyinde göreceli bolluk değişimleri ..... 78

Şekil 4.9. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre takım düzeyinde göreceli bolluk değişimleri ..... 79

Şekil 4.10. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre bireysel olarak takım düzeyinde göreceli bolluk değişimleri ..... 81

Şekil 4.11. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre aile düzeyinde göreceli bolluk değişimleri ..... 82

Şekil 4.12. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre bireysel olarak aile düzeyinde göreceli bolluk değişimleri ..... 84

Şekil 4.13. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre cins düzeyinde göreceli bolluk değişimleri ..... 85

**Şekil** **Sayfa**

Şekil 4.14. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre bireysel olarak cins düzeyinde göreceli bolluk değişimleri ..... 88

Şekil 4.15. Müdahale öncesi ve sonrasına ait katılımcıların LEfSe analizi ..... 89

Şekil 4.16. Chao1 kutu grafiği ..... 90

Şekil 4.17. Gözlenen türler kutu grafiği ..... 90

Şekil 4.18. Simpson indeks kutu grafiği ..... 91

Şekil 4.19. Shannon indeks kutu grafiği ..... 91

Şekil 4.20. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası beta çeşitlilikleri..... 92

Şekil 4.21. Temel koordinat analizi (principle coordinates analysis-PCoA) Bray-Curtis ..... 93

Şekil 4.22. Temel koordinat analizinin (principle coordinates analysis-PCoA) Bray-Curtis 3 boyutlu gösterimi..... 93

Şekil 4.23. Temel koordinat analizi (principle coordinates analysis-PCoA) Jaccard .... 94

Şekil 4.24. Temel koordinat analizi (principle coordinates analysis-PCoA) Jaccard 3 Boyutlu Gösterimi..... 95

Şekil 4.25. Ağırlıksız Unifrac uzaklıkları ..... 96

Şekil 4.26. Ağırlıksız Unifrac uzaklıkları 3 boyutlu gösterimi ..... 96

Şekil 4.27. Ağırlıklı Unifrac uzaklıkları..... 97

Şekil 4.28. Ağırlıklı Unifrac uzaklıkları 3 boyutlu gösterimi ..... 98

Şekil 4.29. Temel bileşenler analizi (principle component analysis - PCA)..... 99

# SİMGELER VE KISALTMALAR

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

| **Simgeler** | **Açıklamalar** |
|---|---|
| **%** | Yüzde |
| **°C** | Derece Santigrat |
| **cm** | Santimetre |
| **dk** | Dakika |
| **dL** | Desilitre |
| **g** | Gram |
| **IU** | İnternasyonel Ünite |
| **kg** | Kilogram |
| **kkal** | Kilokalori |
| **L** | Litre |
| **m** | Metre |
| **mL** | Mililitre |
| **mmol** | Milimol |
| **ng** | Nanogram |
| **nmol** | Nanomol |
| **p** | Anlamlılık Düzeyi |
| **pg** | Pikogram |
| **S** | Sayı |
| **SS** | Standart Sapma |
| **$\bar{X}$** | Ortalama |
| **µg** | Mikrogram |
| **µmol** | Mikromol |

| **Kısaltmalar** | **Açıklamalar** |
|---|---|
| **5α-DHT** | 5α-Dihidrotestosteron |
| **ABC** | ATP-Binding Cassette<br>(ATP Bağlayan Kaset) |

| Kısaltmalar | Açıklamalar |
|---|---|
| **Acc1** | Asetil-Coa Karboksilaz-1 |
| **AEPCOS** | The Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society (Androjen Fazlalığı ve Polikistik Over Sendromu) |
| **AGA** | Appropriate for Gestational Age (Gestasyonel Yaşa Göre Normal) |
| **AGEs** | Advanced Glycation End Products (İleri Glikasyon Son Ürünleri) |
| **AMH** | Anti-Mullerian Hormon |
| **Apo** | Apolipoprotein |
| **BCAA** | Branched-Chain Amino Acid (Dallı Zincirli Amino Asit) |
| **Bcl2** | B-Cell Lymphoma 2 |
| **BeBis** | Beslenme Bilgi Sistemi |
| **BKİ** | Beden Kütle İndeksi |
| **BPA** | Bisfenol A |
| **CAPN10** | Captain-10 |
| **CAT** | Katalaz |
| **CRP** | C-Reaktif Protein |
| **CYP7A1** | Cholesterol 7α-Hydroxylase |
| **DHEA** | Dehidroepiandeosteron |
| **DSÖ** | Dünya Sağlık Örgütü |
| **EE** | Etinil Estradiole |
| **EGFR** | Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü |
| **ELISA** | Enzyme-Linked Immunosorbent Assay |
| **EPS** | Ekzopolisakkarit |
| **EV** | Ekstraselüler Vesicles |
| **FDA** | Federal Drug Administration (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) |
| **FSH** | Follicle Stimulating Hormone (Folikül Uyarıcı Hormon) |
| **GnRH** | Gonadotrophin Releasing Hormone (Gonadotropin Salgılayıcı Hormon) |
| **GSH** | Glutatyon |
| **GSH-PX** | Glutatyon Peroksidaz |

| Kısaltmalar | Açıklamalar |
|---|---|
| **HbA1c** | Hemoglobin A1c |
| **HDL** | High Density Lipoprotein<br>(Yüksek Dansiteli Lipoprotein) |
| **HOMA-IR** | Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance<br>(Homeostaz Model Değerlendirmesi-İnsülin Direnci) |
| **hs-CRP** | High Sensitivity-CRP<br>(Yüksek Sensitiviteli CRP) |
| **ICAM1** | Intercellular Adhesion Molecule 1 |
| **IGF-1** | Insulin-Like Growth Factor-1<br>(İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1) |
| **IGFBP-1** | Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-1<br>(İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 1) |
| **IL** | Interlökin |
| **INS** | Insulin Gene |
| **IOM** | Institute of Medicine<br>(Tıp Enstitüsü) |
| **JAM** | Junctional Adhesion Molecule<br>(Bağlantı Adezyon Molekülü) |
| **KOK** | Kombine Oral Kontraseptif |
| **KZYA** | Kısa Zincirli Yağ Asidi |
| **LAB** | Laktik Asit Bakterileri |
| **LDA** | Linear Discriminant Analysis<br>(Doğrusal Diskriminant Analizi) |
| **LDL** | Low Density Lipoprotein<br>(Düşük Dansiteli Lipoprotein) |
| **LEfSe** | Linear Discriminant Analysis Effect Size<br>(Doğrusal Diskriminant Analizi Etki Boyutu) |
| **LGA** | Large for Gestational Age<br>(Gestasyonel Yaşa Göre Büyük) |
| **LH** | Luteinizan Hormon |
| **LPS** | Lipopolisakkarit |
| **MCP-1** | Monosit Kemotaktik Protein -1 |
| **MDA** | Malondialdehit |
| **mRNA** | Mesajcı RNA |
| **NF-κB** | Nuclear Factor Kappa B |

| Kısaltmalar | Açıklamalar |
|---|---|
| **NIH** | National Institutes of Health<br>(Ulusal Sağlık Enstitüleri) |
| **NO** | Nitrik oksit |
| **NPC1L1** | Niemann–Pick C1-Like 1 |
| **OSİ** | Oksidatif Stres İndeksi |
| **OTU** | Operational Taxonomic Units<br>(Operasyonel Taksonomik Birimler) |
| **PAL** | Physical Activity Level<br>(Fiziksel Aktivite Düzeyi) |
| **PAR** | Physical Activity Ratio<br>(Aktivitenin Enerji Maliyeti) |
| **PCA** | Principle Component Analysis<br>(Temel Bileşenler Analizi) |
| **PCoA** | Principle Coordinates Analysis<br>(Temel Koordinat Analizi) |
| **PKOM** | Polikistik Over Morfolojisi |
| **PKOS** | Polikistik Over Sendromu |
| **PPAR-α** | Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptörler α |
| **ROS** | Reaktif Oksijen Türleri |
| **SF-36** | Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Form-36 |
| **SGA** | Small for Gestational Age<br>(Gestasyonel Yaşa Göre Küçük) |
| **SHBG** | Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin |
| **SPSS 22.0** | Statistical Package for the Social Sciences |
| **TAS** | Total Antioksidan Kapasite |
| **TER** | Transepithelial Electrical Resistance |
| **TGF** | Transforming Growth Factor<br>(Dönüştürücü Büyüme Faktörü) |
| **TGF-β** | Transforming Growth Factor-β<br>(Dönüştürücü Büyüme Faktörü-β) |
| **Th2** | T helper 2 cell<br>(T Yardımcı-2 Hücresi) |
| **TJ** | Tight Junctionlar |
| **TLR-4** | Toll Like Receptor 4<br>(Toll Benzeri Reseptör 4) |
| **TNF-α** | Tümör Nekroz Faktör-α |

| Kısaltmalar | Açıklamalar |
|---|---|
| **TOS** | Total Oksidan Kapasite |
| **Treg** | Regulatory T cells<br>(Düzenleyici T Hücreleri) |
| **TSH** | Tiroid Stimülan Hormon |
| **UV** | Ultraviyole |
| **VCAM-1** | Vascular Cell Adhesion Protein-1<br>(Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1) |
| **VEGF** | Vascular Endothelial Growth Factor<br>(Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) |
| **VLDL** | Very Low Density Lipoprotein<br>(Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein) |
| **ZO** | Zonula Occludens |

# 1. GİRİŞ

Üreme çağındaki kadınlar arasında en yaygın görülen endokrin anormallik olan Polikistik Over Sendromu (PKOS) [1]; androjen fazlalığı, oligo-ovülasyon, polikistik over morfolojisi (PKOM) belirti ve semptomlarının bir kombinasyonu ile tanımlanan heterojen bir bozukluktur [2]. Genetik, hormonal, metabolik, çevresel ve nöroendokrin etkiler sonucu oluştuğu düşünülen PKOS'un [3], klinik heterojenliği nedeniyle patogenezi hala net değildir [4].

Dünya genelinde kabul görmüş bir tedavi PKOS için mevcut değildir. Tedavinin, kadınların semptomlarına bağlı olarak bireysel düzeyde ele alınması ve ihtiyaçları çerçevesinde şekillendirilmesi esastır [2]. Kadınları yaşamları boyunca etkileyen bir hastalık olduğu için PKOS iyi yönetildiğinde hastalık yalnızca remisyona girebilir, tam bir iyileşme söz konusu değildir. Hastalığın seyrine göre farklı tedavi öncelikleri ve hedefleri belirlense de yaşam tarzı müdahaleleri PKOS için ilk tedavi seçeneğidir. Bununla ilişkili olarak, PKOS'lu kadınların beslenmesine dikkat etmeleri tedavide önceliklidir [4].

Yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyeleri, inflamatuvar sitokinler ve artmış lökosit sayısının varlığı ile birlikte, PKOS düşük dereceli kronik inflamasyon ile ilişkilendirilmektedir [5]. İnflamasyona ek olarak, PKOS'lu kadınların serum düzeylerinin total antioksidan kapasitesi (TAS), C vitamini ve E vitamini gibi antioksidanlar daha düşük; malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO), ileri glikasyon son ürünleri (Advanced glycation end products (AGEs)) ve ksantin oksidaz gibi oksidatif stres belirteçlerinin ise daha yüksek olması, PKOS'ta oksidatif stresin arttığını gösteren bulgulardır [6, 7]. Polikistik over sendromlu kadınlarda artan homosistein düzeyleri de [8] oksidatif strese katkıda bulunmaktadır [9]. Artan oksidatif stres ve azalan antioksidan kapasite ise PKOS'lu kadınlarda [6] obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, infertilite gibi çeşitli metabolik ve üremeye ilişkin sağlık problemi riskindeki artışa katkıda bulunmaktadır [6, 10, 11]. Bütün bunlarla ilişkili olarak, PKOS'ta intestinal mikrobiyotada da değişiklik olduğu artık bilinmekte, bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinin değiştiği ifade edilmektedir [12].

Farklı diyet müdahalelerinin PKOS üzerinde olumlu etkilerinden bahseden çalışmalar mevcuttur. Bu müdahaleler, PKOS ile ilgili farklı sağlık çıktıları üzerinde olumlu etkiler

ortaya koymuştur [13, 14]. Bugüne kadar çeşitli hastalık gruplarında benzer etkiler göstermiş olan kefir ise metabolik hastalıkların önlenmesi için olası bir strateji olarak, bağırsak-beyin ekseni üzerinde doğrudan bir etki ile organizma homeostazının düzenlenmesinde etkilidir [15]. Kefirin bu olumlu etkisi organik asitler, biyoaktif peptitler, bakteriyosinler ve ekzopolisakkaritler dahil olmak üzere fermantasyon sırasında üretilen çeşitli biyoaktif bileşiklere ve içerdiği çok çeşitli mikrobiyotaya atfedilmektedir [16]. Kefir bu bileşenler sayesinde antiinflamatuvar, antioksidatif, antikanser, antimikrobiyal, antidiyabetik, antihipertansif ve antihiperkolesterolemik etkiler dahil olmak üzere çok çeşitli nutrasötik faydalarla ilişkilidir [17]. Kefirin fermantasyonu süresince içerdiği biyoaktif bileşenler sayesinde kefir aynı zamanda antioksidan aktivite de göstermektedir [18].

Bütün bunlardan yola çıkarak, kefirin farklı hastalıklarda mikrobiyota veya metabolik duruma olan etkileri farklı çalışmalarda gösterilmiş olmakla birlikte, PKOS'ta kefir tüketiminin etkilerini inceleyen bir çalışma mevcut değildir. Bu nedenle, bu çalışma, kefir tüketiminin PKOS'lu kadınlarda intestinal mikrobiyota modülasyonuna destek olarak, başta PKOS semptomlarının ve oksidatif stresin azaltılmasına etkilerini değerlendirmek amacı ile planlanmış ve yürütülmüştür. Çalışmada kullanılan kefir, geleneksel yöntemle üretilmiş olması açısından piyasadaki endüstriyel kefirlerden ayrılmaktadır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçların üreme çağındaki kadınlar arasında oldukça yaygın görülen PKOS'un tedavisine yönelik yararlı olacağı düşünülmektedir. Oksidatif stresin azaltılması ve mikrobiyota modülasyonu ile birlikte hormonal ve metabolik iyileşme, PKOS'lu kadınlarda ileri dönemde görülebilecek pek çok komplikasyon riskini azaltabilir.

Çalışmanın hipotezleri;

1. PKOS'ta düzenli kefir tüketimi yaşam kalitesinin iyileşmesinde etkilidir.
2. PKOS'ta düzenli kefir tüketimi oksidatif stresin azaltılmasında etkilidir.
3. PKOS'ta düzenli kefir tüketimi intestinal mikrobiyotanın modülasyonunda etkilidir.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Polikistik Over Sendromu Tanımı ve Prevalansı

Stein ve Leventhal [19] tarafından 1935'te jinekolojik bir bozukluk olarak tanımlanan polikistik over sendromu (PKOS) [19], üreme çağındaki kadınlarda çoklu metabolik komorbiditeler ile ilişkili olması nedeniyle artık karmaşık bir endokrinopati olarak kabul edilmektedir [20]. Androjen fazlalığı (hirşutizm ve/veya hiperandrojenizm) ve over disfonksiyonu (oligo-ovülasyon ve/veya polikistik over morfolojisi (PKOM)) belirti ve semptomlarının bir kombinasyonu ile tanımlanan PKOS, heterojen bir bozukluktur [2]. Üreme çağındaki kadınların %5-20'sini etkilemekte ve dünya çapında oldukça yaygın görülmektedir [21]. Bununla birlikte, coğrafi konum ve ırk/etnik kökene bağlı olarak PKOS prevalansında değişiklik olabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda, PKOS'un teşhisinde farklı kriterler olması nedeniyle de bu sendromun prevalansını belirlemek oldukça zor hale gelmektedir [22]. Örneğin Moran ve arkadaşları [23], 20-45 yaş arasındaki Meksikalı kadınlarda PKOS prevalansını belirleme çalışmasında Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health (NIH)) kriterlerine göre %6, Rotterdam kriterlerine göre %6,6 PKOS olduğunu saptamışlardır [23]. Rotterdam kriterlerini temel alarak yapılan çeşitli çalışmalarda ise 15-39 yaş arası Güney Asyalı kadınlardaki PKOS prevalansı %6,3 [24]; 17-19 yaş arası Taylandlı adölesanlarda %5,3 [25]; 15-18 yaş arası Güney Hindistanlı adölesanlarda %9,13 olarak belirlenmiştir [26]. Ülkemizde ise Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'ne göre PKOS Türkiye'de her 5-7 kadından birini etkilemektedir [27].

## 2.2. Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri

Bu sendromun tanısında klinik, laboratuvar ve ultrasondaki yumurtalık morfolojisi sonuçlarının kombinasyonuna dayanarak teşhis konulmaktadır [20]. Tanıya yönelik olarak, NIH (1990), Rotterdam (2003) ve Androjen Fazlalığı ve Polikistik Over Sendromu (The Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society (AEPCOS)) kriterleri dahil olmak üzere çeşitli tanı kriterleri yayınlanmıştır [28-30]. Bununla birlikte, Rotterdam tanımı en yaygın kullanılan PKOS sınıflandırmasıdır ve şu anda çoğu sağlık otoritesi tarafından desteklenmektedir [29, 31]. Buna göre, PKOS bir sendrom olduğu için klinik tanı için hiperandrojenizm veya polikistik over gibi tek bir tanı kriteri yeterli değildir. Oligo veya anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri, PKOM olmak

üzere toplam üç kriterden en az ikisinin karşılanması durumunda PKOS tanısı konulmaktadır [29]. Bununla birlikte, klinik özellikler heterojendir ve karakteristik özelliklerin varlığı veya yokluğuna bağlı olarak PKOS'lu kadınlar birkaç fenotipte karakterize edilir. Bu fenotipler Çizelge 2.1'de sunulmuştur [21].

Çizelge 2.1. Farklı tanı kriterlerine göre PKOS fenotipleri [21]

| | 1990 US NIH kriterleri | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 2006 AEPCOS kriterleri | | | |
| | 2003 Rotterdam kriterleri | | | |
| | Fenotip A | Fenotip B | Fenotip C | Fenotip D |
| Hiperandrojenizm | + | + | + | - |
| Ovülasyon disfonksiyonu | + | + | - | + |
| Polikistik over morfolojisi | + | - | + | + |

### 2.2.1. Oligo/anovulasyon

Menstrual döngünün 21 günden az olması durumuna polimenore, 35 günden fazla uzamış olmasına ise oligomenore denir [32]. Büyük oranda anormal bir menstrual döngüye sahip olan PKOS'lu kadınlarda [33], oligo/amenore en yaygın görülen anormal menstruasyon döngüleridir [34]. Bununla birlikte, tüm vajinal kanamalar yumurtlamayı takip etmez. Normal menstrual siklus bildiren kadınların dahi tümünde düzenli bir yumurtlamadan söz etmek doğru değildir [35]. Norveç'te nüfusa dayalı bir kohort çalışmasında, anovulasyonun klinik olarak normal menstrual siklusların üçte birinde gerçekleştiği rapor edilmiştir [36]. Bu nedenle, PKOS tanı kriterleri için mevcut kılavuzlar, oligo- veya amenore yerine oligo- veya anovulasyonu temel almaktadır [29].

Ovulatuar problemlerin etiyolojisinde hem nöroendokrin hem de lokal over faktörlerin olası etkileri mevcuttur [37]. Hipotalamustan gonadotropin salgılayıcı hormonun (Gonadotrophin releasing hormone (GnRH)) nabız frekansında artışın olması hipofiz bezindeki luteinizan hormon (LH) salınımının artması, folikül uyarıcı hormon (Follicle Stimulating Hormone (FSH))'un ise azalması veya normal sekresyonda devam etmesi ile sonuçlanmaktadır. Ardından PKOS overlerinde androstenedion ve küçük antral foliküller artmaktadır. Folikül uyarıcı hormon seviyeleri aynı zamanda yükselen estron (artan androstenedionun periferik aromatizasyonundan elde edilen) ve artan inhibin B (küçük antral foliküllerin bolluğundan üretilir) seviyelerinden de olumsuz etkilenmekte, bu karmaşık ve birbirine bağlı geri bildirim mekanizmalarının nihai sonucunda ise LH/FSH oranı artmaktadır. Hipofiz hormonlarındaki

bu değişim, vücudu sabit bir erken foliküler durumda bırakmakta, foliküler gelişimi ve ardından yumurtlamayı teşvik etmek için gerekli endokrin sinyaller ise olumsuz etkilenmektedir [38].

Gonadotropin regülasyonu, sekresyonu ve etkisindeki anormalliklerin yanı sıra [37], sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'ta önemli ölçüde daha yüksek anti-Mullerian hormon (AMH) seviyelerinin olması [37, 39] folikül gelişiminde sorunlara yol açabilmektedir. Androjenler, yumurtalık folikül fonksiyonunun (AMH düzenlenmesi de dahil) ve hipotalamik nöronların progesteron etkisini zayıflatarak gonadotropin düzenlenmesini etkileyebilmektedir. Over hiperandrojenizminin gonadotropinlerin anormal regülasyonunun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu ise belirsizdir; fakat temel sonuç hipotalamik/hipofiz disfonksiyonu veya primer over anormalliklerinin folikül gelişiminin durmasına yol açan bir olaylar döngüsü oluşturabileceğidir [37].

### 2.2.2. Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm terimi, kadınlarda androjen seviyesinin (erkeklik hormonları) normal aralığın üzerinde olduğu durumu ifade eder [40]. Hiperandrojenizmin değerlendirilmesinde klinik veya biyokimyasal bulgulardan faydalanılabilir. Biyokimyasal olarak hiperandrojenizmin değerlendirilmesi subjektif olduğu için PKOS tanısını koymada daha faydalı görülmektedir. Biyokimyasal olarak, artan testosteron veya serbest testosteron seviyeleri, PKOS hastalarının başlıca özellikleridir. Biyokimyasal hiperandrojenizmin diğer belirtileri de yüksek androstenedion, dihidrotestosteron, dehidroepiandeosteron (DHEA) ve onun sülfatlanmış formu DHEA-S'dir [41, 42]. Hiperandrojenizm klinik olarak ise kendisini hirşutizm, akne ve/veya alopesi ile gösterir ve bunların tümü biyokimyasal bulguların yokluğunda da mevcut olabilir [41, 42].

<u>Biyokimyasal bulgular</u>

Polikistik over sendromu patofizyolojisinde hipotalamus-hipofiz-yumurtalık aksındaki düzensizlikler sonucu, yüksek gonadotropin düzeyi ile karşılaşılmaktadır [43, 44]. Gonadotropin salgılayıcı hormon nöron uyarılabilirliği ve hormon salınımının düzenlenmesinde AMH da etkilidir ve AMH direk olarak GnRH aktivitesini sitümüle eder [45, 46]. Sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'ta önemli ölçüde daha yüksek AMH seviyeleri

görülür [39]. Aynı zamanda, GnRH salgılama düzenindeki bozukluk, LH'den FSH'ye göre salınımında relatif artışa neden olur ve LH/FSH oranında belirgin bir hormonal artışa neden olur [43, 44]. Bu da yumurtalıklarda androjenlerin üretimini artırır [46]. Bunlara ek olarak, PKOS hastalarındaki teka hücreleri, steroidogenik yoldaki 17-hidroksilaz ve 17,20-liyaz gibi bir dizi enzimde kusurlar sergiler ve bu durum yumurtalık androjen üretiminin artmasına katkıda bulunabilir [47].

Poliktik over sendromlu kadınlarda farklı LH/FSH oran aralıklarının değerlendirilmesine yönelik yapılan klinik bir vaka kontrol çalışmasında, PKOS'lu kadınların LH/FSH oranlarının <1 aralığından, 5,5'e kadar değişebildiği gözlenmiştir. Bununla birlikte, sağlıklı kadınlarda bu oran yaklaşık olarak 1 olarak belirlenmiştir. Oranın artışı ile birlikte ise PKOS'lu kadınlarda insülin, testosteron ve AMH değerleri artmış, buna bağlı olarak seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) azalmıştır [48]. Östrojen ve androjenleri bağlayan ve biyolojik aktivitelerini düzenleyen bir taşıyıcı olan plazma SHBG'deki azalma, sıklıkla PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenizmin bir göstergesi olarak kullanılır. Düşük serum SHBG seviyeleri, anormal metabolizmanın bir biyolojik belirteci olarak kabul edilir ve PKOS hastalarında insülin direnci, glukoz ve lipid metabolizmasındaki anormallikler ile de ilişkilidir [49].

Hirşutizm

Hirşutizm, kadınlarda erkek benzeri bir şekilde vücut veya yüzde aşırı kıl büyümesini ifade eder ve altta yatan androjen fazlalığının önemli bir işaretidir. Hirşutizmin değerlendirilmesi için farklı yöntemler mevcuttur. Kıl büyümesinin değerlendirilmesinde, fotoğrafik değerlendirmeler ve mikroskobik ölçümler dahil olmak üzere objektif yöntemler bulunmaktadır; ancak bu yöntemlerin klinikte kullanımlarında yüksek maliyet ve önemli ölçüde karmaşıklığa sahip olmaları nedeniyle bir sınırlılık söz konusudur. O nedenle, alternatif olarak vücut ve yüzdeki kılların büyümesini görsel olarak puanlamak veya ölçmek için 1920'lerin başından beri farklı yöntemler kullanılmaktadır. En iyi ihtimalle yarı kantitatif olan bu yöntemler, gözlemciler arası önemli değişkenliğe sahiptir [50]. Günümüzde vücut ve yüzdeki kıllanma derecesini puanlamada kullanılan en yaygın görsel yöntemi, 1961 yılında Ferriman ve Gallwey [51] tarafından açıklanan yöntemin modifikasyonuna dayanmaktadır [50]. Günümüzde ise skorlama, 1981 yılında Hatch ve arkadaşları [52] tarafından modifiye edilmiş hali ile kullanılmaktadır.

Genel popülasyonun %4-11'ini etkileyen hirşutizmin PKOS'taki prevalansı %70 ila 80 arasında değişmektedir [53]. Aslında, PKOS ve hirşutizmi olan çoğu kadının serum androjen düzeyleri referans değerlerden daha yüksek olsa da, bazılarında biyokimyasal hiperandrojenizm bulunmayabilir ve bu da PKOS tanısı için bir zorluk teşkil eder [54].

Fazla kilolu olan PKOS'lu kadınların normal vücut ağırlığına sahip olanlara kıyasla çenelerinde kıllanma yaşama olasılığı 3,158 kat daha fazla bulunmuş olup, PKOS'lu kadınların vücut ağırlıklarına bağlı olarak da yüzdeki kıllanma durumunun etkilenebileceği gösterilmiştir [55]. Yaşam kalitesi üzerinde de son derece önemli olan hirşutizm [56], diğer PKOS semptomlarına kıyasla PKOS tanısı olan İranlı 796 kadın üzerinde yürütülen bir çalışmada, yaşam kalitesini en fazla etkileyen semptom olarak ifade edilmiştir [57]. Hirşutizmin yaşam kalitesine olan etkisi, PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha fazla gibi görünmektedir [56].

Akne

Akne, PKOS hastalarında sık görülen dermatolojik bir belirti olup, konu ile ilgili yapılmış olan bir meta analize göre, akne prevalansı PKOS'lu kadınlar arasında %43, sağlıklı kontrollerde %21 olup PKOS'lularda 1,6 kat daha yüksektir [58].

Akne, karmaşık ve çok faktörlü inflamatuvar bir hastalıktır. Akne oluşumundaki olası patogenetik mekanizmalar ise aşırı sebum üretimi, *Cutibacterium acnes*'in virülent alt tiplerinin ve/veya diğer bakteriyel ajanların seçimiyle kutanöz disbiyoz, pilosebase foliküldeki keratinositlerin farklılaşma ve çoğalma anormallikleri, doğuştan gelen bağışıklık yanıtının aktivasyonu olarak sıralanabilir. Bunların tamamı birbiriyle ilişkilidir ve hormonal ve genetik faktörlerden etkilenir. Temelinde ise androjen seviyelerindeki artış yer almaktadır [59].

Androjenlerin kıl foliküllerini etkileyerek, yağ bezlerinin yüksek birikimi olan yüz, göğüs ve sırt bölgelerinde akne oluşumuna katkıda bulunduğu bilinmektedir [60, 61]. En önemlisi ise kanda dolaşan serbest testosteron değeridir. Bununla birlikte, PKOS ve akne vulgarisi olan tüm kadınların serbest testosteron seviyelerinde artış olmayabilir. Yüksek düzeyde serbest testosteron olanlarda ise akne lezyonları olmayabilir [61]. Deride testosteronun en aktif androjen olan 5α-dihidrotestosterona (5α-DHT) artan periferik dönüşümü, 5α-redüktaz

regülasyonu yoluyla gerçekleşir [62]. 5α-redüktaz aktivitesi ise PKOS'lu kadınlarda artmıştır. Cilt ve yumurtalık gibi belirli dokularda artmış enzim aktivitesi vardır ve artan enzim aktivitesi akne ile ilişkili olabilmektedir [62].

### 2.2.3. Polikistik over morfolojisi

Yumurtalık foliküler gelişimi sırasında, primordiyal foliküller yumurtlamak için bir antral folikülün seçildiği büyüyen folikül grubuna dahil edilir. Bu olaylar ise üreme, metabolik ve yumurtalık içi etkileşimlerin koordinasyonunu gerektirir [63]. Bununla birlikte, PKOS'ta hiperandrojenizm gibi birtakım nedenlere bağlı olarak folikül büyümesindeki bozulma sonucunda kist adı verilen içi sıvı dolu keseler oluşur ve yumurtalığın periferinde küçük antral foliküllerin birikmesi PKOM'u oluşturur [40, 63].

Polikistik overlerin varlığı PKOS tanısında dikkat çekici bir özellik olup sadece büyümüş kistlerin varlığına değil aşırı sayıda büyüyen foliküllerin varlığına dayanır [40]. Rotterdam kriterlerine göre, yumurtalık hacmi >10 mL olduğunda ve/veya her bir yumurtalıkta çapı 2-9 mm olan 12 veya daha fazla folikül varlığında PKOM tanımlanır [29]. Burada klasik görüntü, yumurtalık korteksini bir inci dizisi gibi çevreleyen artan sayıda küçük folikül içeren büyümüş yumurtalıklardır [64].

Polikistik over morfolojisinin belirlenmesinde kadınların transvajinal ultrason muayene olmalarının gerekmesi ve bunun kadınlar tarafından bazen istenilmeyen bir durum olması, aynı zamanda da bu görüntüleme tekniğinin görüntü kalitesinden etkilenmesi gibi nedenlerden dolayı, PKOM teşhisinde kullanılabilecek farklı bir belirteç olarak serum AMH testi önerilmiştir. Bununla ilişkili olarak, tanı için PKOM kriterinin olmadığı fenotip B'de kadınların AMH değerleri, diğer fenotiplere kıyasla daha düşük bulunmuştur [65]. Benzer şekilde, Gupta ve arkadaşlarının [66] yaptığı çalışmada da fenotip B'de AMH en düşük bulunmuş olup fenotip A ile aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır [66].

## 2.3. Polikistik Over Sendromunun Patogenezi

Polikistik over sendromunun genetik, metabolik, hormonal, nöroendokrin ve çevresel etkilerin bir sonucu oluştuğu belirtilmektedir [3]. Özellikle PKOS'lu kadınların kızlarında, prematüre pubarşlı kızlarda, obezite durumunda ve gestasyonel yaşa göre küçük (Small for Gestational Age (SGA)) olan bebeklerde PKOS gelişim riski daha yüksektir [67].

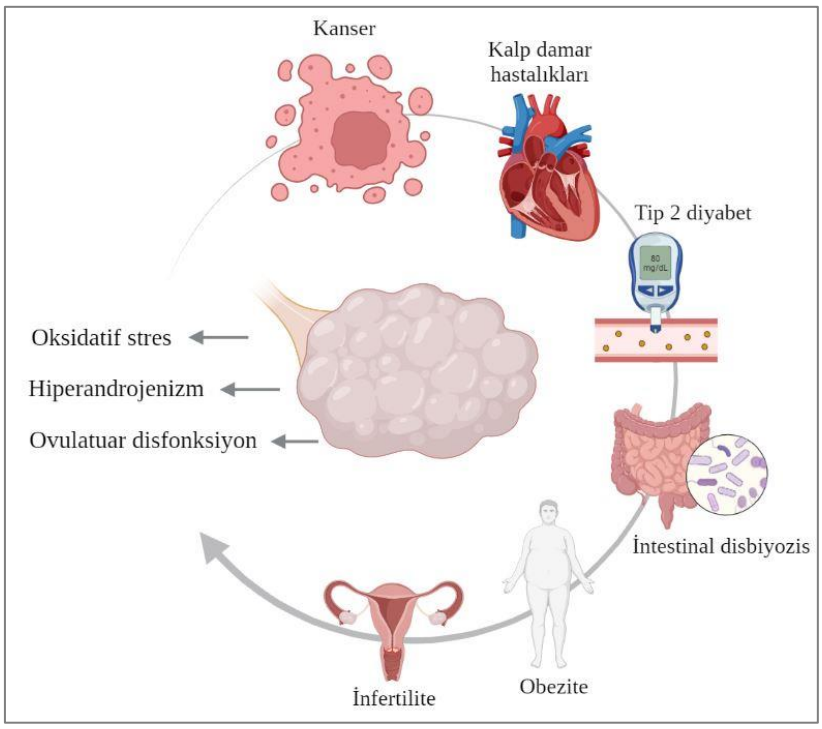
Polikistik over sendromu özellikle genetikle güçlü bir ilişki içerisindedir [68]. Doğum öncesi testosteron maruziyeti ile ilişkili bir fenotipik belirteç olan anogenital mesafe ile bağlantılı olarak [69] 300 anne-kız çiftinin incelendiği bir çalışmada PKOS'lu kadınlardan doğan kızlarda, PKOS'lu olmayanlardan doğanlara kıyasla anogenital mesafe daha fazla bulunmuştur [70]. Aynı zamanda, PKOS'lu kadınların kızlarının kontrollere kıyasla daha yüksek AMH [71], LH, insülin ve androjen [72] konsantrasyonlarına sahip olduğu belirtilmiştir. Fetal gelişim sırasında da intrauterin androjen ve/veya glukokortioidlere aşırı maruz kalma gen ifadesindeki değişiklikleri teşvik ederek doğum sonrasında PKOS benzeri üreme ve metabolik bozukluk riskinde artışla ilişki olabilir [73]. Bunlara ek olarak, bazı genlerin de PKOS gelişiminde etkisi gösterilmiş, genetik belirteçlerin tanımlanmasının önemi vurgulanmıştır. İçerisinde CYP21, CYP11a, CYP19 ve CYP17, insulin gene (INS) ve captain-10 (CAPN10) gibi çeşitli genlerin yer aldığı birtakım genlerin, PKOS patofizyolojisinde yer aldığı belirtilmektedir [74].

Prematüre pubarş öyküsü olan pubertal kızlarda da ovaryan androjen sentezi çok yüksek düzeylerde görülmektedir [75]. Riskin SGA durumunda arttığını ifade eden prospektif bir kohort çalışmasında, SGA doğum öyküsü olanlarda gestasyonel yaşa göre normal (appropriate for gestational age (AGA)) gruba kıyasla ileri yaşta hiperandrojenizmin ve PKOS prevalansının daha yüksek, dolaşımdaki SHBG düzeyinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır [76].

Polikistik over sendromunun gelişiminde kimyasal maruziyetin de sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Pestisitler, araç egzozları, endüstriyel kirleticiler gibi istemeden maruz kalınan bazı kimyasalların yanı sıra kozmetik ve ev temizlik maddeleri gibi kasıtlı olarak uzun süre maruz kalınan çeşitli kimyasallar, PKOS dahil çeşitli üreme problemlerine yol açabilmektedir [77]. Bisfenol A (BPA), dünya çapında üretilen en yüksek hacimli kimyasallardan biri olan endokrin bozucu olup olumsuz sağlık sonuçları ile ilişkilidir [78] ve PKOS'lu kadınlar arasında, PKOS'lu olmayan kadınlara kıyasla daha yüksek serum BPA düzeyleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [79, 80]. Dişi ratlarda da neonatal yüksek BPA maruziyeti, hipotalamik-hipofiz-gonadal ekseni değiştirmiş ve PKOS benzeri semptomlar ile ilişkilendirilmiştir [81].

## 2.4. Polikistik Over Sendromunda Uzun Dönem Sağlık Riskleri

Hem bireylerdeki mevcut semptomlar hem de gelecekteki artan olası risk faktörleri ile ilişkilendirilen PKOS, temel olarak bazı kanser türleri, kalp damar hastalıkları, tip 2 diyabet, intestinal disbiyozis, obezite ve infertilite için artmış risk barındırır. Bunun temel nedenleri olarak; düşük dereceli kronik inflamasyonla karakterize olmasından dolayı artmış oksidatif stres, hiperandrojenizm veya ovulatuar disfonksiyon sayılabilir (Şekil 2.1).




Şekil 2.1. PKOS'un uzun dönem sağlık riskleri ve temel risk faktörleri

### 2.4.1. Oksidatif stres

Kronik düşük dereceli inflamasyon sendromları, inflamatuvar belirteçlerde hafif bir artış ile karakterize olup [82] kanser, kardiyovasküler, serebrovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere bir dizi kronik hastalık için risk faktörüdür [83] ve PKOS da bu grubun bir parçası olarak kabul edilmiştir [82]. Polikistik over sendromunda düşük dereceli kronik inflamasyonun önerildiği ilk çalışma verileri Kelly ve arkadaşlarından [84] gelmiştir. Normal menstrual siklusu ve normal androjen seviyeleri olan sağlıklı kadınlar ile PKOS'lu kadınların karşılaştırıldığı bu çalışmada, PKOS'lu kadınlarda ilk defa C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonunun önemli düzeyde arttığı ortaya konulmuştur [84]. Bu çalışmanın

ardından çok sayıda çalışma yapılmış ve bu veriler desteklenmiştir. Yapılan çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda CRP [85-91], tümör nekroz faktör-α (TNF-α) [91-93], Interlökin (IL)-6 [91, 94-97], IL-8 [98-101], MDA [102] ve neopterin [90, 103, 104] gibi çeşitli belirteçlerin yükseldiği gözlenmiştir. Aynı zamanda PKOS, homosistein ve AGEs ekspresyonundaki değişiklikler ile de ilişkilendirilmiştir. Yirmi dört çalışmanın değerlendirildiği bir meta analiz sonucunda PKOS'lu kadınların serumlarında önemli ölçüde daha yüksek düzeyde homosistein ve AGE düzeylerinin olduğu ortaya konulmuştur [105]. Artan homosistein ve AGE düzeyleri ise oksidatif streste artışla ilişkilidir [9, 106]. Homosistein ve AGE dışındaki MDA, NO ve ksantin oksidaz gibi bazı oksidatif stres belirteçlerinin de daha yüksek, serum antioksidan seviyelerinin ise daha düşük olması oksidatif stresi gösteren diğer bulgulardandır [6-8].

Oksidatif stres ve inflamasyonun kesin mekanizması PKOS'lu kadınlarda hala net olarak bilinmese de [107, 108], obezite, insülin direnci, hiperandrojenizm veya ovulatuar bozuklukların katkıda bulunduğu belirtilmektedir [107, 109]. Normal yağ dokusu; normal yağ fonksiyonu ile ilişkili üç antiinflamatuvar hücre tipinden oluşan bir popülasyon içerir. T yardımcı-2 (T Helper 2 cell (Th2)) hücreleri, M-2 makrofajları ve düzenleyici T hücreleri (Regulatory T cells (Treg)), inflamasyonun önemli negatif düzenleyicileridir. Obezite durumunda ise Th2 hücreleri, Treg hücreleri ve M-2 makrofajlarında belirgin bir azalma ve CD8+ T hücreleri ve M-1 makrofajları gibi proinflamatuvar hücrelerin bolluğunda önemli bir artış olmakta ve böylece adipoz dokudaki bağışıklık hücrelerinde önemli bir değişme görülmektedir [110]. Adipoz dokudaki artış aynı zamanda TNF-α ve IL-6 gibi inflamatuvar aracıların serbest bırakılmasına neden olmakta ve artan IL-6 seviyesi, karaciğeri CRP sentezlemesi ve salgılaması için uyarmaktadır [111]. Sistemik oksidatif stresin artmasına neden olan obezite durumunda, reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınımında artış söz konusudur. Yağ dokusunda ROS, bazı oksidaz enzimleri ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyon sistemi tarafından üretilebilir [112]. Bu sürekli oksidatif stres ve inflamasyon durumu ise obeziteyi ilişkili komorbiditelere bağlayan bir durumdur [113].

İnsülin direnci, dolaşımdaki glukoz düzeylerinin artmasına neden olur [114]. Glukoz, mononükleer dolaşımdaki hücrelerin ana redoks substratı olduğu için [109], hiperglisemi durumu ROS artışına neden olarak oksidatif stresi tetikler [115]. Kronik hiperglisemi ve dislipidemi, ROS dışında IL-1β ve TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinleri serbest bırakan makrofajları ve dendritik hücreleri de aktive ederek proinflamatuvar sitokin düzeylerini de

artırır [116]. Bu da proinflamatuvar mediatörlerin ekspresyonu ile bağlantılı olan transkripsiyon faktörü olan Nuclear Factor kappa B (NF-κB)'nin aktivasyonuna yol açar [109]. Ayrıca, fazla glukoz poliollere dönüştürülür. Poliol birikimi de Na+/K+ ATPaz'ı inhibe ederek protein kinaz C yolu ile etkileşime girer [117]. Aynı zamanda, bu durumda artan ROS ve reaktif nitrojen türleri de oksidatif streste artışa yol açar [117]. Hiperglisemi, glukoz oksidasyonu ve protein glikasyonunun artması ile birlikte AGEs oluşumunu da kolaylaştırır [118, 119]. Bu AGEs üretimi ise hem hücre dışı matriste hem de hücre içi boşlukta yapısal ve fonksiyonel protein değişikliğine yol açar. Bunlara ek olarak, AGEs (IL-1, IL-6, TNF-α, dönüştürücü büyüme faktörü (transforming growth factor (TGF)) - β ve Vasküler hücre adezyon molekülü 1'i (Vascular cell adhesion protein-1 (VCAM-1)) içeren karmaşık bir proinflamatuvar kaskad oluşturan ve oksidatif stresi artıran spesifik reseptörler ile etkileşime girebilir [117] ve oksidatif streste artışa neden olur [120].

Hiperandrojenizm, yağ hücrelerinin hipertrofisine yol açar. Adipositlerin hipertrofisi ise stromal damarlarda kompresyon fenomenine neden olarak adipoz doku hipoperfüzyonuna ve dolayısıyla hipoksiye sebep olur. Adipoz doku hipoksisi, çekirdeğe göç eden hücre içi NF-κB'nin aktivasyonunu uyarır. Aktive edilen NF-κB ise bağışıklık tepkisini düzenlemede TNF-α, TGF-β ve interferon gama, bazı interlökinler, kompleman kaskadının faktörleri ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi inflamasyon sürecinde yer alan faktörlerin üretimini ve salınımını indüklemede anahtar rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. Bu da makrofajların yağ dokusuna alınmasıyla sonuçlanır ve inflamasyon devam eder, yağ hücresi fonksiyonunu bozar ve nihayetinde hücresel nekroza yol açar, inflamasyonu daha da kötüleştirir ve bir kısır döngünün oluşmasına yol açar [121]. Bütün tanı kriterlerini karşılayan PKOS'lu kadınlarda, hiperandrojenizmi olmayan PKOS kadınlarına kıyasla CRP düzeylerinde yaklaşık 3 kat artış olduğu gösterilmiştir [122]. Bu da, hiperandrojenizmin kronik inflamasyonun olası bir nedeni olduğunu ifade eden hipotez tarafından desteklenmektedir [121].

### 2.4.2. Obezite

Obezite, PKOS'un hem patofizyolojisi hem de klinik seyri üzerinde önemli etkilere sahiptir [123]. Lim ve arkadaşları [124] tarafından yapılan bir meta analiz sonucunda PKOS'lu kadınlar arasında fazla kiloluluk, obezite ve santral obezite riskinin çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir [124]. Jena ve arkadaşları [125] da yeni tanı konmuş PKOS'lu kadın ve sağlıklı

kontrol grubu ile yürüttükleri bir çalışmada, hem obez hem de obez olmayan PKOS'lu kadınlarda kontrollere kıyasla daha yüksek viseral yağlanma olduğunu ifade etmişlerdir [125].

Obeziteye neden olabilecek çok sayıda etkenin olduğu PKOS'ta; SGA, gestasyonel yaşa göre büyük (Large for Gestational Age (LGA)), maternal PKOS, intrauterin hiperandrojenizm, inflamatuvar adipokinler, erken (≤10 yaş) veya geç (≥16 yaş) menarş, adölesan oligoamenore, batı tarzı diyet ve valproik asit bu nedenler arasında yer almaktadır [126].

Normal vücut ağırlığına sahip olmak ise PKOS'lu kadınları pek çok metabolik risk açısından daha avantajlı hale getirmekte, obezite metabolik durumun kötüleşmesine neden olmaktadır [127]. Normal vücut ağırlığına sahip PKOS'lu kadınlarla karşılaştırıldığında, obez olanlar kötüleşen hiperandrojenik ve metabolik durum, daha zayıf adet ve yumurtlama performansı ve sonuçta da daha düşük gebelik oranları ile karakterize edilmektedir [123]. Obezitenin üreme problemleri için de bir risk faktörü olmasından dolayı, PKOS tedavisine başlanmadan önce obez kadınların tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır [128]. Dolayısı ile vücut ağırlığı kaybı hastalarda hormonlar, metabolizma ve klinik özellikler üzerinde yararlı etkilerle ilişkilidir [129]. Hastalarda vücut ağırlığı kaybı insülin direnci, kan basıncı, serum trigliserid, testosteron ve LH düzeylerinde azalma ile birlikte SHBG, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinde artış ile ilişkili bulunmuştur [130]. Vigorito ve arkadaşlarının [131] PKOS'lu kadınlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise 3 ay süresince egzersiz programı ile zayıflayan PKOS'lu kadınlarda, bu süre sonunda kardiyopulmoner fonksiyonel kapasitenin iyileştiği, aynı zamanda CRP düzeylerinde düşme ve insülin duyarlılığında artış olduğu rapor edilmiştir [131].

### 2.4.3. İnsülin direnci ve tip 2 diyabet

İnsülin; yağ dokusu, iskelet kası, karaciğer ve kalp gibi insüline duyarlı dokular tarafından glukoz alımını uyararak ve aynı zamanda hepatik glukoz üretimini baskılayarak glukoz homeostazının düzenleyicisi olarak görev yapar. İnsülin ayrıca lipolizi baskılayabilir ve serbest yağ asidi seviyelerinde bir azalmaya yol açarak insülinin hepatik glukoz üretimi üzerindeki etkisine aracılık edebilir. İnsülin direnci ise insülinin glukoz alımı, üretimi ve

lipolizde doğal olarak bulunan bu metabolik eylemleri gerçekleştirme yeteneğinin azalması olarak tanımlanır [132].

İnsülin direnci [133], bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet prevalansı PKOS'lu kadınlarda artmaktadır. Bu artan risk PKOS'lu kadınların etnik kökeni, obezite durumu ve temel alınan diyabet kriterlerinden de etkileniyor gibi görünmektedir [134]. Bununla birlikte PKOS, Beden Kütle İndeksi (BKİ) için düzeltme yapıldıktan sonra dahi tip 2 diyabet için bağımsız bir risk faktörüdür ve hiperandrojenizmi olan PKOS'lu kadınlar hiperandrojenizmi olmayan PKOS'lu kadınlara kıyasla daha yüksek tip 2 diyabet riskiyle karşı karşıyadır [135].

Polikistik over sendromlu kadınlarda hiperandrojenizm ve insülin direnci birbirleri ile çift yönlü ilişki içerisindedir [132]. Hiperandrojenizmle ilişkili olarak SHBG'de [136] düşüklük tip 2 diyabet gelişme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir [137]. Erken pubertede SHBG'deki düşüş, adipoziteden bağımsız olarak insülin direnci gelişimini öngörebilir [138]. Polikistik over sendromlu kadınlarda SHBG düzeylerinin karaciğer insülin direnci ve bozulmuş açlık glukozu oluşma olasılığı üzerine yapılan çalışma verileri, insülin seviyesi normal olanlarda insülini yüksek olanlara kıyasla medyan SHBG seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, SHBG seviyesinde düşüklük olan hastaların prediyabet için daha yakından izlenmeleri önerilmektedir [139].

Serum AGE düzeylerinin de Homeostaz Model Değerlendirmesi-İnsülin Direnci (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR)) indeksi ile bağlantılı olup insülin direnci oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir [140, 141]. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında PKOS'lu kadınlarda AGE konsantrasyonlarının daha yüksek olması [142], PKOS'ta insülin direnci riskinin artışı için olası başka bir mekanizmayı açıklamaktadır.

Polikistik over sendromlu kadınlarda görülen metabolik bozukluklar, düşük dereceli inflamasyon ve artan oksidatif stres belirteçlerinin tümü de insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir [143]. Proinflamatuvar sitokinlerin ve akut faz proteinlerinin yüksek sentezi, tip 2 diyabetin erken (veya klinik öncesi) aşamalarını karakterize eder ve hastalığın ilerlemesiyle dereceli bir artış gösterir. İnflamatuvar faktörlerin artan sentezi ile tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi yöneten mekanizmalar ise hala çalışılmaktadır. Genel olarak inflamatuvar

sitokinler insülin duyarlılığında azalma ile birlikte glukoz homeostazını bozmaktadırlar [144]. Bununla ilişkili olarak, kronik inflamasyonla karakterize olan sedef hastalığına sahip non-diyabetik bireyler, bir TNF-α inhibitörü olan adalimumab alarak 6 ay süresince takip edilmiş, sonuçta hastaların insülin duyarlılıklarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir [145]. Aynı bulgular, başka bir TNF-α inhibitörü olan infliksimabın 1 ay süresince kullanıldığı romatoid artiritli hastalarda da tekrarlanmış ve süreç sonunda hastaların insülin seviyelerinde önemli ölçüde düşüş gözlenmiştir [146].

### 2.4.4. Kardiyovasküler hastalıklar

Artan sayıda kardiyovasküler komorbidite ile ilişkili olan PKOS'ta [147], kardiyovasküler hastalık gelişme riskinde artış ile ilişkili pek çok biyokimyasal ve klinik faktör mevcuttur [148]. Temel olarak oksidatif stresteki artış farklı yolaklarla endotel disfonksiyona ve sonuçta da kardiyovasküler hastalıklara yol açmaktadır. Bununla birlikte, PKOS'ta obeziteden bağımsız olarak artan oksidatif stres belirteçlerinin yanı sıra, hiperglisemi durumu da ROS oluşumunu teşvik eder. Sonuçta oluşan oksidatif stres ise doğrudan hiperandrojenizmi uyarır ve hücresel hasar ile birlikte DNA hasarı ve hücre apoptozuna neden olur. Aynı zamanda, artan AGE konsantrasyonu da NF-κB'yi aktive ederek ROS üretimini uyarır ve endotel disfonksiyonun patofizyolojisi ve dolayısı ile PKOS'ta kardiyovasküler hastalık oluşumu için bağımsız rol oynar [149]. Bunlara ek olarak, PKOS'ta adiponektin [150], plazminojen aktivatörü-1 [151], endotelin-1 [152] gibi çeşitli kardiyovasküler risk belirteçleri ile birlikte pek çok inflamatuvar belirteçler de değişmiştir [88-91].

Dislipidemi, PKOS'lu kadınlarda çok yaygın olarak görülen ve kardiyovasküler hastalık riski oluşturan [153] bir metabolik anormalliktir [154, 155] ve HDL kolesterolde azalma ile birlikte trigliserid düzeylerinde artış, iyi bilinen lipid profili özellikleridir [154]. Çeşitli çalışmalar da PKOS'ta sağlıklı kontrollere kıyasla artan trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolün yanında azalan HDL kolesterol seviyelerine vurgu yaparak [155, 156], PKOS'un belirgin bir aterojenik lipid profili ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [156]. Aynı zamanda, PKOS'ta daha düşük apolipoprotein (apo) A-I [156, 157], daha yüksek apoB düzeyleri ile birlikte artan apoB/apoA-I oranı da daha yüksek kardiyovasküler hastalık riskini etkiliyor gibi görünmektedir [158].

Kardiyovasküler hastalık riskinde vücut ağırlığının normal veya fazla olması da etkilidir. Obezitenin PKOS'lu adölesanlarda metabolik etkisinin değerlendirildiği bir meta analiz göstermiştir ki, normal vücut ağırlığına sahip adölesanlarla karşılaştırıldığında, obez olanların LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek, HDL kolesterol düzeyleri ise daha düşüktür [127]. Bununla birlikte, PKOS'lu tüm kadınların obeziteden bağımsız olarak sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek LDL kolesterol seviyeleri gibi daha kötü bir lipid profili ile ilişkili oldukları da ifade edilmiş; bundan dolayı bütün hastaların BKİ veya etnik kökene bakılmaksızın dislipidemi açısından taranmaları önerilmiştir [155].

### 2.4.5. Kanser

Kanser türlerine bakıldığında PKOS'lu kadınlar için endometrium kanseri ön plana çıkmaktadır. Yapılan bir sistematik derleme ve meta analiz sonucunda, PKOS'lu kadınlarda meme ve yumurtalık kanseri riskinde artış olmamakla birlikte, endometrium kanser gelişme riskinde artış olduğu ifade edilmiştir. Elli dört yaş üstü kadınların dahil edildikleri çalışmalar analiz dışı bırakıldığında ise PKOS'lu kadınlarda endometrium kanser riskinde daha fazla artış olmuş, over kanser riski için de anlamlı bir artış olmakla beraber, meme kanseri için anlamsız kalmıştır [159]. Danimarkalı kadınlarda 1972-2012 yılları arasında PKOS tanısı konan 12.070 kadın takip edilip, genel popülasyondaki kadınlarla karşılaştırma yapılmıştır. Bu süreçte 279 PKOS'lu kadın kanser tanısı almıştır. Bu geniş kohort çalışmanın sonuçları, PKOS'lu kadınların endometrium kanseri için yüksek risk altında olduğunu, meme ve yumurtalık kanseri risklerinin ise genel popülasyondaki kadınlarla benzer olduğunu ortaya koymuştur. Aynı zamanda böbrek, kolon ve beyin kanserleri için de önemli ölçüde artan risk bulunmuştur [160]. Chittenden ve arkadaşları [161] ise PKOS'lu kadınların endometrium kanser olasılıklarının üç kat daha fazla olduğunu, yumurtalık kanser gelişme riskinde de artış olmakla beraber, meme kanseri riskinde bir artış söz konusu olmadığını belirtmişlerdir [161].

Endometrium kanser gelişimi için risk faktörleri arasında hiç doğum yapmama, erken menarş yaşı, geç menopoz, anovulasyon, hiperandrojenizm, obezite, diyabet, tamoksifen tedavisi ve uzun süreli sadece östrojen hormon replasman tedavisi kullanımı yer alır [162]. Bununla birlikte, endometrium kanseri için riskin artışında temel olarak korpus luteum eksikliğiyle (progesteron eksikliği) birlikte oligo- veya polimenore olması veya anovulasyon durumu etkilidir. Bundan dolayı da PKOS'lu kadınlar menopoz öncesi ve sonrası yıllarda endometrium kanseri için yüksek risk altındadır [163]. Endometrium kanser riskinin

PKOS'ta artmasının ana nedeni ise anouvasyonun neden olduğu endometriyumun yeterli progesteronun yokluğunda artan östrojen sitümülasyonu ile birlikte karşılanamayan östrojene uzun süre maruz kalınmasıdır. Bu uzun süreli maruziyet, endometriyal hiperplaziye yol açarak kansere neden olabilir [163-165]. Bununla birlikte, LH'nin hipersekresyonu da PKOS'un bir özelliğidir [63] ve LH hormonu protein kinaz A aktivasyonu yoluyla endometrium kanser hücrelerinin invazivliğini artırır [166]. Aynı zamanda, PKOS'un karakteristik özelliklerinden biri olan hiperandrojenizm de endometrial kanser riski ile ilişkili görünmektedir [167]. Artan testosteron düzeyleri, PKOS'lu kadınlarda endometrium kanser riskini tetikleyebilir [168].

### 2.4.6. İnfertilite

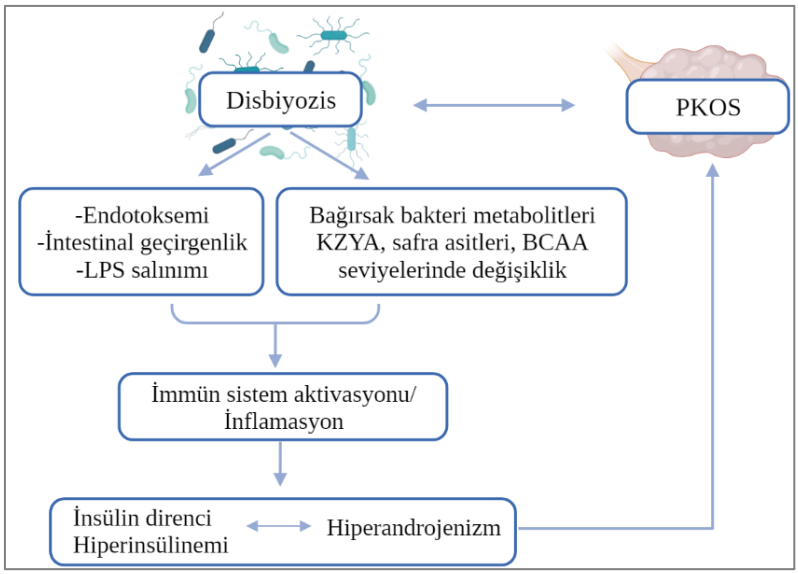
İnfertilite, 12 aylık düzenli korunmasız cinsel ilişkiden sonra gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır [169, 170]. İnfertil çiftlerin yaklaşık %85'inde tanımlanabilir bir neden mevcuttur ve infertilitenin en yaygın nedenleri arasında ovulasyon disfonksiyonu, erkek faktörlü infertilite ve tubal hastalık yer almakta, infertil çiftlerin geri kalan %15'inde açıklanamayan infertilite söz konusu olmaktadır [170]. Anovülasyonun en yaygın nedeni ise anovülasyonlu kadınların yarısından çok daha fazlasını etkileyen PKOS'tur [170]. Dolayısı ile PKOS anovulatuar infertilitenin en yaygın nedenidir [171].

Toplum temelli geniş bir kohort çalışmasından elde edilen verilere göre PKOS olan 309 kadının %72'si, PKOS olmayan 4547 kadının ise %16'sı infertilite bildirmiştir ($p<0,001$). Beden Kütle İndeksinden bağımsız olarak PKOS'lu kadınlarda infertilite 15 kat daha yüksektir. İnfertilite tedavisinde ise PKOS ve sağlıklı kadınlar arasında in vitro fertilizasyon oranları benzerken, PKOS'ta hormon tedavisi almanın daha fazla olduğu görülmektedir [172]. Bununla birlikte, PKOS hastalarında obezite, tedaviye yanıt vermede başarısızlık veya gecikme ile bağlantılı olabilmektedir [123] ve vücut ağırlığı kaybı üreme fonksiyonlarında gelişme sağlamaktadır [173]. Bu nedenle, PKOS'lu tüm kadınlara birinci basamak tedavi olarak yaşam tarzı yönetimi önerilir ve gebelik öncesi vücut ağırlığı yönetimi, hastalar için doğurganlık sonuçlarını optimize etmede fayda sağlar [42].

### 2.4.7. İntestinal disbiyozis

Bakteriler, mayalar ve virüsler de dahil olmak üzere çok sayıda mikroorganizma, insan vücudunun başta bağırsak olmak üzere, deri, akciğer, vajina ve ağız boşluğu gibi çeşitli bölgelerinde bir arada bulunur [174] ve bu mikrobiyotal ekosistem, mikrobiyota olarak ifade edilir [175]. İnsan bağırsağı mikrobiyotasına beş bakteri filumu (Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria ve Verrucomicrobia) ve bir Archaea (Euryarchaeota) hakimdir. Daha az yaygın olan bakteri grupları ise Siyanobakteriler, Fusobakteriler, Lentisphaerae, Spirochaetes ve TM7 arasında dağılmıştır [176]. Bununla birlikte, Bacteroides ve Firmicutes filumu, bağırsak mikrobiyotasındaki bilinen filogenetik bakteri türlerinin %90'ından fazlasını oluşturur [177].

Gastrointestinal kolonizasyon dinamik bir süreçtir [178]. Mikrobiyal türlerin bileşimi, bireyler arasında gelişim boyunca değişim gösterir [179] ve konağın genetiği, diyet, fiziksel aktivite durumu, sigara kullanımı, kullandığı ilaçlar ve dışkılama sıklığı gibi çeşitli faktörlerden etkilenir [180]. Karmaşık kommensal toplulukların yapısındaki bozulmaların olması ise disbiyozis olarak tanımlanır [181] ve insan mikrobiyotasının homeostazı ve disbiyozisi, sağlık ve hastalık durumu ile doğrudan ilişkilidir. Disbiyozis obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, otizm, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi pek çok sağlık sorununu beraberinde getirebilmektedir [179]. Polikistik over sendromu da günümüzde bağırsak mikrobiyotası ile ilişkilendirilen bir diğer hastalık olup, diğer hastalıklarda olduğu gibi disbiyozisin mi hastalığa yoksa hastalığın mı disbiyozise yol açtığı ise net değildir [182] ve karşılıklı etkileşim halindedirler [74]. Hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve inflamasyon PKOS'ta mikrobiyotayı etkileyen temel faktörlerdendir [183] (Şekil 2.2) [74].




PKOS: Polikistik over sendromu, LPS: Lipopolisakkarit, KZYA: Kısa zincirli yağ asidi, BCAA: Dallı zincirli amino asit

Şekil 2.2. Disbiyozis ve PKOS ilişkisi [74]

Kronik düşük dereceli inflamasyonla ilişkili olan PKOS'ta TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinlerde görülen artış [184], NF-κB inflamasyon gelişimi ve ilerlemesinde yer alan genleri hedef alır. İndüklenebilir bir transkripsiyon faktörü olan NF-κB, aktivasyonundan sonra çeşitli genlerin transkripsiyonunu aktive edebilir ve böylece inflamasyonu düzenleyebilir [185]. Aynı zamanda NF-κB sinyali, proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genleri, kemokinleri, anjiyojenik faktörleri (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü - VEGF), adezyon moleküllerini (VCAM1, Intercellular Adhesion Molecule 1 - ICAM1) hedefler [185, 186]. Proinflamatuvar sitokinlerdeki artış ayrıca tight junction (TJ) proteinlerinin üretiminde azalma ile birlikte bağırsak geçirgenliğinde artışa neden olur ve bu da metabolik endotoksemide artışla sonuçlanmaktadır [182, 187]. Bunlar ise disbiyozis tablosu ile ilişkili olabilmektedir [188, 189].

Sağlıklı kontrollere kıyasla PKOS'lu kadınların mikrobiyota kompozisyonlarında farklılık olduğu, PKOS'lu kadınların bağırsak mikrobiyomunda biyoçeşitlilikte azalma ve spesifik bakteri taksonlarında değişiklikler olduğu bilinmektedir [190]. Alfa çeşitliliğin, PKOS'ta azaldığı bugüne kadar yapılan çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur [191-193].

Hintli PKOS hastalarının sağlıklı kadınlarla intestinal mikrobiyota kompozisyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, PKOS'lu kadınlarda cins düzeyinde *Bifidobacterium* bolluğunda artışla beraber aile düzeyinde de Peptococcaceae'de ise azalma rapor edilmiştir

[194]. Bu çalışmadan farklı bir sonuç ortaya koyan Zhang ve arkadaşları [195], PKOS'lu kadınlarda Parabacteroides ve Clostridium'un zenginleştiğini, kontrol grubunda ise *Faecalibacterium, Bifidobacterium* ve *Blautia*'nın önemli ölçüde daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir [195]. Obez PKOS hastalarının obez kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada ise filum düzeyinde Firmicutes/Bacteroides oranında azalma, Fusobacteria bolluğunda önemli ölçüde artış ve Tenericutes bolluğunda ise önemli ölçüde azalma gösterilmiştir [196]. Benzer şekilde, Li ve arkadaşları [197] da PKOS'lu kadınların fekal numunelerinde kontrollere kıyasla Firmicutes'in nispi bolluğunda azalma, Bacteroidetes'in nispi bolluğunda artış rapor etmiştir [197]. Başka bir çalışmada ise obez PKOS'lu adölesanlarda, PKOS olmayan obez adölesanlara kıyasla anlamlı olarak daha düşük Bacteroidetes filumu görülürken, Firmicutes filumu ise benzer bulunmuştur [191].

Bağırsak mikrobiyotasında disbiyozun PKOS'ta önemli olduğu gösterilmiş olmakla birlikte [191-193], bazı çalışma sonuçlarında bazı bakterilerin bolluğunun arttığı, bazılarında ise bu bakterilerin azaldığı yönünde tutarsız sonuçların bulunması nedeniyle yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir [182].

### 2.5. Polikistik Over Sendromunun Tedavisi

Evrensel bir tedavinin mevcut olmadığı PKOS'ta, bundan dolayı tedavi her zaman bireyselleştirilmeli ve hastanın ihtiyaçlarına göre uyarlanmalıdır. Tedavi semptom odaklıdır ve semptomların yeterli takibini gerektiren bazı vakalarda tedavi gerekli olmayabilir [2]. Tedavisi karmaşık olmayan PKOS, yalnızca uzun vadeli klinik yönetim için güncel kanıta dayalı klinik kılavuzlara dayanan ilkelerin doğru bir şekilde uygulanmasını gerektirir [2]. Tedavi seçenekleri farmakolojik olmayan yaklaşımları içeren yaşam tarzı değişikliği ve medikal tedavi şeklinde iki grupta incelenebilir [198].

#### 2.5.1. Yaşam tarzı değişiklikleri

Diyet ve egzersiz dahil olmak üzere yaşam tarzında değişiklik, PKOS semptomlarının yönetiminde temel taş olarak kabul edilir [199]. Endokrin Topluluğu'nun kılavuzu, PKOS'lu kadınlar için yaşam tarzı değişikliklerini önermektedir [200].

Beslenme

Uluslararası kanıta dayalı kılavuzlara göre, PKOS'lu obez kadınlarda vücut ağırlığı kaybını sağlamak için bireysel enerji ihtiyaçları, vücut ağırlığı ve fiziksel aktivite seviyeleri dikkate alınarak günlük enerji alımı kısıtlanabilir [201]. Bununla birlikte, bu öneri vücut ağırlığı kaybının gerekli olduğu obez PKOS hastaları için geçerlidir. Ayrıca rehbere göre normal vücut ağırlığına sahip PKOS'lu kadınların yaşamları boyunca genel sağlıklı beslenme ilkelerine uymaları önerilmektedir [201]. Uygulanacak beslenme tedavisinin PKOS semptomlarını ve ileriye yönelik olarak gelişebilecek kronik hastalıkların risklerini azaltmaya yönelik olması gerekir [202].

*Makro besin ögeleri*

Makro besin ögelerinden karbonhidrat ile ilgili olarak karbonhidratın türünün önemli olduğu söylenebilir. Düşük glisemik indeksli diyetler HOMA-IR ve androjen seviyelerinin düşmesi ile lipid profilinde iyileşme ile ilişkilidir [203]. Düşük posa alımı ise sağlıklı mikrobiyotanın oluşması ve sürdürülmesini engelleyerek NF-κB aktivasyonu ve deasetilazın inhibisyonu yoluyla inflamatuvar süreçleri etkiler [204]. Posa tüketimi sonrası oluşan kısa zincirli yağ asitlerinden (KZYA) biri olan bütirat da peroksizom proliferatör-aktive reseptörler α (PPAR-α) aktivasyonu yoluyla NF-κB üzerinde inhibitör bir etkiye sahiptir [205] ve antioksidan etki gösterir. Ayrıca, posadan zengin bir beslenme bağırsak florası ile doğrudan etkileşime girer ve bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu ve çeşitliliğini etkiler [67]. Bu nedenle posa tüketimi, üzerinde durulması gereken önemli bir konudur. Polikistik over sendromlu kadınlarda posa tüketiminin değerlendirildiği bir kohort çalışmasında, 87 PKOS'lu ve 50 PKOS olmayan kadın değerlendirilmiştir. Sonuçta, PKOS'lu kadınların günlük posa tüketimlerinin PKOS olmayanlara kıyasla daha düşük olduğu (sırasıyla 19,6; 24,7 g) görülmüştür. Aynı zamanda insülin direnci olan PKOS'lu kadınların da insülin direnci olmayan PKOS'lu kadınlara kıyasla (sırasıyla 18,2; 22,1 g) daha düşük posa tükettikleri bildirilmiştir [206]. Diyetle posa alımındaki artış, PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ve hiperandrojeneminin azaltılmasına yardımcı olabilir. Bundan dolayı PKOS'lu kadınlarda yüksek posalı diyetlerin glukoz toleransını iyileştirme ve metabolik komplikasyonları önlemedeki yararını belirlemek için gelecekteki randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır [206].

Hem hayvansal hem bitkisel proteinler, olumlu sağlık sonuçları elde etmek için gereklidir [207]. Bununla birlikte, PKOS'lu kadınların diyetle protein alımına ilişkin sınırlı veri vardır [208]. Bir çalışmada, PKOS'lu kadınlarda üç ay süreyle uygulanan hipokalorik yüksek proteinli diyet müdahalesi (%40 karbonhidrat, %30 protein ve %30 yağ), fazla kilolu ve obez PKOS'lu kadınlarda androjenik ve antropometrik parametreleri iyileştirememiştir [209]. Aynı zamanda, daha yüksek hayvansal protein tüketimi daha yüksek insülin benzeri büyüme faktörü 1 (insulin-like growth factor-1 (IGF-1)) ve daha düşük insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1 (Insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1)) ile bağlantılı bulunmuştur [210]. Bununla birlikte, artan IGF-1 artan androjen üretimine neden olmaktadır ve PKOS'lu kadınlarda IGF-1/IGFBP-1 oranında önemli bir artış bildirilmiştir [211]. Hayvan modelinin kullanıldığı bir çalışma sonucunda ise düşük protein ile orta karbonhidrat ve yağın olduğu makro besin ögesi dengesinin PKOS'ta üreme fonksiyonları üzerinde iyileştirici etkisinin olduğu rapor edilmiştir [212]. Bununla birlikte, normal vücut ağırlığına sahip PKOS'lu kadınların yaşamları boyunca genel sağlıklı beslenme ilkelerine uymaları gerektiği ifade edilmekte [201] ve Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022'ye göre proteinin günlük diyette enerjinin %10-20'sinden gelmesi önerilmektedir [213].

Yağ alımına bakıldığında ise doymuş yağ tüketimi, inflamasyona katkıda bulunması [214] ve lipid profilini olumsuz etkilemesi [215] gibi nedenlerden dolayı diyette sınırlandırılması gereken bir besin ögesidir. González ve arkadaşları [216], doymuş yağ alımının üreme çağındaki obez kadınların dolaşımlarındaki lipopolisakkarit (LPS) seviyelerinde ve Toll benzeri reseptör 4 (Toll Like Receptor 4 (TLR-4)) gen ekspresyonunda, özellikle de PKOS olanlarda, daha yüksek artışları rapor etmişlerdir. Doymuş yağ alımı aynı zamanda obez olsun veya olmasın PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki artan TNF-α seviyelerini ve periferik lökositik sitokin-3 gen ekspresyonunu da uyarmıştır [216]. Bununla birlikte, omega-3 yağ asidi, insülin direnci ve lipid profilinde iyileşme [217] ile birlikte inflamasyonla ilişkili olan PKOS'ta antiinflamatuvar etki yaparak inflamasyonun azaltılmasına katkıda bulunması [218] gibi nedenlerle PKOS tedavisinde ön plana çıkmaktadır. Bununla ilişkili olarak yapılmış bir çalışmada, PKOS'lu kadınlarda 6 ay süresince günde 2 g dozda verilen omega-3 takviyesi, takviye alan grupta LDL, trigliserid ve kolesterol seviyelerinde azalma, HDL'de ise artış sağlarken, menstruasyon periyotları arası aralıkta da düşmeyi beraberinde getirmiştir. Bu veriler, omega-3 yağ asidinin metabolik parametreleri iyileştirerek menstrual döngüsüyü düzenli hale getirebileceğini düşündürmüştür [219]. Ayrıca, omega-3 yağ asidi

takviyesi PKOS'lu kadınlarda karaciğer yağ içeriği ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde de faydalı bir etkiye sahiptir [220]. Farklı faydalı etkilerin de raporlandığı randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, 18-40 yaş arasındaki 60 PKOS'lu kadın rastgele iki gruba ayrılmış, deney grubuna 12 hafta süresince öğle yemeğinden sonra 2x1000 mg/gün balık yağı takviyesi yapılmıştır. Bu sürenin sonunda, takviye alan PKOS'lu kadınlarda ruh sağlığı ve yaşam kalitesindeki iyileşmenin yanı sıra insülin direncinde iyileşme gözlenmiştir. Ek olarak, omega-3 yağ asidi alımı yüksek sensitiviteli CRP (high sensitivity-CRP (hs-CRP)) ve MDA'da önemli bir düşüş, glutatyon (GSH) düzeylerinde ise artış sağlamıştır [221]. Günlük tüketilmesi gereken yağ miktarına ilişkin olarak, PKOS'lu kadınların genel sağlıklı beslenme ilkelerine uymaları önerildiği için [201] bununla ilişkili olarak TÜBER 2022'ye göre günlük diyet enerjisinin %20-35'inin yağlardan gelmesi gerekir. Toplam yağdan gelen enerjinin %10'u (tercihen de %7-8) doymuş yağlardan, %12-15'i tekli doymamış yağlardan ve %7-10'u ise çoklu doymamış yağlardan gelmelidir [213].

*Mikro besin ögeleri*

Oksidatif stresteki artışla birlikte antioksidan kapasitede azalmanın olması PKOS'lu kadınlarda obezite, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon, kanser ve üreme problemleri gibi pek çok sağlık sorunu riskini artırmaktadır [6, 222]. Bu nedenle, karnitin, resveratrol, E vitamini ve koenzim Q gibi doğal antioksidan takviyesi, PKOS'ta oksidatif stresin azaltılmasına ek olarak metabolik profilde ve üreme sağlığında iyileştirici etki gösterebilir [223].

Bir polifenol türü olan resveratrolün PKOS hastalarında uygulanması, NF-κB ve NF-κB tarafından düzenlenen gen ürünlerinin baskılanması yoluyla PKOS hastalarında antiinflamatuvar etki sağlayabilir [224, 225]. Tek kör randomize kontrollü bir çalışmada, 6 ay boyunca 200 PKOS'lu kadın antioksidan takviyesi verilen veya plasebo grubu olarak ikiye ayrılmış ve tüm hastalara klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılmıştır. Klinik gebelik sonuçları antioksidan takviyesi alan PKOS'lu kadınlarda daha yüksek görülüp olumlu üreme sonuçları ile ilişkilendirilirken, aynı zamanda serum glutatyon peroksidaz (GSH-PX), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) daha yüksek ve MDA daha düşük bulunmuştur [226].

Bazı B grubu vitaminleri ($B_1$, $B_6$ ve $B_{12}$), folik asit ($B_9$), D, E ve K vitaminleri de PKOS'un metabolik ve üreme özelliklerini etkileyebilen çeşitli biyolojik süreçler için kritik öneme sahiptir [227]. Yüksek homosistein seviyeleri ile ilişkili olan PKOS'ta, hiperhomosisteinemi durumu aterosklerotik ve tromboembolik bozuklukların yanı sıra hiperinsülinemi riskinin ve sonuçta da kardiyovasküler hastalık riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bu nedenle homosistein metabolizmasında rolü olan $B_6$ vitamini, $B_{12}$ vitamini ve folik asit etkili görünmektedir [228]. Hiperhomosisteinemik PKOS'lu kadınlarda 3 ay boyunca uygulanan folik asit takviyesi, plazma homosistein düzeylerinde anlamlı bir azalma sağlamış, bu azalma insülin direnci bulunmayan grupta daha yüksek olmuş ve insülin direncinin folik aside homosistein yanıtını etkilediği sonucuna varılmıştır [229]. Homosistein düzeyleri üreme sağlığı üzerinde de etkili olup, foliküler sıvıdaki homosistein düzeyi fertilizasyon oranı ile negatif yönde korelasyon göstermiştir [230].

D vitamini yetersizliği PKOS'lu kadınlar arasında yaygındır ve bu durum endokrin ve metabolik anormalliklerde etkili olabilmektedir [231]. Fertil ve PKOS'lu kadınlar üzerinde yürütülen kesitsel bir çalışma, PKOS'lu kadınlarda serum 25(OH)D düzeyinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu ve PKOS'lu kadınlarda risk altındaki D vitamini durumunun daha yüksek HOMA-IR ve olumsuz lipid profili ile bağlantılı olduğunu göstermiştir [232]. Benzer bulgular diğer araştırmacılar tarafından da desteklenmiştir [233, 234]. D vitamini takviyesi metabolik bozukluklar ve insülin direnci ile lipid profilinde iyileşmeye ek olarak azalmış serum androjen seviyesi, iyileştirilmiş menstrual siklus gibi üreme yeteneği üzerinde de yararlı etkiler gösterebilmektedir [235]. Bir meta analiz çalışmasında, D vitamini takviyesinin insülin direncini ve hiperandrojenizmi azalttığı ve ayrıca PKOS'lu hastalarda lipid metabolizmasını bir dereceye kadar iyileştirdiği ileri sürülmüştür [236]. Lerchbaum ve arkadaşlarının [237] 24 hafta süreyle haftada 20.000 IU D vitamini alan grup ve plasebo grubunda yapılan çeşitli analizler, D vitamini alan grupta FSH ve LH/FSH oranı üzerinde anlamlı bir etkinin olduğunu göstermiş ve PKOS'lu kadınlarda D vitamininin üreme işlevi üzerindeki potansiyel olumlu etkilerine vurgu yapılmıştır [237].

K vitamininin PKOS'lu kadınlarda etkinliğine ilişkin ise sınırlı bir literatür vardır. Randomize kontrollü bir çalışmada, 8 hafta süreyle oral $K_2$ vitamini (90 µg Menaquinone-7 verile) verilen kadınlarda trigliserid, serbest androjen indeksi, HOMA-IR ve vücut yağ kütlesinde anlamlı bir düşüş ile birlikte, SHBG düzeyi ve iskelet kas kütlesinde artış gözlenmiştir [238].

Minerallerden ise selenyum, çinko, krom pikolinat ve magnezyum PKOS'ta metabolik, klinik ve endokrin çıktıları ile umut verici bir yaklaşım sunar [239]. Krom; glukoz ve insülin homeostazında temel olan minerallerden biridir ve PKOS'lu kadınlarda krom pikolinat takviyesinin etkinliğinin incelendiği bir meta analiz göstermiştir ki, krom pikolinat takviyesi PKOS'lu kadınlarda BKİ, açlık insülini ve serbest testosteronu düşürmede yararlı etkiler sağlayabilir [240]. Serum magnezyum konsantrasyonları PKOS'lu kadınlarda daha düşük olma eğilimindedir ve bu da PKOS patolojisinde rol oynayabilir [241]. Selenyum ve çinko ise özellikle antioksidan etkileri nedeniyle önem teşkil eder [239]. Sekiz hafta boyunca 200 µg/gün selenyum uygulanan PKOS'lu kadınlarda DHEA, Ferriman-Gallwey skoru, hs-CRP ve MDA seviyeleri anlamlı olarak azalmış, üreme fonksiyonları ve oksidatif stres üzerinde olumlu etkiler gözlenmiştir [242]. Benzer sonuçlar, PKOS'ta çinko takviyesinin yapıldığı Jamilian ve arkadaşlarının [243] çalışmasında da gösterilmiştir. Sekiz hafta boyunca günde 220 mg çinko sülfat (50 mg çinko içerir) alan PKOS'lu kadınlarda alopesi plaseboya kıyasla azalmış, aynı zamanda çinko takviyesi alanlarda Ferriman-Gallwey skoru, plazma MDA düzeylerinde önemli ölçüde düşüş bildirilmiştir [243].

Fiziksel aktivite

Günümüzde dünya çapında toplumları etkisi altına alan metabolik hastalık salgınına bir çözüm olarak egzersizin rolü yadsınamaz [244]. Egzersizin yararlı etkileri PKOS'lu kadınlar için de birkaç sistematik derleme ve meta-analizde özetlenmiştir [245, 246]. Ek olarak, PKOS'un yönetimi için uluslararası kanıta dayalı bir kılavuzda da genel sağlığı, hormonal sonuçları ve yaşam kalitesini iyileştirmek için fiziksel aktivitenin önemine vurgu yapılmaktadır [201]. Bununla birlikte, çalışmaların yeterli sayıda olmaması nedeniyle egzersizin uygun süresi, şekli veya şiddeti ile ilgili bir yönerge konusunda belirsizlik vardır. Bu konuya katkı sağlamak amacıyla kaleme alınmış bir meta analizde yazarlar, egzersizin antropometrik ölçümler veya kardiyo-metabolik sonuçların iyileşmesini gösteren diğer sonuçları desteklemişlerdir. Ayrıca, daha fazla sağlık yararı için 10-12 hafta boyunca en az 20 saatlik (bu süre boyunca haftada 120 dakikaya eşittir) yoğun şiddetli egzersizin gerçekleştirilmesinin ve sürdürülmesinin amaçlandığı rapor edilmiştir. Bu hedefe ulaştıktan sonra kadınlar sürekli olarak bu düzeyde egzersizi sürdürmelidir. Direnç eğitiminin de PKOS'lu kadınlarda bazı yararlı etkilerinin olduğu düşünülmektedir [247]. Aerobik egzersizin PKOS üzerindeki olası etkilerinin incelendiği meta analizlerde ise aerobik

egzersizin HOMA-IR, [246, 247], trigliserid, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde azalma [246] ile birlikte ↑ $VO_{2peak/max}$ [246, 247] sağladığı gösterilmiştir.

### 2.5.2. Medikal tedavi

Polikistik over sendromunda sıklıkla reçete edilen ilaçlar; başta menstrual düzensizlik olmak üzere hirşutizm ve akneye yönelik de tedavi imkanı sağlayan kombine oral kontraseptifler (KOK), menstrual düzensizlik için progestinler, hirşutizm ve akne için antiandrojenler, ovulasyonun indüklenmesi için ise antiöstrojenler ve aromataz inhibitörleridir [198].

Oral kontraseptifler

Oral kontraseptifler iki grup altında incelenmektedir. Bunlar östrojen ve progestini beraber içeren KOK'lar ve sadece progestin içeren, minipill olarak da adlandırılan haplardır [248]. Enovid ismi verilen ilk oral kontraseptif, Mayıs 1960'ta Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Federal Drug Administration (FDA)) tarafından onaylanmış olup progestin olarak 9,85 mg dozunda noretynodrel ve östrojen olarak 150 µg dozunda mestranol içermektedir. Farmakokinetik olarak 50 µg mestranolün, 35 µg Etinil estradiole (EE) biyoeşdeğer olmasından dolayı KOK'taki bu östrojen dozu çok yüksektir [249]. Yıllar içerisinde oral kontraseptiflerin içerdiği östrojen dozu giderek azaltılmış, 2010 yılında 10 µg'a kadar düşük östrojen dozuyla oral kontraseptifler piyasaya sürülmüştür Buna ek olarak, ilaçlardaki östrojen türü de değişerek, önceden kullanılan mestranolün yerini EE'ler almıştır [250].

Hem menstrual düzensizliklerin hem de androjen fazlalığı semptomlarının yönetiminde KOK önemli bir yer tutar [199]. Gebelik düşünmeyen PKOS'lu kadınlarda, oral kontraseptifler akne ve hirşutizm gibi androjen fazlalılığının klinik semptomlarını iyileştirmede birinci basamak tedavidir ve aynı zamanda menstruasyonun düzenlenmesi ve endometriyumun karşılanamayan östrojen etkisinin sonuçlarına karşı korunmasında destek sağlar. İlaç sonrasında menstruasyondaki düzensizlik hemen düzelir; ancak akne ve hirşutizmdeki etkinin görülmesi en az 6 ayı bulabilmektedir [251].

Bütün bunların yanında, KOK'lar PKOS'un farmakolojik tedavisinde önemli bir yer tutsa da, düşük dozları bile metabolik değişikliklere neden olabilir ve kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına yol açabilir [199]. Oral kontraseptiflerin artmış inme riskiyle ilişkili

olduğu belirtilmiş olup, bu riskin kısa dönemde çok daha fazlayken uzun süreli kullanımda kademeli olarak azalabileceği ortaya konmuştur [252]. Oral kontraseptifler aynı zamanda meme kanseri ile de ilişkili olabilmektedir. Endonezya'da yürütülen bir vaka kontrol çalışmasında, oral kontraseptif kullanmayan kişilerle karşılaştırıldığında <6 yıl kullanan hastaların Odds Ratio'su 1,93; ≥6 yıl kullananların ise 2,90 olduğu gösterilmiş; hastalarda oral kontraseptif kullanımının meme kanser riskini artırdığı, aynı zamanda kullanma süresinin uzamasının riski daha fazla artıracağı ifade edilmiştir [253]. Bu bulgular farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarla da desteklenmiştir [254, 255]. Uzun süreli oral kontraseptif kullanımı servikal karsinom riskini artıran bir kofaktör de olabilir. Bu nedenle uzun süreli oral kontraseptif kullanımında kadınların rutin olarak pap smear yaptırması gerekmektedir [256]. Bütün bunlar birlikte ele alındığında, tedaviye yönelik olarak kullanılan KOK'ların, her zaman her bir kadın için riskleri ve yararları dikkatli değerlendirilerek kullanımları büyük önem taşımaktadır [257].

Antiandrojenler

Hirşutizm, akne ve/veya alopesi olarak kendini gösteren aşırı androjen sekresyonu, PKOS'lu kadın ve adölesanlarda en önemli özelliklerden birini oluşturur. Androjen konsantrasyonlarını düşürmek veya etkilerini doku seviyesinde kontrol etmek terapötik stratejide bir önceliktir. Antiandrojenler (örn., antiandrojenik progestinler, spironolakton, flutamid, bikalutamid, finasterid ve dutasterid), androjen reseptörü veya gonadotropinler ve/veya 5α-redüktaz aktivitesinin inhibitörleri için antagonistler olarak hareket edebilir. Antiandrojenler ile tedavi yaşam tarzı değişiklikleri, topikal estetik tedaviler ve/veya diğer farmakolojik tedavilerle birlikte uygulanır. Tedavi, yaşam kalitesini ve sağlık sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlayarak bireyselleştirilmelidir [258].

Antiöstrojenler ve aromatoz inhibitörleri

Yumurtalık uyarımı için sıklıkla kullanılan iki oral ilaç vardır: klomifen sitrat ve letrozol. Klomifen sitrat, öncelikle hipotalamusta östrojen reseptörü için rekabet ederek doğal FSH sekresyonunu uyararak hareket eden seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür. Letrozol ise hipofiz bezine negatif geri bildirimi azaltan ve endojen FSH sekresyonunu artıran bir aromataz inhibitörüdür [259]. Letrozol, androjenin östrojene dönüşümünü engelleyerek ve yumurtalıktaki androjen düzeylerini artırarak aromataz enzimini inhibe eder. Klomifen

sitrattan farklı olarak bu ilacın östrojen reseptörleri üzerinde etkisi yoktur [260]. Başlangıçta menopoz sonrası kadınlarda meme kanserinin tedavisi için kullanılan aromatoz inhibitörleri [261], daha sonrasında klomifen sitrata yetersiz yanıt veren anovulatuar kadınlarda ovulasyonu indüklemek için kullanılacak ilaçlar olarak önerilmiştir [262].

## 2.6. Fermente Bir Süt Ürünü: Kefir - Tanımı ve Tarihçesi

Kefir, Türkçe'de zevk anlamına gelen "keyif" ve süt veya köpük anlamına gelen "kopur" kelimelerinden türemiştir [263]. Türk Gıda Kodeksi Fermente Süt Ürünleri Tebliği'nin 30 Kasım 2022'de güncellenen son versiyonunda kefir; "Fermentasyonda, kefir danesine özgü karakteristik mikroorganizmalar olan *Lactobacillus kefiri*, *Lactobacillus kefiranofaciens*, *Lactobacillus kefirgranum*'dan en az ikisini, laktozu fermente eden mayalardan *Kluyveromyces marxianus* ve etmeyen mayalardan *Saccharomyces spp.*'yi zorunlu olarak içeren bunun yanında *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Acetobacter* ve benzeri bakteri cinslerine ait türler ile farklı maya türlerini de bulundurabilen kefir danelerinin veya starter kültürlerin kullanıldığı fermente süt ürünü" olarak tanımlanmıştır [264]. Kaliteli bir kefir, köpüklü ve dökülebilir bir kıvama sahiptir [265].

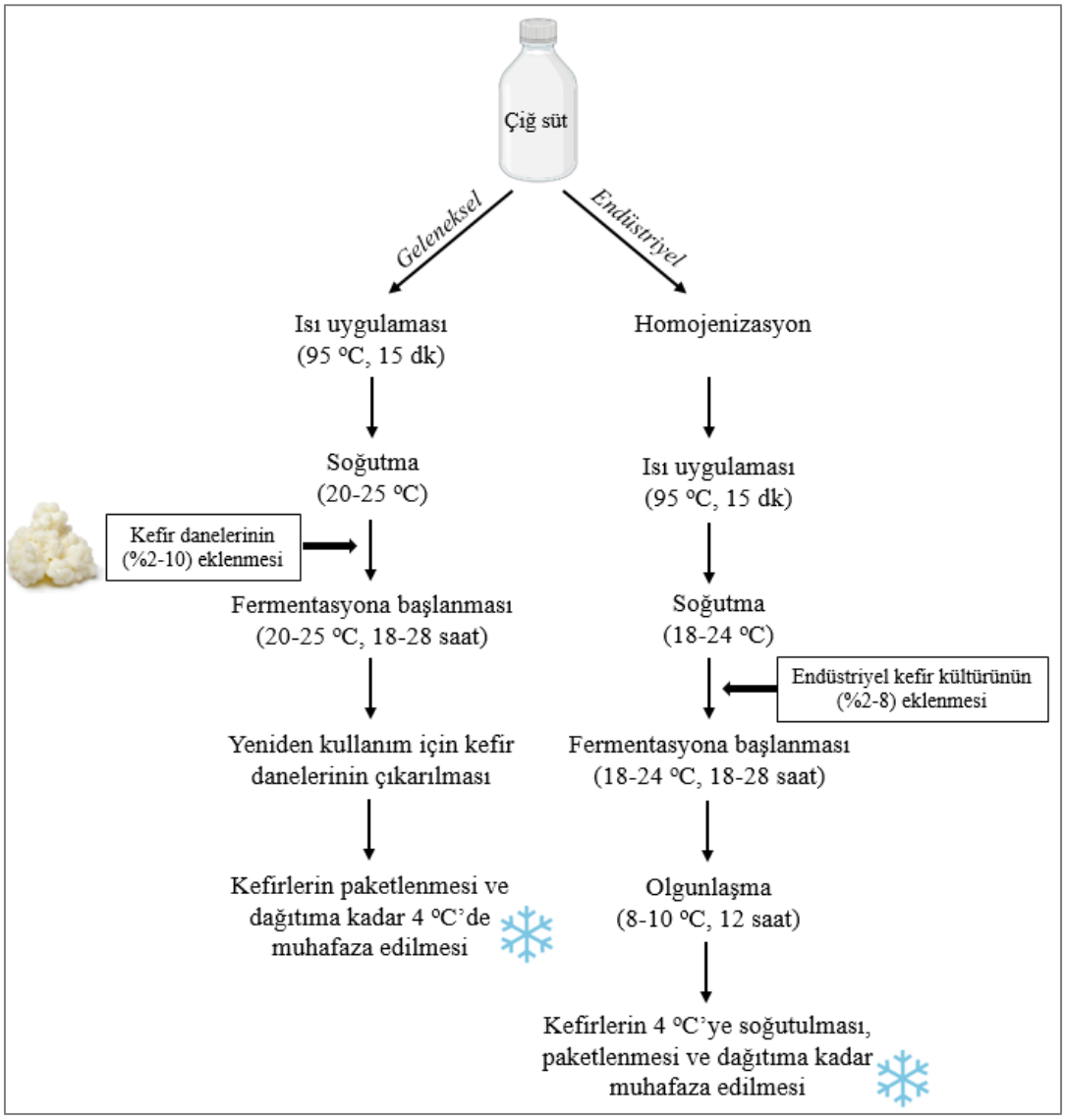
Kafkasya bölgesindeki iki kabile olan Osetler ve Karbadinliler ilk kefir üreticileri olarak anılmaktadır [266]. Bir kafkas çobanının, sütü deri keselerde aktarırken sütün mayalanarak köpürmesi ve iştah açıcı bir içeceğe dönüştüğünü görmesi üzerine kefiri keşfettiği söylenmektedir. Böylece kefir taneleri deri keselerde süte katılıp kapı eşiklerine asılarak, ardından da kapı eşiğinden geçerken torbaya vurunca içleri karıştırılarak kefir yapımına başlanmıştır [263]. Kefir yapımı 19. yüzyılın ikinci yarısında doğu ve orta Avrupa'ya, oradan da diğer bölgelere yayılmış olup [266], günümüzde ise dünya çapında geniş bir alanda tüketilmektedir [267].

## 2.7. Kefir Üretimi

Kefir üretiminde geleneksel olarak inek sütü kullanılmakla birlikte keçi, koyun, deve, manda ve eşek gibi farklı hayvanların sütleri ve aynı zamanda ceviz sütü, soya sütü, hindistan cevizi sütü, pirinç sütü gibi hayvansal kaynaklı olmayan içecekler de kullanılabilmektedir [268-270].

Kefir üretiminde yaygın olarak kullanılan iki yöntem mevcuttur. Birincisi pastörize süte eklenen doğal kefir danelerinin kullanıldığı geleneksel yöntem, ikincisi ise izole edilmiş kültürlerin pastörize süte eklendiği endüstriyel yöntemdir [271]. Kefir daneleri küçük, düzensiz şekilli, sarımsı beyaz renkli, minyatür karnabahar çiçeklerini andıran sert granülleri ifade eder [265].

Kefir üretim sürecinin bu iki yönteme göre detayları Şekil 2.3'te gösterilmiştir [271, 272].




Şekil 2.3. Kefirin geleneksel ve endüstriyel üretim süreci [271, 272]

## 2.8. Kefirin Besin Ögesi Bileşimi

Kefirin bileşimi, büyük ölçüde fermente edilen sütün türüne bağlıdır. Bununla birlikte, fermantasyon sırasında da besin ögeleri ve diğer bileşenlerde değişiklik meydana gelebilmektedir [273].

Kefir; proteinler, lipitler, amino asitler ve vitaminler dahil olmak üzere sayısız makro ve mikro besin ögesi içerir [274]. Kefir fermantasyonu sırasında oluşan laktik asit, asetik asit, pirüvik asit, hippurik asit, propiyonik asit, bütirik asit, diasetil ve asetaldehit, kefirin tat ve aromasına katkı sağlamaktadır [275]. Peptitler de süt fermantasyonu sırasında süt proteinlerinin kefir danelerindeki mikroorganizmalar tarafından parçalanması yoluyla üretilen benzersiz ve önemli bir bileşik sınıfı olarak kabul edilir ve fermente süt ürünlerinin sağlık yararlarının çoğunu oluşturur [274, 276]. Ek olarak lösin, izolösin, valin, triptofan, metiyonin, alanin, fenilalanin, serin, treonin ve lizini içeren esansiyel ve esansiyel olmayan aminoasitler kefirin besin ögesi bileşimine katkıda bulunur [274]. Kefir danelerindeki ana polisakkarit ise, yaklaşık olarak eşit miktarda glikoz ve galaktoz içeren ve esas olarak *Lactobacillus kefiranofaciens* tarafından üretilen bir heteropolisakkarit olan kefirandır [277, 278]. Aynı zamanda, kefirde fermantasyon sonucunda laktoz içeriği azalırken β-galaktosidaz içeriği artar. Bundan dolayı, kefir sütteki baskın şeker olan laktozu önemli ölçüde sindiremeyen laktoz intoleransı olan kişiler için iyi bir seçenek olabilmektedir [272].

Kefir mikro besin ögeleri açısından da zengin bir içecek olup; kalsiyum, fosfor, magnezyum, sodyum, bakır, demir, çinko, $B_1$ vitamini, $B_2$ vitamini, $B_5$ vitamini, A vitamini, C vitamini, K vitamini, karoten ve folik asit kaynağıdır [274]. Bu çalışmada kullanılan kefirin enerji ve besin ögesi içerikleri Çizelge 2.2'de sunulmuştur.

Çizelge 2.2. Kefirin enerji ve besin ögesi değerleri

| **Enerji ve besin ögeleri** | **100 ml** |
|---|---|
| Enerji | 59,1 kkal |
| Yağ | 3,1 g |
| Karbonhidrat | 4,8 g |
| Protein | 3,0 g |
| Kalsiyum | 120 mg |

## 2.9. Kefirin Mikrobiyolojik Bileşimi

Kefir laktik asit bakterileri, mayalar ve bazen asetik asit bakterilerinin kompleks bir karışımı niteliğindedir. İçerdiği pek çok bakteri ve maya türünün simbiyotik aktivitesi kefire lezzetini vermektedir. *Lactobacillus* türleri, kefirde yer alan başlıca bakteri grubunu temsil etse de, mayalar ve asetik asit bakterileri kefirin kendine özgü lezzetine katkıda bulunur [275].

Geleneksel ve endüstriyel kefirler mikrobiyolojik açıdan önemli farklılıklar göstermektedir [275, 279]. Kefir danesinden üretilen kefirdeki mikroorganizma sayı ve çeşitliliği, ondan izole edilen mikroorganizmalar kullanılarak üretilen kefirden daha fazladır [275]. Demir [280]'in yaptığı çalışma sonucunda geleneksel kefirdeki toplam probiyotik mikroorganizma içeriğinin 6.70E+09 CFU/gmL, endüstriyel kefirdekinin ise 1.30E+09 CFU/gmL olduğu belirlenmiştir [280]. Başka bir çalışmada ise geleneksel kefirlerde baskın bakteri türü *Lactobacillus kefiranofaciens* iken, bunun endüstriyel kefirlerde olmadığı ve endüstriyel kefirlerde *Lactococcus lactis*'in baskın olduğu gösterilmiştir [279]. Endüstriyel kefirlerdeki laktoz ve galaktoz konsantrasyonları da geleneksel kefirlere göre oldukça yüksektir ve bu durum belirli intoleransı olan kişiler için sağlık özellikleri açısından önemlidir [279].

Kefir daneleri ve kefirlerde mikrobiyal topluluklar zaman içerisinde değişebilir [281]. Farklı bölgelerden alınan kefir örneklerinin de mikroflora popülasyonları farklılık göstermektedir. Bugüne kadar yapılan çok çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre kefirde bulunan bazı bakteri ve maya türleri Çizelge 2.3'te gösterilmiştir [282-293].

Çizelge 2.3. Kefirin mikrobiyal içeriği

| **BAKTERİ** | |
|---|---|
| **Firmicutes (Filum)** | |
| **Lactobacillaceae (Aile)** | |
| ***Lactobacillus* (Cins)** | |
| ***Türler:*** | |
| *Lactobacillus kefir* | [291, 293] |
| *Lactobacillus kefiri* | [283-292] |
| *Lactobacillus parakefir* | [291, 293] |
| *Lactobacillus parakefiri* | [285, 288, 290, 292] |
| *Lactobacillus plantarum* | [291-293] |
| *Lactobacillus kefiranofaciens* | [283-293] |
| *Lactobacillus lactis* | [283, 284] |
| *Lactobacillus lactis subsp. lactis* | [293] |
| *Lactobacillus lactis subsp. lactis biovar diacetylactis* | [293] |
| *Lactobacillus helveticus* | [288, 291, 292] |
| *Lactobacillus paracasei* | [285, 291] |
| *Lactobacillus satsumensis* | [283, 291] |
| *Lactobacillus acidophilus* | [284, 288, 292] |
| *Lactobacillus sunkii* | [289, 292] |
| *Lactobacillus johnsonii* | [292] |
| *Lactobacillus crispatus* | [292] |
| *Lactobacillus otakiensis* | [289, 292] |
| *Lactobacillus kalixensis* | [292] |
| *Lactobacillus rapi* | [292] |
| *Lactobacillus diolivorans* | [284, 292] |
| *Lactobacillus buchneri* | [289, 292] |
| *Lactobacillus parafarraginis* | [292] |
| *Lactobacillus parabuchneri* | [288, 292] |
| *Lactobacillus brevis* | [292] |
| *Lactobacillus casei* | [283, 284] |
| *Lactobacillus mali* | [283] |
| *Lactobacillus kefirganum* | [288, 290] |
| ***Leuconostoc* (Cins)** | |
| ***Türler:*** | |
| *Leuconostoc mesenteroides* | [283, 284, 286] |
| **Streptomycetaceae (Aile)** | |
| ***Lactococcus* (Cins)** | |
| ***Türler:*** | |
| *Lactococcus lactis* | [284, 286, 289] |

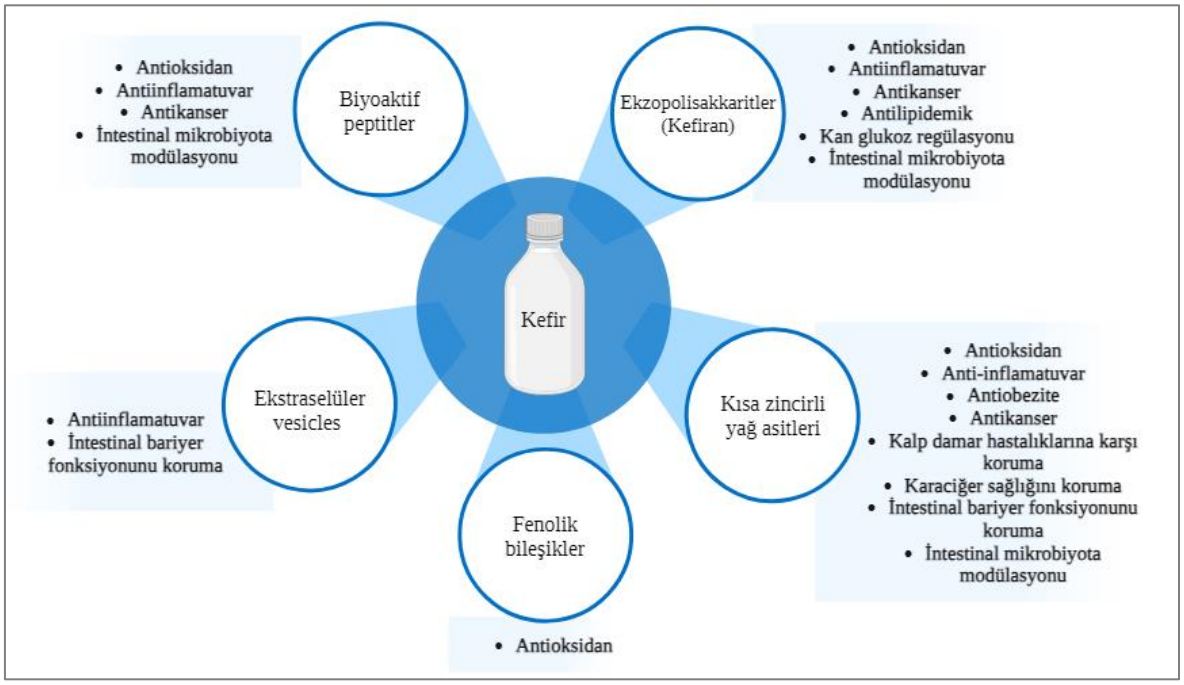
Çizelge 2.3. (devam) Kefirin mikrobiyal içeriği

| | |
|---|---|
| **BAKTERİ** | |
| **Streptococcaceae (Aile)** | |
| ***Streptococcus* (Cins)** | |
| ***Türler:*** | |
| *Streptococcus thermophilus* | [284, 289] |
| **Actinobacteria (Filum)** | |
| **Bifidobacteriaceae (Aile)** | |
| ***Bifidobacterium* (Cins)** | |
| ***Türler:*** | |
| *Bifidobacterium breve* | [288] |
| *Bifidobacterium choerinum,* | [288] |
| *Bifidobacterium longum* | [288] |
| *Bifidobacterium pseudolongum* | [288] |
| **Proteobacteria (Filum)** | |
| **Acteobacteraceae (Aile)** | |
| ***Acetobacter* (Cins)** | |
| ***Türler:*** | |
| *Acetobacter orientalis* | [286, 289] |
| *Acetobacter lovaniensis* | [286, 289] |
| *Acetobacter fabarum* | [289] |
| **MAYA** | |
| *Kazachstania unispora* | [289] |
| *Kazachstania servazzii* | [289] |
| *Kazachstania solicola* | [289] |
| *Kazachstania aerobia* | [289] |
| *Kazachstania exigua* | [290] |
| *Saccharomyces cerevisiae* | [282, 289, 290] |
| *Saccharomyces cariocanus* | [289] |
| *Saccharomyces unisporus* | [282] |
| *Kluyveromyces marxianus* | [282, 290] |
| *Issatchenkia occidentalis* | [282] |
| *Dekkera anomala* | [289] |

## 2.10. Kefirin Sağlık Üzerine Etkileri

Kefir, içerdiği mikroorganizmalar ve bu mikroorganizmaların ürettiği bileşikler sayesinde sağlığa faydalı etki sağlar [294, 295] ve fonksiyonel özelliklere sahip laktik asit bakterilerinin (LAB) bir kaynağıdır [296]. Aralarında en iyi bilinenlerin *Lactobacillus*,

*Lactococcus, Enterococcus, Streptococcus, Leuconostoc* ve *Pediococcus*'un olduğu çok sayıda bakteri cinsini içeren bir bakteri grubu olan LAB [297]; fermente süt, et, meyve ve sebze gibi besinlerde bulunur [298]. Laktik asit bakterilerinin intestinal disbiyozisin modülasyonu, kan şekeri ve yağlarının düzenlenmesi gibi pek çok genel sağlık yararları mevcuttur. Bu faydalardan sorumlu olan kesin etki mekanizmaları net olarak açıklanamamış olup, daha fazla in vivo, in vitro ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır [299]. Fermantasyon sürecinden kaynaklanan temel ürünler ise laktik asit, karbondioksit ve etanol olup, kefirin fermantasyonu sırasında aynı zamanda biyoaktif peptitler, ekzopolisakkaritler (kefiran gibi), bakteriyosinler, hidrojen peroksit gibi diğer bazı bileşikler de üretilir. Kefirin düzenli olarak tüketimi pek çok alanda terapötik etkilere sahip olabilir [294, 295]. Kefirin sağlık üzerindeki potansiyel etkilerine temel olarak katkı veren bileşenleri Şekil 2.4' te sunulmuştur.




Şekil 2.4. Kefirin sağlık yararları üzerinde etkili olan temel bileşenleri

### 2.10.1. Kefirin oksidatif stres üzerine etkisi

Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki hassas biyokimyasal denge oksidanlar lehine bozulduğunda, reaktif türlerin proteinler, karbonhidratlar, lipidler ve DNA gibi biyomakromoleküllerde oksidatif hasara neden olabileceği "oksidatif stres" koşulları ortaya çıkar. Bu oksidatif hasar genellikle kanser, yaşlanma ve nörodejeneratif bozukluklarla ilişkilidir. Antioksidanlar ise reaktif türlerin yakalanarak hasarın geciktirilmesi veya

önlenmesinde etkilidir. Bazı antioksidanlar vücutta doğal olarak sentezlenebilirken, bazıları beslenme yoluyla alınırlar [300].

Antioksidan aktiviteye sahip olan kefir, insanlarda yararlı doğal antioksidan takviyesi için potansiyel bir aday olarak düşünülebilir [301]. Kefir ayrıca IL-1β, TNF-α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesini inhibe ederek antiinflamatuvar aktivite sergiler [302]. Spontan hipertansif ratlar, kefir takviyesinin etkisinin değerlendirilmesi amacıyla 3 gruba ayrılmış (1 mL salin solüsyonu/gün alan negatif kontrol (metabolik sendromu olmayanlar), 1 mL salin solüsyonu/gün alan pozitif kontrol ve 1 ml kefir/gün alan kefir grubu (metabolik sendromu olanlar)) ve 10 hafta boyunca ad libitum standart yem ve su ile hayvanlar takip edilmiştir. Kefir grubunda pozitif kontrol ile karşılaştırıldığında proinflamatuvar sitokin olan IL-1β'de azalma, antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'da ise artış gözlenmiştir. Kefir grubunda ayrıca MDA ve hidroperoksitler gibi oksidasyon ürünlerinde de azalma kaydedilmiştir [303]. Hiperglisemik wistar ratlarında da sade kefir takviyesi, proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve IL-1'de istatistiksel olarak anlamlı, TNF-α'da ise anlamlı olmayan düşüş sağlamış, antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'da ise artışa neden olmuştur [304].

Kefirin antioksidan aktivitesi ile ilişkilendirilen biyoaktif bileşikler; kefiranın da dahil olduğu ekzopolisakkaritler (EPS), biyoaktif peptitler ve fenolik bileşikler olarak tanımlanmıştır [294]. Süt fermantasyonu sırasında, Tibet kefir tanelerinden izole edilen EPS, in vitro olarak değerlendirilmiş ve antioksidan aktivite gösterdiği, aynı zamanda konsantrasyona bağlı olarak proteini oksidatif hasardan koruduğu belirlenmiştir [305]. Kefiranın astım fare modelinde intragastrik uygulanması ile birlikte terapötik kullanılabilirliğini değerlendiren araştırmacılar, IL-4 ve IL-5 seviyelerinde belirgin bir düşüş ile birlikte, kefiranın akciğer dokusu iltihabının tedavisi için yararlı olabileceği sonucuna varmışlardır [306]. Çeşitli flavonoid ve fenolik asit açısından da zengin olan kefirdeki bu biyoaktif bileşikler antioksidan aktiviteye katkıda bulunmaktadır [307, 308]. Ayrıca, kefirden elde edilen [309] ve antiinflamatuvar rolü olan ekstraselüler vesiclesın (EV) da [310] inflamatuvar sitokin üretimini inhibe ederek bağırsak hücrelerinde TNF-α kaynaklı inflamasyonu hafifletebileceği ifade edilmektedir [309].

### 2.10.2. Kefirin antikarsinojenik etkisi

Kefir, farklı hücresel ve moleküler yollarla antikanser etki gösteren en iyi terapötik doğal bileşenlerden biridir [311]. Süt kefirinin olası antikanser etkisi sistemik olarak kabul edilebilir. Bunun sebebi, düzenli kefir tüketimi hem gastroinstestinal sistemi hem de akciğer gibi diğer organları etkileyerek kanseri önleme potansiyeline sahiptir. Bu yararlı etki, kefir mikrobiyotası tarafından üretilen biyoaktif bileşiklerin tüketimindeki artış ile ilişkili olarak bağırsak mikrobiyotası ve bağışıklık sisteminin iyileştirilmesinin bir sonucu olabilir [295]. Kefirde bulunan peptitler, polisakkaritler ve sfingolipit gibi biyoaktif bileşenler, kanserin önlenmesini sağlayabilir. Bunlar aynı zamanda belirli enzimleri engelleyerek tümör büyümesini baskılar ve psokarsinojenlerin kanserojene dönüşümünü ortadan kaldırabilir [312, 313]. Ek olarak, EPS de tümör hücresi apoptozunu teşvik eder ve antimutajenik, antioksidan, antianjiyogenez ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir [314].

Kefirin antikarsinojenik etkisini gösteren mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir:

- Kefir tüketimi, TGF- α, TGF-β ve B-cell lymphoma 2 (Bcl2) sekresyonunu azaltırken Bax sekresyonunu artırarak apoptozu indükler. Düşük TGF-α ve TGF-β salgılanması, kanserli hücrelerde anti-proliferatif etkiyi indükler.
- Kefirdeki aktif peptitler ROS aracılı apoptozu indükler ve DNA bölünmesi için Ca-/Mg-bağımlı endonükleazları aktive eder.
- Kefirdeki sfingomiyelinler, anti-proliferatif bir sitokin olan interferon-β'nın salgılanmasını arttırır [311].

Kefir tüketiminin kolorektal kanser [315, 316], meme kanseri [317], mide kanseri [318] ve yumuşak doku kanseri [319] gibi farklı kanser türlerindeki olumlu etkileri çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur.

### 2.10.3. Kefirin plazma glukoz kontrolüne etkisi

İnsülin sekresyonu, etkisi veya her ikisindeki yetersizliklerden kaynaklanan yüksek kan glukoz konsantrasyonu veya hiperglisemi durumu, hastaları uzun vadeli makro ve mikrovasküler komplikasyonlar açısından yüksek risk altına sokmaktadır [320]. Diyabet insidansı ve prevalansındaki artış eğilimi endişe vericidir ve tıbbi maliyetler ve mevcut sağlık sistemi üzerinde büyük bir yük oluşturmaktadır. Bu nedenle yaşam tarzı değişikliği

ile birlikte riskin azaltılması önem teşkil etmektedir [320]. Kefirin güvenli ve düşük maliyetli olması nedeniyle potansiyel sağlık faydalarından yararlanmaya yönelik küresel olarak artan bir ilgi vardır [17] ve antidiyabetik etkilerini gösteren kanıtlar da giderek artmaktadır [321-323].

Kefirin hipoglisemik etkisi için birkaç olası mekanizma ifade edilmiştir. Bunlardan biri *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi probiyotiklerin bağırsak bakterilerini etkileyerek insülinotropik polipeptitler ve glukagon benzeri peptit-1 üretmesi ve böylece kaslar tarafından glukoz alımının indüklenmesi veya karaciğerin glikojen üretimini uyarmasıdır [322, 323].

Yakın zamanda yapılmış bir meta analizde de, kefir tüketiminin glisemik kontrol üzerinde faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir. Kefirin insülin seviyesi ve açlık kan şekerini azaltabildiği, serum hemoglobin A1c (HbA1c) seviyelerin üzerinde ise etkisinin olmadığı ifade edilmiştir [324]. Hadisaputro ve arkadaşları [304], 30 gün boyunca streptozotosin ile indüklenen erkek hiperglisemik Wistar ratlarında sade kefir takviyesinin etkilerini incelemişler ve sonuçta kefir tüketiminin, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında plazma glukozunu düşürebildiğini ortaya koymuşlardır [304]. Genetik olarak diyabetik olan farelerin 30 gün boyunca kefiranla beslenmesi sonrasında yapılan analizler, deney sırasında kontrol grubundakilerin kan glukoz konsantrasyonlarının sürekli arttığını, kefiranla beslenen gruplardakilerin ise kan glukozu düzeylerinin düşme eğiliminde olduğunu göstermiştir [321]. İnsanlarda da kefirin yararlı rolünün ortaya konduğu bir çalışmada, yaşları 35-65 arasında değişen 60 diyabetik hasta probiyotik fermente süt (*Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus* ve Bifidobacteria içeren kefir 600 mL/gün) veya konvansiyonel fermente süt (600 mL/gün) tüketecek şekilde iki farklı gruba ayrılmış ve 8 hafta boyunca takip edilmişlerdir. Müdahaleden sonra görülmüştür ki, kefir tüketen grupta başlangıç değerine ve kontrol grubuna kıyasla HbA1c anlamlı bir azalma göstermiştir [323].

### 2.10.4. Kefirin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisi

Önemli bir LAB kaynağı olan kefirdeki [325] bu LAB'ların hipokolesterolemik etkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [326-329]. Laktik asit bakterilerinin kolesterol üzerindeki bu etkisi çeşitli mekanizmalar yolu ile olabilir. *Lactobacillus*; Niemann–Pick C1-like 1 (NPC1L1), cholesterol 7α-hydroxylase (CYP7A1) ve ATP Bağlayan Kaset (ATP-Binding

Cassette (ABC)) içerisinde yer alan ABCG5 gibi kolesterol sentezi, metabolizması ve emiliminde yer alan genlerin ekspresyonunu düzenleyerek kolesterolün düşürülmesinde etkili olabilir. Örneğin *Lactobacillus*, nükleer reseptör PPARα aracılığıyla bağırsak epitel hücrelerinde safra tuzu misellerinin emilimini kontrol eden NPC1L1'in mesajcı RNA (mRNA) ekspresyonunu inhibe edebilir. Benzer şekilde, serbest kolesterolün bağırsak lümenine girişi ve dışkıyla atımını sağlayan ATP-binding cassette transporter family members G5 and G8 (ABCG5/G8) de *Lactobacillus* tarafından düzenlenebilmektedir. Ek olarak, kolesterolün safra asitlerine parçalanmasında etkili olan CYP7A1, *Lactobacillus* tarafından düzenlenebilir ve bu genin upregülasyonu kolesterol dönüşümüne katkıda bulunur. Özetle, *Lactobacillus*, kolesterol metabolizmasını düzenlemek için ilgili genlerin ekspresyonunu kontrol ederek vücuttaki kolesterol içeriğini düzenleyebilir [330].

Aynı zamanda antihipertansif etki de gösteren LAB [331]'ın bu etkisi ACE'nin inhibisyonu yoluyla oluyor gibi görünmektedir [332]. Farklı LAB suşlarındaki fermentatların ACE inhibisyonu üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir in vivo çalışmada, test suşlarının değişen miktarlarda inhibitör madde ürettiği belirlenmiştir. Yazarlar, spektrofotometrik analizlere dayanarak, peptit oluşumu ile ACE inhibisyonu arasında önemli bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Aktif fermentatların in vivo olarak ACE aktivitesi üzerindeki etkisi normotansif ratlarda gösterilmiştir. Ratların *Lactobacillus helveticus* suşu kullanılarak fermente edilmiş sütlerle önceden beslenilmesi anjiyotensin I'in baskılayıcı etkilerini azaltırken, fermente sütlerden biri, normotansif farelerde bradikinine yüksek bir yanıt ortaya çıkarmıştır. Böylece *Lactobacillus helveticus* suşlarının in vivo olarak ACE inhibe edici maddeleri sentezlediği sonucuna varılmıştır [333]. ACE, renin-anjiyotensin sistemde anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüştürülmesinde etkilidir ve anjiyotensin II vazokonstriktif etkiye aracılık eder. Bundan dolayı, ACE'nin inhibisyonu ile vazokonstriksiyon azalır ve vazodilatatörün aktif formunun konsantrasyonu artar, bu da kan basıncının düşmesine neden olur [334, 335].

Kalp damar hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde KZYA de etkili olup [336], fermente besinlerde KZYA (asetik asit, bütirik asit, propiyonik asit) miktarı artmaktadır [337]. Örneğin fermente edilmiş havuç suyunda fermente edilmemiş havuç suyuna kıyasla [338], aynı şekilde fermente edilmiş şırada fermente edilmemiş şıraya kıyasla KZYA miktarı daha yüksektir [339]. Oluşan bu KZYA'nin immünoregelasyon, antiinflamasyon, antiobezite,

antikanser, karaciğer ve kalp sağlığının korunması gibi pek çok sağlık yararı mevcuttur [340].

Kısa zincirli yağ asitleri, safra asitlerinin fekal alımını artırarak ve kolesterolün kandan hepatik alımını teşvik ederek hipololesterolemik etki yaparlar [341]. Aynı zamanda, hepatik asetil-CoA karboksilaz-1 (Acc1) ekspresyonunu baskılayan KZYA, erkek ratlarda de novo lipogenezin baskılanmasına aracılık etmiştir [342]. Kan lipitlerine ek olarak kan basıncında da azalma sağlayarak kalp damar hastalıklarına karşı koruyucu etki gösteren KZYA, iskemi ve reperfüzyon hasarını azaltıcı etkidedir [340]. Kaye ve arkadaşları [343] tarafından in vivo olarak yürütülen bir çalışmada farelerden, KZYA içeren diyetle beslenenlerde KZYA kan basıncını düşürerek antihipertansif etki göstermiştir [343].

### 2.10.5. Kefirin intestinal mikrobiyota modülasyonuna etkisi

Kefirin düzenli tüketimi, konakçının bağırsak mikrobiyotası bileşimini ve bağışıklık sistemini olumlu yönde modüle edebilir [295]. Kefirin intestinal mikrobiyota üzerindeki etkileri in vivo çalışmalarda rapor edilmiştir [344, 345]. Kim ve arkadaşları [344] patojen free dişi BALB/c farelerini 0,2 mL kefir verilen kefir grubu ve 0,2 mL %0,9 salin verilen negatif kontrol grubu olarak ikiye ayırmışlar ve 3 hafta süresince günde iki defa besleme yapmış; ardından da herhangi bir tedavinin uygulanmadığı 1 haftalık arınma periyodu uygulamışlardır. Kefir uygulama süresinin sonunda, kefir grubunda kontrole göre Firmicutes, Proteobacteria ve Enterobacteriaceae sayılarında önemli azalma, Bacteroidetes, *Lactobacillus* ve *Lactococcus* ve toplam maya sayılarında ise önemli artış gözlenmiş ve kefir tüketimi, kontrollere kıyasla Firmicutes/Bacteroidetes oranında önemli ölçüde azalma sağlamıştır [344]. Sağlıklı yetişkin köpeklerde yürütülen bir çalışmada ise köpeklere 2 hafta süreyle oral olarak 9,32 ± 0,23 log kob/mL laktik asit bakterisi ve 7,12 ± 0,36 log kob/mL maya içeren kefirler günlük olarak hazırlanarak günde 200 mL olacak şekilde verilmiştir. Fusobacteria filumunun nispi bolluğunun kefir tüketiminden sonra önemli ölçüde azaldığı, ayrıca Prevotellaceae, Selenomonadaceae ve Sutterellaceae ailelerinin nispi bolluğunda önemli ölçüde artış ve Clostridiaceae, Fusobacteriaceae ve Ruminococcaceae ailelerinde ise önemli ölçüde azalma gösterilmiştir. Kantitatif PCR testi sonuçları, kefir tüketiminin laktik asit bakteri popülasyonunu ve LAB:Enterobacteriaceae oranını önemli ölçüde artırırken, Firmicutes:Bacteroidetes oranını önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur [345].

Mikrobiyota modülasyonunda kefirin etkinliği, insanlar üzerinde de test edilmiştir [346, 347]. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylere 4 hafta gece ve gündüz 400 mL/kefir verilmiş, sonuçta fekal numunelerdeki *Lactobacillus* bakteri yükü, ilk ve son ölçümler arasında anlamlı olarak farklı bulunmuş, ek olarak CRP'de ve eritrosit sedimentasyon hızında azalma gözlenmiştir [346]. Metabolik sendromlu hastalarda randomize kontrollü yapılan bir çalışmada ise 12 hafta boyunca 180 mL/gün kefir verilen grupta Actinobacteria'nın nispi bolluğunda önemli bir artış görülmüş, aynı zamanda açlık insülini, HOMA-IR, TNF-α ve kan basıncında anlamlı düşüşle birlikte metabolik iyileşme saptanmıştır [347].

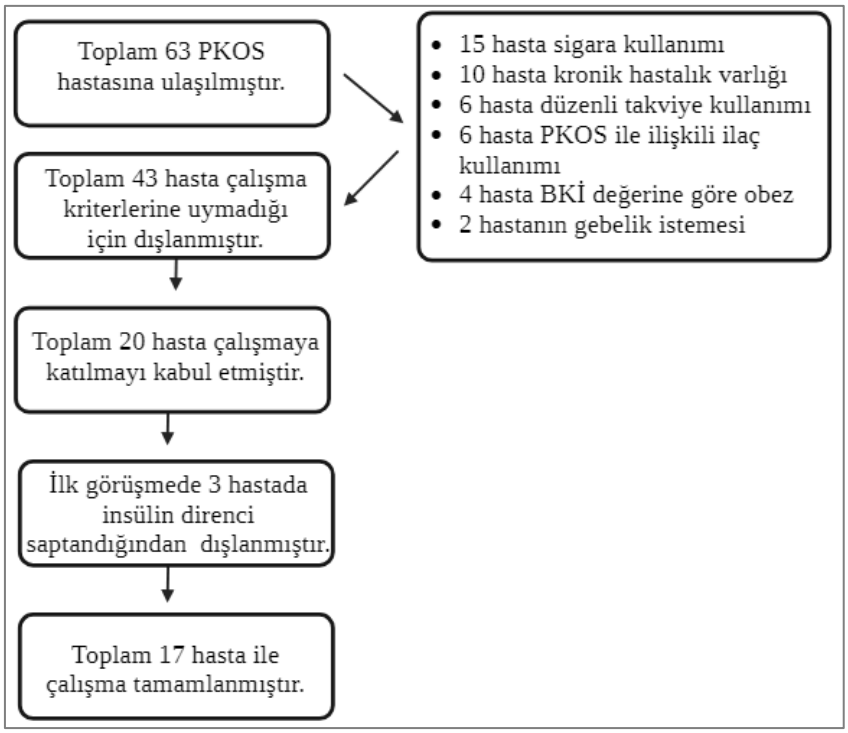
# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, Ekim 2022 – Mart 2023 tarihleri arasında yürütülmüş bir müdahale çalışmasıdır. Çalışmaya yaşları 18-40 yıl arasında olan 17 PKOS'lu kadın dâhil edilmiştir. Örneklem sayısı, G*Power 3.0.10 programı kullanılarak yapılan güç analizi sonucunda; %80 güç ve %5 hata payı ile hesaplanmıştır.

Çalışmaya, yaşları 18-40 yıl ve BKİ değerleri ≥18,5 - ≤29,99 kg/m$^2$ arasında olan PKOS tanısı almış kadınlar dahil edilmiştir. Çalışma kapsamında, haftada ≥3 defa kefir tüketimi olmak, gebe ve emzikli olmak, diyabet ve diğer endokrin hastalığı olmak, lipit düşürücü ilaç kullanmak, kan basıncı düzenleyici ilaç kullanmak, son 1 ay içinde antibiyotik kullanmış olmak, son 1 ay içinde PKOS tedavisi ile ilişkili ilaç kullanmış olmak, son 1 ay içinde probiyotik, vitamin veya mineral takviyesi almış olmak ve sigara veya alkol kullanmak ise dışlama kriterleri olarak belirlenmiştir. Bu kriterler doğrultusunda çalışmadan dışlanan hastaların şematik gösterimi Şekil 3.1'de sunulmuştur. Kriterlere uygun olan bireyler çalışmanın içeriği konusunda detaylı bir şekilde bilgilendirilmiş ve araştırmaya katılmayı kabul edenlere gönüllü onam formu imzalatılmıştır (EK-1).

Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 21.02.2022 tarih ve 156 karar numaralı 'Etik Kurul Onayı' (EK-2) ve Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumun'dan E-66175679-514.11.01-731496 sayılı izinler alınmıştır (EK-3). Çalışmanın bütçesi Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından desteklenmiştir (Proje Kodu: TDK-2022-7864).

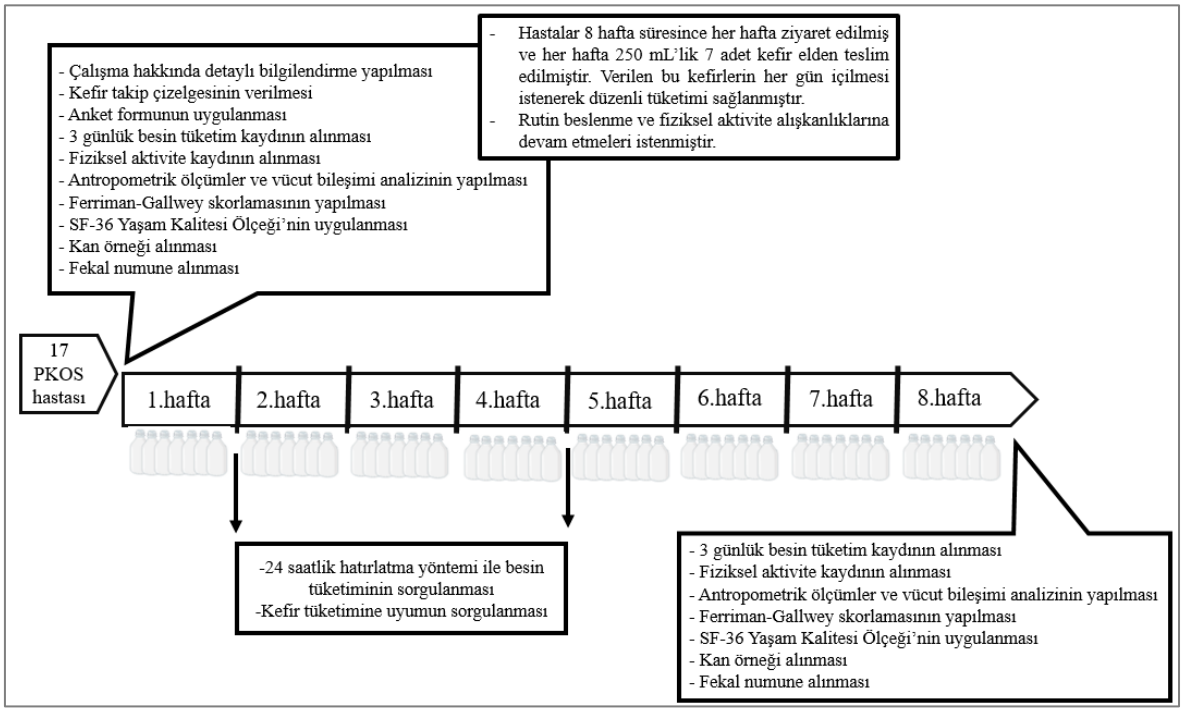



Şekil 3.1. Çalışmanın içleme ve dışlama kriterlerine bağlı olarak çalışmaya dahil edilen ve dışlanan hastaların şematik gösterimi

### 3.2. Çalışmanın Genel Planı

Bu çalışmada bireyler 8 haftalık takip sürecinde her gün 250 mL kefir tüketmişler, çalışma süresince katılımcıların rutin beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarına devam etmeleri istenmiştir. Kefirin katılımcılara ulaştırılmasını araştırmacı sağlamış olup, kefirler her hafta 7 şişe (250 mL'lik) olacak şekilde araştırmacı tarafından bireylere (yaşadıkları yere - ev vb.) soğuk zincir bozulmadan elden teslim edilmiştir. Kefir tüketiminin düzenli olarak takibi için katılımcılara hazırlanmış olan takip çizelgesi de verilmiştir (EK-4). Çalışma süresince katılımcılarla toplam 4 değerlendirme görüşmesi yapılmıştır (çalışmanın başlangıcında, 1.hafta, 4.hafta ve 8.haftada). Bu görüşmelerden ilkinde, katılımcılara araştırmacı tarafından hazırlanmış olan tanımlayıcı bir anket formu uygulanmış, fiziksel aktivite kaydı alınmış, antropometrik ölçümleri ile vücut bileşiminin değerlendirmesi yapılmış, 3 günlük besin tüketim kaydı alınmış, Ferriman-Gallwey skorlaması yapılmış, Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Form-36 (SF-36) uygulanmış, fekal numune toplanmış ve biyokimyasal parametreler için kan örnekleri alınmıştır. Çalışmanın 1. ve 4. haftalarında bireylerin 24 saatlik hatırlatma yöntemi ile besin tüketimleri sorgulanmıştır. Çalışmanın bitiminde yapılan son görüşmede ise ilk görüşmede yapılanlar (genel özellikler ve sağlık özelliklerinin sorgulandığı anket

formu dışında, ilk görüşmede yapılan her şey) tekrarlanmıştır. Çalışma süresinin aşamalarının haftalık planı Şekil 3.2'de özetlenmiştir.




Şekil 3.2. Çalışma süreci aşamaları haftalık planı

### 3.3. Verilerin Toplanması

Bu çalışmada katılımcılara ait bilgiler için anket formu kullanılmıştır (EK-5). Anket formu; katılımcılara ait genel ve sağlık bilgileri, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite durumu, Ferriman-Gallwey skorlaması, SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği ve besin tüketim kayıt formu başlıklarını içermektedir. Bunlara ek olarak, katılımcıların antropometrik ölçümleri ve vücut bileşimleri değerlendirilmiş, biyokimyasal değerlendirilmeleri için kan; mikrobiyota analizleri için ise gaita örnekleri alınmıştır.

#### 3.3.1. Genel özellikler ve sağlık bilgileri

Bireylerin genel özellikleri ve sağlık bilgileri, araştırmacı tarafından hazırlanmış olan anket formu aracılığıyla toplanmıştır. Bu kapsamda bireylerin yaş, medeni durum, eğitim düzeyi ve çalışma durumu gibi genel bilgileri ile birlikte PKOS tanısına ilişkin semptomları, ilk adet yaşı gibi bazı sağlık bilgileri sorgulanmıştır.

### 3.3.2. Beslenme alışkanlıkları

Bireylerin beslenme alışkanlıklarının değerlendirilebilmesi için ana ve ara öğün sayıları, ara öğünlerde tüketilen besin çeşitleri, ana öğün atlama durumu, günlük su tüketim miktarları vb. sorgulanmıştır.

### 3.3.3. Antropometrik ölçümler ve vücut bileşimleri

Vücut ağırlığı

Bireylerin vücut ağırlık ölçümleri, ince kıyafet ve ayakkabısız olacak şekilde [348], Tanita BC 532 marka ağırlık ölçer kullanılarak yapılmıştır. Vücut ağırlığı ölçümleri kg olarak ve 0,1 kg duyarlılıkla kaydedilmiştir.

Boy uzunluğu

Bireylerin boy uzunluğu ölçümleri, kişi dik pozisyonda, topuklar bitişik, omuzlar ve kalça dikey yüzeyle temas edecek şekilde ve baş Frankfort düzlemde iken kişi derin nefes aldığı anda Leicester marka stadiometre kullanılarak gerçekleştirilmiştir [348].

Beden kütle indeksi

Bireylerin BKİ değerleri kg cinsinden vücut ağırlıklarının, m cinsinden boy uzunluğu değerlerinin karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır. Elde edilen BKİ değerlerinin değerlendirilmesi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün BKİ sınıflandırmasına göre yapılmıştır. Buna göre BKİ 18,5-24,99 $kg/m^2$ normal, 25-29,99 $kg/m^2$ fazla kilolu olarak değerlendirilmiştir [349].

Bel çevresi

Birey ayakta iken ekspresyon sonunda en alt kaburga kemiği ile kristailiyak arasındaki orta noktadan geçen çevre, zemine paralel bir şekilde esnemeyen mezür kullanılarak ölçülmüştür [350].

Kalça çevresi

Kalça çevresi, esnemeyen mezür zemine paralel olacak şekilde, kalçanın en geniş kısmından ölçülmüştür [350].

Bel/kalça oranı

Vücut yağ dağılımının ek bir ölçüsü olarak önerilmiş olan bel/kalça oranı, bel çevresinin kalça çevresine bölünmesi ile elde edilmiştir. Bu oranın kadınlarda ≥0,85 cm olması artan risk ile ilişkilendirilmektedir [350].

Bel/boy oranı

Basit bir tarama aracı olan bel/boy oranı bel çevresinin boy uzunluğuna oranı ile hesaplanmakta ve bu değerin ≥ 0,5 olması sağlık riskini ifade etmektedir [351].

Boyun çevresi

Birey dik pozisyonda ve omuzlar rahat bir şekilde iken gırtlak çıkıntısının (adem elması) hemen altından esnemeyen mezür ile ölçülmüştür. Kadınlarda ≥34 cm fazla kiloluluk ve obezite riski ile ilişkili olarak kabul edilmektedir [352].

Vücut bileşimi

Vücut bileşiminin değerlendirilmesinde InBody S10 ölçüm cihazı kullanılmıştır. Ölçümün doğru alınabilmesi için bireylerin ölçümden önce en az 4 saatlik açlık durumunda olmaları, idrara sıkışık olmamaları, ölçüm sırasında tenlerine temas eden herhangi bir metal eşya bulundurmamaları gibi belirli hususlara uyulmasına özen gösterilmiştir. Cihazın ölçüm sonucunda bireylerin total vücut suyu (L), intraselüler sıvı (L), ektraselüler sıvı (L), yağ kütlesi (kg) vücut yağ yüzdesi (%), yağsız vücut kütlesi (kg), iskelet kas kütlesi (kg) ve vücut hücre kütlesi (kg) değerleri elde edilmiş ve kaydedilmiştir.

### 3.3.4. Fiziksel aktivite düzeyleri

Katılımcıların fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenebilmesi için düzenli olarak yaptıkları bir egzersiz varlığı ve türü sorgulanmış, buna ek olarak bir günlük fiziksel aktivite kaydı alınarak fiziksel aktivite düzeyleri (physical activity level (PAL)) hesaplanmıştır. Çalışma süresince fiziksel aktivite alışkanlıklarının korunması istenen katılımcıların aktivite düzeyleri çalışmanın başında ve sonunda olacak şekilde toplam iki defa hesaplanmıştır. Hesaplama yapılırken, yapılan fiziksel aktivitenin türüne göre yapılan aktivitenin aktivite süresi (dk), aktivitenin enerji maliyetleri (Physical activity ratio (PAR)) ile çarpılarak bulunan değerler toplanmış ve ardından 1440 dk'ya bölünmüştür. Sonuçta bulunan PAL değerleri 1,4-1,59 arasında olanlar az aktif (sedanter), 1,6-1,79 arasında olanlar orta aktif, 1,8-1,99 arasında olanlar ise aktif olacak şekilde sınıflandırılmışlardır [213].

### 3.3.5. Yaşam kalitesi ölçeği – SF-36

Katılımcıların yaşam kalitelerinin değerlendirilebilmesi için çalışmanın başında ve 8 haftalık takip sürecinin sonunda olmak üzere toplamda iki defa SF-36 uygulanmıştır. Ölçek ilk olarak Ware ve arkadaşları [353] tarafından geliştirilmiş, Türkçe geçerlik ve güvenirliği ise Koçyiğit ve arkadaşları [354] tarafından yapılmıştır. Yapılan geçerlik güvenirlik çalışmasında ölçeğin iç tutarlılık katsayısı (Cronbach alfa) değeri 0,93 olarak hesaplanmıştır. Ölçek 36 madde ve 8 alt boyuttan oluşmaktadır. Bu boyutlar, fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), ağrı (2 madde), vitalite (enerji) (4 madde), emosyonel rol kısıtlılığı (3 madde), fiziksel rol kısıtlılığı (4 madde), mental sağlık (5 madde), sağlığın genel olarak algılanmasıdır (5 madde). Ölçek yalnızca tek bir toplam puan vermek yerine, her bir alt ölçek için ayrı ayrı toplam puan vermekte ve puanlar 0-100 arasında değişkenlik göstermektedir. Ölçekte yüksek puanlar daha iyi sağlık durumunu ifade ederken, düşük puanlar ise kötü sağlık durumunu yansıtmaktadır [353, 354].

### 3.3.6. Ferriman-Gallwey skorlaması

Hirşutizmin değerlendirilmesinde kullanılan Ferriman-Gallwey skorlaması, 1961 yılında Ferriman ve Gallwey tarafından geliştirilmiş olup [51], günümüzde 1981 yılında Hatch ve arkadaşları [52] tarafından modifiye edilmiş hali ile kullanılmaktadır. Modifiye edilmiş Ferriman-Gallwey skorlamasına göre üst dudak, çene, göğüs, karnın üst ve alt bölgeleri, kol,

uyluk, sırt ve bel olmak üzere toplam 9 bölgedeki kıllanma düzeylerine göre 0-4 arası puanlama yapılmakta ve bu puanlar hirşutizm puanı olmak üzere toplanmaktadır [52, 355]. Modifiye edilmiş Ferriman-Gallwey skoru, hirşutizmi değerlendirmek için altın standarttır. "Endocrine Society" kılavuzuna göre skorun 8-15 arasında olması hafif, >15 olması ise şiddetli hirşutizm olarak sınıflandırılmaktadır [355, 356].

### 3.3.7. Besin tüketim durumları

Katılımcıların besin tüketimlerinin değerlendirilebilmesi için çalışmanın başı ve sonunda (0. ve 8. haftalarda) 2 gün hafta içi ve 1 gün hafta sonu olacak şekilde 3 günlük besin tüketim kaydı alınmıştır. İkinci (1.haftada) ve üçüncü (4.haftada) görüşmelerde ise 24 saatlik hatırlatma yöntemi ile besin tüketimleri alınmış ve değerlendirilmiştir. Çalışmanın 1. ve 4. haftalarındaki 24 saatlik hatırlatma, katılımcıların süreklilik ve motivasyonlarının sağlanması amacıyla alındığı için bu haftalardaki enerji ve besin ögeleri alımlarının değerlendirildiği tablolar EK-6'da verilmiştir. Tüketilen besinlerin veya yemeklerin miktarları için Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu [357] kaynağından yararlanılmıştır. Yemeklerin içine giren besinlerin miktarları hakkında yeterli bilgi bulunmadığı hallerde ise yemeklerin porsiyonuna giren besin miktarları için Standart Yemek Tarifeleri [358], Türk Mutfağından Örnekler [359] kitapları veya Toplu Beslenme Sistemleri (Toplu Tüketim Yerleri) için Ulusal Menü Planlama ve Uygulama Rehberi [360] kullanılmıştır. Sonuçta, tüketilen besinlerin ortalama enerji ve besin ögesi değerlerinin analizi için Beslenme Bilgi Sistemi (BeBis) 8.2 programı kullanılmıştır [361]. Katılımcıların besin ögesi alım miktarlarının gereksinimi karşılama yüzdeleri, TÜBER 2022 kullanılarak hesaplanmıştır [213].

### 3.3.8. Biyokimyasal parametreler

Bireylerin 8 saatlik açlık sonrası kan örnekleri Gazi Üniversitesi Hastanesi'nde hemşire tarafından çalışmanın başında ve sonunda 4'er tane sarı kapaklı jelli tüplere alınmıştır. Alınan bu kan örneklerinin 3 tüpünden Gazi Üniversitesi Hastanesi Biyokimya ve Mikrobiyoloji laboratuvarlarında açlık kan glukozu, açlık insülini, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, total kolesterol, FSH, LH, estradiol, total ve serbest testosteron, prolaktin, progesteron, androstenedion, DHEA-S, TSH, CRP değerleri çalışılmıştır. EK-7'de bazı biyokimyasal bulguların referans değerleri gösterilmiştir.

Hastalardan alınan diğer 1 tüp kan örneği ise yaklaşık 30 dk oda sıcaklığında bekletildikten sonra biyokimya uzmanı tarafından santrifüj edilmiş, eppendorf tüplere bölünerek analiz gününe kadar -80 ºC'de muhafaza edilmiştir. Daha sonra bu örneklerde TAS, total oksidan kapasite (TOS), MDA, IL-6, TNF-α ve zonulin düzeyleri çalışılmıştır.

Toplam antioksidan kapasite (TAS)

Alınan kan örneklerinin TAS değerlerinin belirlenmesi için Rel Assay marka ticari kitler kullanılmıştır. Ölçüm yöntemi, daha kararlı ABTS+ (2,2′-azinobis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)) radikal katyonunun karakteristik renginin, antioksidanın konsantrasyonuna bağlı olarak deklorize olması prensibine dayanmaktadır. Trolox ile kalibre edilen testin sonuçları mmol Trolox equivalent/L olarak ifade edilmiştir [362].

Toplam oksidan kapasite (TOS)

Alınan kan örneklerinin TOS seviyelerinin belirlenmesi için Rey Assay marka ticari kitler kullanılmıştır. Test, ortamdaki oksidanların etkisiyle ferros iyonunun ferrik iyona oksidasyonuna ve ferrik iyonun ölçüne dayanmaktadır. Hidrojen peroksit ile kalibre edilen testin sonuçları μmol $H_2O_2$ Equiv./L cinsinden ifade edilmiştir [363].

Oksidatif stres derecesinin bir göstergesi olan oksidatif stres indeksi (OSİ) ise TOS değerinin TAS'a oranlanması ile hesaplanmaktadır [364, 365].

Malondialdehit (MDA)

Alınan kan örneklerinin MDA düzeyi, 90-100 ºC'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona dayalı bir yöntemle belirlenmiştir. TBA test reaksiyonunda, MDA veya MDA benzeri maddeler ve TBA, 532 nm'de maksimum absorpsiyon ile pembe bir pigment üretimi ile reaksiyona girmiştir. Reaksiyon, 15 dakika boyunca 90 ºC'de ve pH 2-3'te yapılmıştır. Numune, proteinin çökelmesi için iki hacim soğuk %10 (w/v) trikloroasetik asit ile karıştırılmıştır. Çökelti, santrifüjleme yoluyla peletlenmiş, süpernatanın bir alikuotu, eşit hacimde %0.67 (w/v) TBA ile bir kaynar su banyosunda 10 dakika reaksiyona sokulmuştur. Soğutulduktan sonra absorbans 532 nm'de okunmuştur.

Tümör nekroz faktör-α (TNF- α)

Serum TNF-α düzeyleri BT LAB marka ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kit kullanılarak belirlenmiştir. İşlem için öncelikle standart seyreltme işlemi yapılmış, boş tüplere 120 µl standart dilüent eklenmiş, vortex ile karıştırılmış ve standart kuyucuklarına dilüe edilenler tek tek aktarılmıştır. Ardından bütün serum örnekleri, daha önceden insan TNF-α antikoru ile kaplanmış olan kuyucuklara eklenmiştir. Daha sonrasında ise serumların üzerine 10'ar µl antikor ilave edilmiş ve numunedeki TNF-α'ya bağlanması sağlanmıştır. Antikor eklenen serumların üzerine 50 µl konjugat (Streptavidin-HRP) eklenip, reaktiflerin buharlaşmasını önlemek için üzerleri bantlanarak 1 saat süreliğine 37 ºC'de inkübasyona konulmuştur. İnkübasyon bittiğinde hazırlanan yıkama solüsyonu ile her kuyucuğa belirli miktarda solüsyon verilerek cihazla yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Sonrasında, substrat A ve B solüsyonlarından 50'şer µl kuyucuklara aktarılmış, 10 dakika süre için 37 ºC'de inkübasyona alınmıştır. Son olarak da reaksiyonu durdurmak için asit bazlı stop solüsyonu 50 µl olacak şekilde kuyucuklara eklenerek reaksiyon sonlandırılmıştır. Ardından absorbans 450 nm'de ölçülmüştür.

İnterlökin-6 (IL-6)

Serum IL-6 düzeyleri BT LAB marka ELISA kiti kullanılarak belirlenmiştir. İşlem için öncelikle standart seyreltme işlemi yapılmış, boş tüplere 120 µl standart dilüent eklenmiş, vortex ile karıştırılmış ve standart kuyucuklarına dilüe edilenler tek tek aktarılmıştır. Ardından bütün serum örnekleri, daha önceden insan IL-6 antikoru ile kaplanmış olan kuyucuklara eklenmiştir. Daha sonrasında ise serumların üzerine 10'ar µl antikor ilave edilmiş ve numunedeki IL-6'ya bağlanması sağlanmıştır. Antikor eklenen serumların üzerine 50 µl konjugat (Streptavidin-HRP) eklenip, reaktiflerin buharlaşmasını önlemek için üzerleri bantlanarak 1 saat süreliğine 37 ºC'de inkübasyona konulmuştur. İnkübasyon bittiğinde hazırlanan yıkama solüsyonu ile her kuyucuğa belirli miktarda solüsyon verilerek cihazla yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Sonrasında, substrat A ve B solüsyonlarından 50'şer µl kuyucuklara aktarılmış, 10 dakika süre için 37 ºC'de inkübasyona alınmıştır. Son olarak da reaksiyonu durdurmak için asit bazlı stop solüsyonu 50 µl olacak şekilde kuyucuklara eklenerek reaksiyon sonlandırılmıştır. Ardından absorbans 450 nm'de ölçülmüştür.

Zonulin

Serum zonulin düzeyleri BT LAB marka ELISA kiti kullanılarak belirlenmiştir. İşlem için öncelikle standart seyreltme işlemi yapılmış, boş tüplere 120 µl standart dilüent eklenmiş, vortex ile karıştırılmış ve standart kuyucuklarına dilüe edilenler tek tek aktarılmıştır. Ardından bütün serum örnekleri, daha önceden insan zonulin antikoru ile kaplanmış olan kuyucuklara eklenmiştir. Daha sonrasında ise serumların üzerine 10'ar µl antikor ilave edilmiş ve numunedeki zonuline bağlanması sağlanmıştır. Antikor eklenen serumların üzerine 50 µl konjugat (Streptavidin-HRP) eklenip, reaktiflerin buharlaşmasını önlemek için üzerleri bantlanarak 1 saat süreliğine 37 ºC'de inkübasyona konulmuştur. İnkübasyon bittiğinde hazırlanan yıkama solüsyonu ile her kuyucuğa belirli miktarda solüsyon verilerek cihazla yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Sonrasında, substrat A ve B solüsyonlarından 50'şer µl kuyucuklara aktarılmış, 10 dakika süre için 37 ºC'de inkübasyona alınmıştır. Son olarak da reaksiyonu durdurmak için asit bazlı stop solüsyonu 50 µl olacak şekilde kuyucuklara eklenerek reaksiyon sonlandırılmıştır. Ardından absorbans 450 nm'de ölçülmüştür.

### 3.3.9. Gaita örneklerinin toplanması ve analizi

Bağırsak mikrobiyotasının analizi için katılımcıların gaita örnekleri çalışmanın başında ve sonunda toplam iki defa olmak üzere steril tüpler içine gaitanın farklı yerlerinden olacak şekilde alınmış ve analiz edileceği güne kadar -80 ºC'de muhafaza edilmiştir.

Çalışma içerisinde mikrobiyota analizleri ile ilgili olarak verilmiş bütün görsellerde BT (before treatment) müdahale öncesi, PT (post treatment) müdahale sonrası dönemi ifade etmektedir. Bireysel bulguların sunulduğu bölümlerde ise BT.1-17 arası müdahale öncesindeki katılımcıları, PT.1-17 arası ise müdahale sonrasındaki katılımcıları belirtmektedir.

Mikrobiyota analizlerinin yapım aşamaları sırasıyla aşağıda belirtilmiştir.

Dışkı örneklerinden DNA ekstraksiyonu

Dışkı numuneleri için DiaRex® Stool Genomic DNA Extraction Kit kullanılmıştır. Ortalama 25-50 mg dışkı numunesi üzerine 250µl Stool Lysis (SLD) solüsyonu eklendikten

sonra üzerine 10 adet zirkon boncuk ve 15 mg cam eklenmiş ve homojenizatör cihazında 4000 rpm 2 x 20 saniye uygulama yapılmıştır. Yapılan homojenizasyonun ardından, üzerine 25µl Proteinaz K (PKD) solüsyonu eklenmiş ve 60 dakika süreyle 56ºC'de inkübe edilmiştir. İnkübasyonun sonrasında tüm içerik 5000 g'de 5 dakika süreyle santrifüj yapılarak süpernatant yeni tüpe aktarılmıştır. Daha sonrasında, süpernatant üzerine 200µl Lysis (LBD) solüsyonu eklenmiş, 10 dakika süreyle 70ºC'de inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında lizata 250 µl mutlak etanol eklenip, tüm içerik kolona aktarılmıştır. Kolon 8000 g x 1 dakika santrifüj edilmiş ve sonrasında yeni tüpe aktarım yapılmıştır. Bunun ardından, kit protokolüne göre yıkamalar yapıldıktan sonra 100µl Elüsyon (EBD) solüsyonu eklenmiş ve 2 dakika süreli inkübasyondan sonra 8000 g x 1 dakika santrifüj yapılarak genomik DNA elde edilmiştir.

16S amplikon sıralaması

Ekstre edilmiş olan DNA, 16S V3-V4 314F-860R primer setleri ile amplifiye edilmiştir. Kütüphane hazırlığı için ise Nextera XT DNA kütüphane hazırlama kiti ve indekslerinden (Illumina) yararlanılmıştır. Belirli boyut seçimiyle temizlenen havuz kitaplıkları, üreticinin protokolünün (AMPure XP, Beckman Coulter) izlenmesi ile birlikte uygulanmıştır. Kütüphane hazırlığının ardından ise sıralamayı çalıştırmak için MiSeq (Illumina) cihazı kullanılmıştır.

Biyoinformatik Analiz

Öncelikle çift yönlü (2x250) Illimuna okumaları qiime2 sistemine yüklenmiştir [366]. İlk olarak tüm numunelerin birbirine yakın 100X derinlik üzerinde olduğu belirlenmiş ve bu aşamada hiçbir numune çalışma dışı bırakılmamıştır. Kalite temizlemesi, kimera deteksiyonu qiime2 üzerinde DADA2 algoritması (q2-dada2 aracılığıyla) kullanılarak gerçekleştirilmiştir [367]. Kalite skoru çoğunlukla 30'un altında olan kısımlar dışarıda bırakılarak ASV'ler (Amplicon Sequence Variants) oluşturulmuştur. Elde edilen ASV'ler Silva 138 (https://www.arb-silva.de/documentation/release-138/) veritabanı ile haritalanarak taksonomik tablolar oluşturulmuştur [368, 369]. Biyoistatiksel analizler ve veri görselleştirme için qiime2 ile oluşturulan dosyalar, R 4.1 programlama dili R studio kullanılarak işleme alınmıştır [370, 371]. Bir örneklemdeki ilgili taksonomik birimlerin çeşitliliğini değerlendirmek için kullanılan alfa çeşitlilik değerlendirmesi, Chao1, Shannon

ve Simpson olmak üzere üç farklı endeks kullanılarak yorumlanmıştır. Gruplar arası p değerleri Kruskal-Wallis testi ile hesaplanmıştır [372]. Bireyler arasındaki taksonomik farklılıkları değerlendirmek için kullanılan beta çeşitlilik analizi Jaccard, Bray-Curtis, ağırlıklı ve ağırlıksız Unifrac temel alınarak hesaplanmıştır [373, 374]. İstatistiksel olarak anlamlı taksonomileri göstermek için gruplar arasında linear discriminant analysis (LDA) effect size (LEfSe) analizi yapılmıştır [375]. LEfSe analizinde LDA skoru 2'nin üzerinde olanlar anlamlı kabul edilmiştir.

### 3.4. Çalışmada Kullanılan Kefirin Özellikleri

Bu çalışmada, Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi bünyesinde kurulmuş olan Danem Süt ve Süt Ürünleri Ltd. Şti. tarafından üretilen kefir kullanılmıştır. Bu kefir, kuruluşun kendi üretimleri olan dane kefir mayasıyla üretilmekte, bu açıdan piyasada satılan ve starter kültür kullanılarak hazırlanan kefirlerden ayrılmaktadır. Kullanılan bu kefirin içeriğine ilişkin firmadan edinilmiş olan bazı bilgiler Çizelge 3.1'de sunulmuştur. Buna bağlı olarak, bu kefir Türk Gıda Kodeksi Fermente Süt Ürünleri Tebliği-2022 koşullarını karşılamaktadır (Kefir: Fermentasyonda, kefir danesine özgü karakteristik mikroorganizmalar olan *Lactobacillus kefiri*, *Lactobacillus kefiranofaciens*, *Lactobacillus kefirgranum*'dan en az ikisini, laktozu fermente eden mayalardan Kluyveromyces marxianus ve etmeyen mayalardan Saccharomyces spp.'yi zorunlu olarak içeren bunun yanında *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Acetobacter* ve benzeri bakteri cinslerine ait türler ile farklı maya türlerini de bulundurabilen kefir danelerinin veya starter kültürlerin kullanıldığı fermente süt ürününü ifade eder).

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan kefirin mikroorganizma içeriği ve çeşitliliği

| Mikroorganizma içeriği (200 ml için) | Mikroorganizma çeşitliliği |
|---|---|
| ***Lactobacillus* içeriği**: Yaklaşık 20 Milyar (10,54 log kob/ml)<br>***Lactococcus* içeriği**: Yaklaşık 20 Milyar (10,62 log kob/ml)<br>**Toplam maya**: Yaklaşık 20 bin (2,69 log kob/ml)<br>***Lactobacillus acidophilus* içeriği**: Yaklaşık 200 Milyon (8,25 log kob/ml)<br>***Bifidobacterium* içeriği**: Yaklaşık 20 Milyon (7,78 log kob/ml) | - *Lactobacillus kefiri*<br>- *Lactobacillus kefiranofaciens* subsp. *Kefiranofaciens*<br>- *Lactobacillus kefiranofaciens* subsp. *Kefirgranum*<br>- *Lactobacillus parakefiri*<br>- *Lactobacillus acidophilus*<br>- *Lactobacillus casei*<br>- *Lactobacillus reuteri*<br>- *Lactobacillus bulgaricus*<br>- *Lactobacillus helveticus*<br>- *Lactobacillus fermentum*<br>- *Leuconostoc mesentereoides*<br>- *Lactococcus lactis*<br>- *Streptococcus thermophilus*<br>- *Bifidobacterium bifidum*<br>- *Acetobacter pasteurianus*<br>- *Kluyveromyces marxianus*<br>- *Saccharomyces cerevisiae*<br>- *Kluyveromyces lactis* |

Çalışma süresince hastaların sayısına göre kefir sevkiyatı için Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Danem Süt ve Süt Ürünleri Ltd. Şti'den talepte bulunulmuş, bu doğrultuda kefirler çalışma için Ankara'ya gönderilmiş ve araştırmacı tarafından teslim alınarak her hafta 7 şişe (250 mL'lik şişeler) kefir katılımcılara elden teslim edilmiştir. Katılımcılara kefiri gün içinde herhangi bir öğünde tüketebilecekleri belirtilmiştir.

Araştırmacı, kefirleri küçük koliler içerisinde katılımcılara ulaştırmıştır. Kefirler üretimlerinden kısa bir süre sonrasında katılımcılara ulaştırılabilmek amacıyla haftalık olacak şekilde dağıtılmış ve sevkiyatlar da buna göre planlanmıştır. Burada, kefirlerin içerdiği mikrobiyal kompozisyonun mümkün olduğunca korunabilmesi amaçlanmıştır. Çalışma verilerinin toplandığı dönemde mevsim şartlarının soğuk olması ise soğuk zincirin korunmasına destek sağlamıştır.

### 3.5. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak değerlendirilmiş ve yorumlanmıştır. Nitel değişkenler sayı (S) ve yüzde (%) olarak verilirken, nicel değişkenler ise ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (min-max) ile ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş olup, bağımlı iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uygun olanlar için eşleştirilmiş örnekler t testi, normal dağılıma uygun olmayanlar için ise Wilcoxon testi

kullanılmıştır. Bağımlı gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için 2x2 düzeyde McNemar testi, değişkenin ikiden çok düzeyi için ise McNemar-Bowker testinden faydalanılmıştır. Bütün istatistiksel değerlendirmelerde $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### 3.6. Çalışmada Karşılaşılan Güçlükler ve Sınırlılıklar

Belirli bir dışkılama düzeni olmayan katılımcıların gaita örneklerinin toplanması ve -80 $^{o}$C'ye taşınması, çalışma süresince karşılaşılan en önemli güçlük olmuştur. Bu tür durumlarda katılımcıların gaita örneğini alır almaz, oda sıcaklığında bekletmeden numune kabını -18 $^{o}$C'ye koyması istenmiş ve araştırmacı da en kısa süre içerisinde numuneyi soğuk zinciri bozmadan -80 $^{o}$C'ye taşımıştır.

Diğer bir güçlük ise her hafta katılımcılara kefirlerin elden teslim edilmesi ile ilgili süreçte yaşanmıştır. Bunun için, teslimatın öncesinde katılımcılarla her hafta iletişime geçilmiş ve o hafta için kefirlerin teslim edileceği yer ve uygun zaman sorularak kefirler o şekilde götürülmüştür. Katılımcılar Ankara'nın farklı semtlerinde oldukları için her birine her hafta istedikleri yer ve zamanda ulaşmak son derece zorlayıcı olmuştur.

Çalışmanın sınırlılığı olarak ise katılımcıların menstrual döngülerinden bağımsız olacak şekilde kan örneklerinin alınmış olması ve bundan dolayı da bakılan FSH, LH, estradiol gibi bazı hormonal parametrelerle ilişkili sonuçların dikkatle yorumlanması gerektiği söylenebilir. Döngünün ilk haftasında alınacak olan kan örneklerinin farklı sonuçlar vereceğini göz ardı edemesek de, PKOS'lu kadınların çoğunda menstrual düzensizlik olduğu için bu sınırlılık benzer bir çalışmada olduğu gibi [237] bu çalışmada da göz ardı edilmiştir.

# 4. BULGULAR

## 4.1. Katılımcıların Genel Özellikleri ve Sağlık Bilgileri

Çizelge 4.1'de katılımcıların genel özellikleri sunulmuştur. Yaş ortalamaları 24,7±5,44 yıl olan PKOS'lu kadınların %52,9'unun eğitim düzeyi üniversite olup, %47,1'i öğrenci, %23,5'i sağlık çalışanı, %17,6'sı memur ve %11,8'i mühendistir. Medeni durumlarına bakıldığında ise %35,3'ünün evli, %64,7'sinin bekar olduğu görülmektedir. Çocuğu olan katılımcı sayısı yalnızca 2 (%11,8) olup, bu katılımcılar için doğumdan sonra geçen süre ortalama 5,5±0,71 yıldır.

Çizelge 4.1. Katılımcıların genel özellikleri

| Özellikler | S | % |
|---|---|---|
| Eğitim durumu | | |
| Lise | 8 | 47,1 |
| Üniversite | 9 | 52,9 |
| Meslek | | |
| Memur | 3 | 17,6 |
| Mühendis | 2 | 11,8 |
| Sağlık çalışanı | 4 | 23,5 |
| Öğrenci | 8 | 47,1 |
| Medeni durum | | |
| Evli | 6 | 35,3 |
| Bekar | 11 | 64,7 |
| Çocuk varlığı | | |
| Var | 2 | 11,8 |
| Yok | 15 | 88,2 |
| | **X̄±SS** | |
| Yaş (yıl) | 24,7±5,44 | |
| Doğumdan sonra geçen süre (yıl) (n=2) | 5,5±0,71 | |

Katılımcıların PKOS ile ilişkili sağlık bilgilerinin gösterildiği Çizelge 4.2'ye göre, katılımcıların %52,9'unda PKOS olan bir akraba mevcuttur ve bu akrabalar çeşitlilik göstermiştir. Kuzeninde de PKOS olan 6, annesinde olan 3, teyze ve halasında olan 1'er kişi vardır. Katılımcıların çok büyük bir çoğunluğunda tüylenme (%82,4), adet düzensizliği (%70,6) ve cilt yağlanması (%70,6) görülmekle beraber, akne (%64,7) ve saç dökülmesi (%52,9) de yüksek oranda eşlik eden belirtiler arasında yer almaktadır. Katılımcıların ilk adet yaşı ortalaması 12,6±1,73 yıldır.

Çizelge 4.2. Katılımcıların PKOS ile ilişkili sağlık bilgileri

| Özellikler | S | % |
|---|---|---|
| PKOS olan akraba varlığı | | |
| Var | 9 | 52,9 |
| Yok | 8 | 47,1 |
| PKOS olan akraba[#] | | |
| Anne | 3 | 17,6 |
| Teyze | 1 | 5,9 |
| Hala | 1 | 5,9 |
| Kuzen | 6 | 35,3 |
| PKOS'a yönelik görülen belirtiler[#] | | |
| Adet düzensizliği | 12 | 70,6 |
| Tüylenme | 14 | 82,4 |
| Akne | 11 | 64,7 |
| Cilt yağlanması | 12 | 70,6 |
| Saç dökülmesi | 9 | 52,9 |
| | **X̄±SS** | |
| İlk adet yaşı (yıl) | 12,6±1,73 | |

[#]Soruya birden fazla cevap verilmiştir.

## 4.2. Katılımcıların Beslenme Alışkanlıkları

Katılımcıların beslenme alışkanlıkları Çizelge 4.3'te ifade edilmiştir. Buna göre katılımcıların büyük çoğunluğu (%70,6) üç ana öğün tüketmekte ve öğün atlamamaktadırlar. Öğün atlayanların %60,0'ı kahvaltı öğününü atlamakta ve atlama nedenleri ise geç uyanma (%11,8), iştahsızlık (%11,8), hazırlayamama (%5,9) ve alışkanlık (%5,9) olarak sıralanmaktadır. Tüketilen ara öğün sayısı ise %47,1 ile daha çok 2'dir. Ara öğünlerde tercih edilen yiyecek ve içecek türleri incelendiğinde en fazla taze meyve (%52,9) ve kuruyemişin (%52,9) olduğu görülmektedir. Günlük ortalama su tüketimi 1779,4±514,50 mL/gün bulunmuştur.

Çizelge 4.3. Katılımcıların beslenme alışkanlıkları

| Değişkenler | S | % |
|---|---|---|
| Tüketilen ana öğün sayısı | | |
| 2 | 5 | 29,4 |
| 3 | 12 | 70,6 |
| Tüketilen ara öğün sayısı | | |
| 0 | 1 | 5,9 |
| 1 | 6 | 35,3 |
| 2 | 8 | 47,0 |
| 3 | 2 | 11,8 |
| Ana öğün atlama durumu | | |
| Atlıyor | 5 | 29,4 |
| Atlamıyor | 12 | 70,6 |
| Atlanan ana öğün | | |
| Kahvaltı | 3 | 60,0 |
| Öğle | 1 | 20,0 |
| Akşam | 1 | 20,0 |
| Öğün atlama nedeni[#] | | |
| Geç uyanma | 2 | 11,8 |
| Hazırlayamama | 1 | 5,9 |
| Alışkanlık | 1 | 5,9 |
| İştahsızlık | 2 | 11,8 |
| Ara öğünlerde tercih edilen yiyecek ve içecek türü[#] | | |
| Taze meyve | 9 | 52,9 |
| Kuru meyve | 2 | 11,8 |
| Süt ve ürünleri | 1 | 5,9 |
| Kuruyemiş | 9 | 52,9 |
| Unlu mamuller | 2 | 11,8 |
| Kraker türleri | 5 | 29,4 |
| Şekerlemeler | 5 | 29,4 |
| Hazır meyve suları | 1 | 5,9 |
| Kahve | 6 | 35,3 |
| | **X̄±SS** | |
| Tüketilen su miktarı (mL/gün) | 1779,4±514,50 | |

[#]Soruya birden fazla cevap verilmiştir.

## 4.3. Katılımcıların Antropometrik Ölçümleri ve Vücut Bileşimleri

Katılımcıların antropometrik ölçüm ve vücut bileşimlerine ilişkin çeşitli parametreler Çizelge 4.4'te gösterilmiştir. Buna göre, müdahale öncesi ve sonrasında değerlendirilen parametrelerin hiçbirinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0,05$). Müdahale öncesi dönemde BKİ değeri ortalama 23,0±2,73 kg/m$^2$ iken, sonrasında 23,1±2,62 kg/m$^2$; ortalama vücut yağ yüzdesi ise müdahale öncesi dönemde %29,0±7,62 iken, sonrasında %28,5±5,88 olarak belirlenmiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.4. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası antropometrik ölçümleri

| Değişkenler | Müdahale öncesi | | Müdahale sonrası | | t§ | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | X̄±SS | Ortanca (min-max) | X̄±SS | Ortanca (min-max) | | |
| Vücut ağırlığı (kg) | 59,9±8,78 | 61,80 (46,70-80,50) | 60,2±8,79 | 61,50 (47,80-81,30) | -0,923 | 0,370 |
| Boy uzunluğu (cm) | 161,1±6,02 | 161,00 (150,50-171,50) | | | | |
| BKİ (kg/m$^2$) | 23,0±2,73 | 22,61 (19,31-28,56) | 23,1±2,62 | 22,68 (19,77-27,86) | -0,846 | 0,410 |
| Bel çevresi (cm) | 76,8±7,17 | 78,50 (65,00-86,50) | 76,9±6,76 | 76,00 (65,00-88,00) | -0,198 | 0,846 |
| Kalça çevresi (cm) | 98,8±5,89 | 100,00 (88,00-108,00) | 98,2±5,97 | 98,50 (87,00-106,00) | 1,814 | 0,089 |
| Boyun çevresi (cm) | 31,4±1,63 | 31,50 (28,00-34,00) | 31,1±1,55 | 31,00 (28,00-34,00) | 1,186 | 0,253 |
| Bel/kalça oranı | 0,8±0,05 | 0,77 (0,70-0,88) | 0,8±0,04 | 0,79 (0,71-0,86) | -1,482 | 0,158 |
| Bel/boy oranı | 0,5±0,04 | 0,48 (0,42-0,56) | 0,5±0,04 | 0,48 (0,41-0,56) | -0,206 | 0,839 |
| Yağsız vücut kütlesi (kg) | 42,2±5,47 | 41,40 (33,70-55,20) | 42,8±5,45 | 42,70 (34,50-56,90) | -0,796 | 0,438 |
| Vücut yağ kütlesi (kg) | 17,7±6,23 | 17,70 (7,80-28,60) | 17,4±5,29 | 16,30 (9,70-26,90) | 0,442 | 0,665 |
| Vücut yağ yüzdesi (%) | 29,0±7,62 | 29,70 (16,10-44,20) | 28,5±5,88 | 27,90 (18,40-40,90) | 0,408 | 0,689 |
| İskelet kas kütlesi (kg) | 23,2±3,25 | 22,70 (17,90-30,80) | 23,6±3,33 | 23,50 (18,40-32,10) | -0,838 | 0,415 |
| Vücut hücre kütlesi (kg) | 27,7±3,59 | 27,10 (21,80-36,10) | 28,1±3,65 | 28,00 (22,40-37,40 | -0,919 | 0,372 |
| Toplam vücut suyu (L) | 30,9±4,01 | 30,10 (24,60-40,40) | 31,2±3,95 | 31,10 (25,10-41,50) | -0,726 | 0,478 |
| İntraselüler sıvı (L) | 19,3±2,51 | 18,90 (15,20-25,20) | 19,6±2,54 | 19,60 (15,70-26,10) | -0,872 | 0,396 |
| Ekstraselüler sıvı (L) | 11,5±1,51 | 11,20 (9,40-15,20) | 11,6±1,42 | 11,50 (9,40-15,40) | -0,446 | 0,661 |

§Eşleştirilmiş örnekler t testi.

## 4.4. Katılımcıların Fiziksel Aktivite Düzeyleri

Çizelge 4.5'te katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasındaki fiziksel aktivite düzeyleri gösterilmiştir. Buna göre, yalnızca 5 (%29,4) kişi düzenli olarak fiziksel aktivite yapıyor olup, fiziksel aktivite düzeylerine göre incelendiğinde ise müdahale öncesi ve sonrasında katılımcıların aktivite düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık oluşmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.5. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası fiziksel aktivite yapma durumları ve fiziksel aktivite düzeyleri

| Düzenli fiziksel aktivite yapma durumu | Müdahale öncesi | | Müdahale sonrası | | Analiz | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | S | % | S | % | | |
| Yapıyor | 5 | 29,4 | 5 | 29,4 | | 1,000 |
| Yapmıyor | 12 | 70,6 | 12 | 70,6 | | |
| **Fiziksel aktivite düzeyleri** | | | | | | |
| Sedanter | 10 | 58,8 | 9 | 52,9 | | |
| Orta aktif | 6 | 35,3 | 7 | 41,2 | 0,333 | 0,564 |
| Aktif | 1 | 5,9 | 1 | 5,9 | | |

McNemar ve McNemar-Bowker testleri uygulanmıştır.

Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası PAL değerleri Çizelge 4.6'da belirtilmiştir. Ortalama değerlere bakıldığında müdahale öncesi (1,6±0,13) ve sonrasındaki (1,6±0,12) PAL değerleri birbiriyle oldukça yakın bulunmuştur (p>0,05).

Çizelge 4.6. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası PAL değerleri

| PAL değerleri | Müdahale öncesi | | Müdahale sonrası | | $t^{\S}$ | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\bar{X}$±SS | Ortanca (min-max) | $\bar{X}$±SS | Ortanca (min-max) | | |
| PAL | 1,6±0,13 | 1,57 (1,34-1,80) | 1,6±0,12 | 1,54 (1,39-1,82) | -0,969 | 0,347 |

§Eşleştirilmiş örnekler t testi.

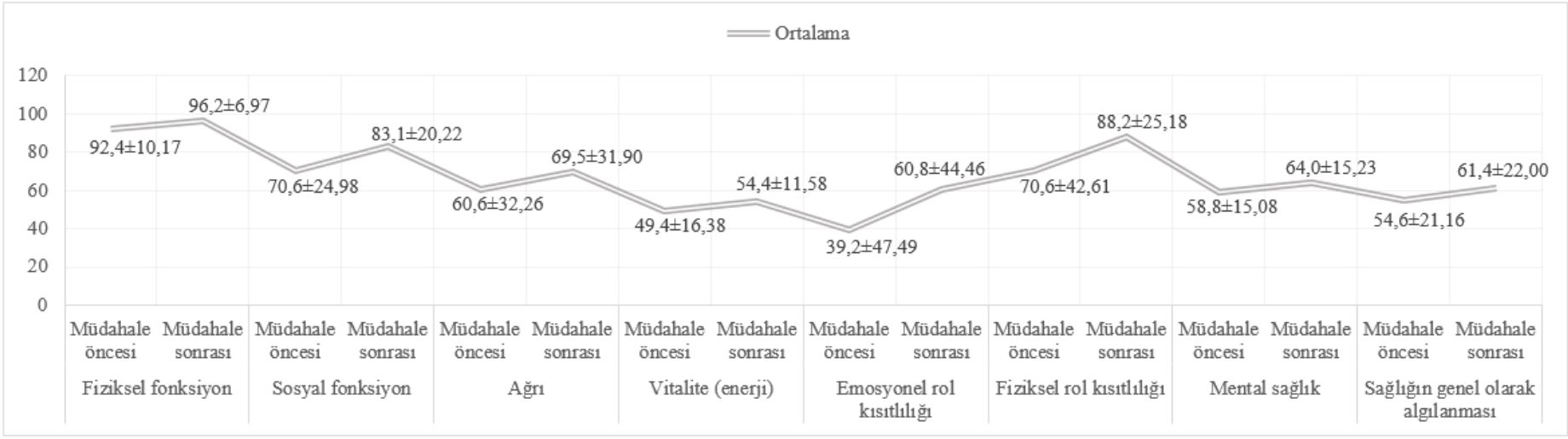
## 4.5. Katılımcıların Yaşam Kaliteleri

Çizelge 4.7'de katılımcıların çalışma başlangıcında ve müdahale sonrası dönemde yaşam kalitesi puanlarının değerlendirilmesi sunulmuştur. Buna göre katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası dönemde fiziksel fonksiyon puanlarının ortanca (min-max) değerleri (95,00 (75,00-100,00); 100,00 (75,00-100,00)) ve mental sağlık puanlarının ortalama değerleri (58,8±15,08; 64,0±15,23) istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (p<0,05). Katılımcıların yaşam kalitesi puanlarının ortalama değerlerindeki değişimin grafiksel olarak gösterimi ise Şekil 4.1'de sunulmuştur.

Çizelge 4.7. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası yaşam kalitesi puanları

| Değişkenler | Müdahale öncesi | | Müdahale sonrası | | t§ | Z¶ | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | X̄±SS | Ortanca (min-max) | X̄±SS | Ortanca (min-max) | | | |
| Fiziksel fonksiyon | 92,1±10,01 | 95,00 (75,00-100,00) | 96,2±6,97 | 100,00 (75,00-100,00) | | -2,226 | 0,026* |
| Sosyal fonksiyon | 70,6±24,98 | 62,50 (25,00-100,00) | 83,1±20,22 | 87,50 (37,50-100,00) | | -1,852 | 0,064 |
| Ağrı | 60,6±32,26 | 72,00 (0-100,00) | 69,5±31,90 | 84,00 (0-100,00) | | -1,781 | 0,075 |
| Vitalite (enerji) | 49,4±16,38 | 50,00 (20,00-75,00) | 54,4±11,58 | 55,00 (25,00-70,00) | -1,404 | | 0,179 |
| Emosyonel rol kısıtlılığı | 39,2±47,49 | 0 (0-100,00) | 60,8±44,46 | 66,67 (0-100,00) | | -1,852 | 0,064 |
| Fiziksel rol kısıtlılığı | 70,6±42,61 | 100,00 (0-100,00) | 88,2±25,18 | 100,00 (0-100,00) | | -1,561 | 0,119 |
| Mental sağlık | 58,8±15,08 | 60,00 (36,00-80,00) | 64,0±15,23 | 68,00 (32,00-84,00) | -2,139 | | 0,048* |
| Sağlığın genel olarak algılanması | 54,6±21,16 | 52,00 (20,00-87,00) | 61,4±22,00 | 67,00 (15,00-92,00) | -1,823 | | 0,087 |

§Eşleştirilmiş örnekler t testi; ¶Wilcoxon testi, *p<0,05.




Şekil 4.1. Katılımcıların yaşam kalitesi puanlarının ortalama değerlerindeki değişim

## 4.6. Katılımcıların Diyetle Aldıkları Enerji ve Besin Ögeleri

Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası enerji ve makro besin ögeleri alım düzeyleri Çizelge 4.8'de gösterilmiştir. Buna göre, katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasında aldıkları enerji ve makro besin ögesi değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Müdahale öncesinde enerji alımı ortalama 1568,6±242,95 kkal, müdahale sonrasında 1585,3±249,71 kkal'dir ($p>0,05$). Enerjinin karbonhidrattan gelen yüzdesi %42,4±4,86'dan %43,6±6,24'e; proteinden gelen yüzdesi %14,5±1,94'ten %15,4±2,69'a ve yağdan gelen yüzdesi ise %43,2±4,06'dan %41,2±6,46'ya azalmıştır ($p>0,05$).

Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasındaki mikro besin ögeleri alım düzeylerinin sunulduğu Çizelge 4.9'a göre hiçbir besin ögesi için aradaki farkın anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası enerji ve besin ögeleri alımlarının gereksinimi karşılama yüzdelerinin verildiği Çizelge 4.10'a göre değerlendirilen bütün besin ögeleri ile enerji alımlarının anlamlı bir değişim göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.8. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası enerji ve makro besin ögeleri alım düzeylerinin ortalama ± standart sapma (X̄±SS) ve ortanca (min-max) değerleri

| Enerji ve makro besin ögeleri | Müdahale öncesi | | Müdahale sonrası | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | X̄±SS | Ortanca (min-max) | X̄±SS | Ortanca (min-max) | t§ | Z¶ | p |
| Enerji (kkal) | 1568,6±242,92 | 1605,93 (1115,61-1945,90) | 1585,3±249,71 | 1565,82 (1287,15-2012,10) | -0,478 | | 0,639 |
| Karbonhidrat (g) | 162,1±31,67 | 152,38 (112,89-231,60) | 168,7±37,13 | 166,63 (99,06-240,12) | -0,935 | | 0,364 |
| Karbonhidrat (%) | 42,4±4,86 | 42,00 (32,00-52,00) | 43,6±6,24 | 43,00 (30,00-55,00) | -0,615 | | 0,547 |
| Protein (g) | 56,1±12,90 | 58,17 (31,08-71,90) | 58,7±10,76 | 60,77 (37,89-72,26) | -0,696 | | 0,497 |
| Protein (%) | 14,5±1,94 | 15,00 (10,00-17,00) | 15,4±2,69 | 15,00 (10,00-20,00) | -0,919 | | 0,372 |
| Yağ (g) | 75,8±12,97 | 71,95 (55,31-99,80) | 73,1±15,72 | 71,42 (48,35-104,13) | 0,779 | | 0,448 |
| Yağ (%) | 43,2±4,06 | 43,00 (34,00-50,00) | 41,2±6,46 | 42,00 (32,00-55,00) | 1,163 | | 0,262 |
| Doymuş yağ asidi (g) | 23,8±6,55 | 23,16 (13,99-36,85) | 24,1±6,47 | 25,18 (10,77-33,47) | -0,156 | | 0,878 |
| Tekli Doymamış yağ asidi (g) | 26,2±6,78 | 27,47 (16,51-41,41) | 25,0±8,05 | 23,89 (12,70-42,70) | 0,891 | | 0,386 |
| Çoklu Doymamış yağ asidi (g) | 18,4±3,95 | 18,25 (12,05-26,80) | 17,3±4,90 | 15,88 (11,70-32,80) | | -1,018 | 0,309 |
| Kolesterol (mg) | 217,9±79,47 | 237,65 (87,53-366,63) | 252,9±79,84 | 249,12 (124,82-391,31) | -2,016 | | 0,061 |
| Omega-3 yağ asidi (g) | 1,1±0,50 | 0,98 (0,40-2,20) | 1,0±0,48 | 0,88 (0,56-2,24) | | -0,047 | 0,962 |
| Omega-6 yağ asidi (g) | 17,2±3,98 | 17,19 (10,80-25,50) | 16,1±4,86 | 14,87 (10,94-31,85) | | -1,207 | 0,227 |
| Posa (g) | 18,9±4,72 | 19,06 (12,52-28,83) | 18,2±4,36 | 19,91 (10,48-25,88) | 0,600 | | 0,557 |
| Çözünür posa (g) | 5,9±1,70 | 5,93 (3,25-9,75) | 6,0±1,87 | 5,87 (3,55-9,76) | -0,142 | | 0,889 |
| Çözünmez posa (g) | 12,3±3,00 | 11,05 (8,62-17,33) | 11,7±2,75 | 12,06 (6,33-15,19) | 1,060 | | 0,305 |

§Eşleştirilmiş örnekler t testi; ¶Wilcoxon testi.

Çizelge 4.9. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası mikro besin ögeleri alım düzeylerinin ortalama ± standart sapma ($\bar{X}$±SS) ve ortanca (min-max) değerleri

| Mikro besin ögeleri | Müdahale öncesi | | Müdahale sonrası | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\bar{X}$±SS | Ortanca (min-max) | $\bar{X}$±SS | Ortanca (min-max) | t[§] | Z[¶] | p |
| A vitamini (µg) | 800,0±366,84 | 756,53 (160,03-1699,50) | 1154,4±1012,85 | 833,71 (314,30-4567,61) | | -1,396 | 0,163 |
| E vitamini (mg) | 22,1±4,36 | 22,14 (14,70-32,60) | 20,8±6,38 | 17,81 (15,11-41,00) | | -1,207 | 0,227 |
| K vitamini (µg) | 101,8±91,76 | 65,97 (19,45-354,57) | 117,1±113,52 | 66,70 (40,98-501,90) | | -0,308 | 0,758 |
| $B_1$ vitamini (mg) | 0,8±0,19 | 0,83 (0,48-1,25) | 0,8±0,17 | 0,77 (0,52-1,06) | 0,246 | | 0,809 |
| $B_2$ vitamini (mg) | 1,1±0,34 | 1,14 (0,45-1,75) | 1,2±0,31 | 1,11 (0,73-1,83) | -0,658 | | 0,520 |
| $B_3$ vitamini (mg) | 21,9±6,70 | 23,98 (10,81-35,42) | 22,7±4,70 | 23,88 (14,34-28,33) | -0,383 | | 0,707 |
| $B_6$ vitamini (mg) | 1,2±0,34 | 1,23 (0,66-2,04) | 1,2±0,31 | 1,32 (0,70-1,92) | -0,272 | | 0,789 |
| $B_{12}$ vitamini (µg) | 4,0±2,08 | 3,38 (0,82-8,00) | 4,6±3,18 | 4,39 (1,91-15,60) | | -0,213 | 0,831 |
| Folat (µg) | 260,4±79,34 | 253,99 (135,42-451,39) | 266,9±77,87 | 263,58 (161,36-463,06) | -0,302 | | 0,767 |
| C vitamini (mg) | 88,9±54,96 | 70,71 (37,49-225,09) | 125,0±61,74 | 108,94 (40,76-253,22) | | -1,917 | 0,055 |
| Sodyum(mg) | 1096,5±440,19 | 1218,25 (366,40-2012,00) | 1164,6±267,11 | 1230,63 (650,05-1755,42) | -0,539 | | 0,598 |
| Potasyum (mg) | 2179,3±575,61 | 2286,50 (1286,15-3361,85) | 2281,4±539,34 | 2276,70 (1496,93-3552,11) | -0,653 | | 0,523 |
| Kalsiyum (mg) | 590,7±224,94 | 524,06 (197,22-1005,40) | 609,7±209,60 | 558,44 (295,44-1034,56) | -0,304 | | 0,765 |
| Magnezyum (mg) | 237,1±49,66 | 233,50 (138,70-328,50) | 223,9±45,49 | 214,53 (165,90-313,60) | 1,058 | | 0,306 |
| Fosfor (mg) | 936,3±215,57 | 1001,21 (538,90-1309,70) | 948,3±175,02 | 936,27 (616,53-1241,95) | -0,216 | | 0,832 |
| Demir (mg) | 9,3±2,08 | 9,91 (5,46-13,18) | 8,9±2,01 | 8,98 (6,33-13,62) | 0,543 | | 0,595 |
| Çinko (mg) | 8,6±2,40 | 8,47 (4,67-12,70) | 8,3±1,92 | 8,50 (5,39-12,76) | 0,404 | | 0,692 |

[§]Eşleştirilmiş örnekler t testi; [¶]Wilcoxon testi.

Çizelge 4.10. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası enerji ve besin ögeleri alımlarının TÜBER 2022'ye göre karşılama yüzdelerinin ortalama ± standart sapma (X̄±SS) ve ortanca (min-max) değerleri

| Mikro besin ögeleri | Müdahale öncesi | | Müdahale sonrası | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | X̄±SS | Ortanca (min-max) | X̄±SS | Ortanca (min-max) | t§ | Z¶ | p |
| Enerji (kkal) | 79,0±12,14 | 80,58 (51,96-97,66) | 79,0±10,52 | 82,05 (61,04-94,53) | 0,002 | | 0,999 |
| Karbonhidrat (g) | 124,7±24,36 | 117,22 (86,84-178,15) | 129,7±28,56 | 128,18 (76,20-184,71) | -0,935 | | 0,364 |
| Posa (g) | 75,6±18,89 | 76,24 (50,08-115,32) | 73,0±17,44 | 79,64 (41,92-103,52) | 0,600 | | 0,557 |
| Protein (g) | 145,7±42,29 | 153,28 (68,65-201,84) | 152,1±39,34 | 154,11 (84,13-214,58) | -0,694 | | 0,498 |
| Omega 3 (%) | 120,8±49,60 | 105,06 (56,19-224,38) | 119,7±60,75 | 96,80 (68,23-292,25) | | -0,024 | 0,981 |
| Omega 6 (%) | 252,8±69,02 | 270,44 (149,93-378,16) | 227,4±42,65 | 227,74 (157,89-357,43) | | -1,444 | 0,149 |
| A vitamini (µg) | 121,7±56,44 | 116,39 (24,62-261,46) | 177,6±155,82 | 128,26 (48,35-702,71) | | -1,396 | 0,163 |
| E vitamini (mg) | 201,0±39,62 | 201,27 (133,64-296,36) | 188,7±57,99 | 161,91 (137,36-372,73) | | -1,207 | 0,227 |
| K vitamini (µg) | 145,4±131,08 | 94,24 (27,79-506,53) | 167,3±162,18 | 95,29 (58,54-717,00) | | -0,308 | 0,758 |
| $B_1$ vitamini (mg) | 127,1±22,96 | 121,97 (93,40-176,27) | 123,9±21,07 | 126,81 (85,91-162,85) | 0,429 | | 0,673 |
| $B_2$ vitamini (mg) | 71,2±21,36 | 71,25 (28,13-109,38) | 75,0±19,58 | 69,38 (45,63-114,38) | -0,658 | | 0,520 |
| $B_3$ vitamini (mg) | 209,1±49,76 | 215,68 (132,33-334,18) | 219,3±47,66 | 213,33 (153,49-306,33) | -0,530 | | 0,604 |
| $B_6$ vitamini (mg) | 76,7±21,23 | 76,88 (41,25-127,50) | 78,1±19,64 | 82,50 (43,75-120,00) | -0,272 | | 0,789 |
| $B_{12}$ vitamini (µg) | 99,7±52,02 | 84,50 (20,50-200,00) | 114,8±79,55 | 109,75 (47,75-390,00) | | -0,213 | 0,831 |
| Folat (µg) | 78,9±24,04 | 76,97 (41,04-136,78) | 80,9±23,60 | 79,87 (48,90-140,32) | -0,302 | | 0,767 |
| C vitamini (mg) | 93,6±57,85 | 74,43 (39,46-236,94) | 131,6±64,99 | 114,67 (42,91-266,55) | | -1,917 | 0,055 |
| Potasyum (mg) | 62,3±16,45 | 65,33 (36,75-96,05) | 65,2±15,41 | 65,05 (42,77-101,49) | -0,653 | | 0,523 |
| Kalsiyum (mg) | 60,3±23,33 | 55,06 (19,72-105,03 | 62,0±21,00 | 57,95 (29,54-103,46) | -0,272 | | 0,789 |
| Demir (mg) | 58,0±12,98 | 61,94 (34,13-82,38) | 55,8±12,55 | 56,13 (39,56-85,13) | 0,543 | | 0,595 |

§Eşleştirilmiş örnekler t testi; ¶ Wilcoxon testi.

## 4.7. Katılımcıların Biyokimyasal Parametreleri

Çizelge 4.11'de katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası hormonal parametrelerindeki değişim sunulmuştur. Buna göre, katılımcıların TSH düzeyleri 1,78 (0,68-4,39) µIU/mL'den 2,47 (0,85-4,00) µIU/mL'ye anlamlı bir artış göstermiştir (p<0,05).

Çizelge 4.11. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası hormonal parametreleri ve Ferriman-Gallwey skorları

| Değişkenler | Müdahale öncesi | | Müdahale sonrası | | t§ | Z¶ | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | X̄±SS | Ortanca (min-max) | X̄±SS | Ortanca (min-max) | | | |
| LH (mIU/mL) | 9,7±7,03 | 6,63 (2,29-24,50) | 13,0±16,16 | 5,78 (3,03-69,70) | | -0,592 | 0,554 |
| FSH (mIU/mL) | 5,8±2,34 | 5,76 (2,12-9,90) | 5,9±3,26 | 5,47 (1,85-15,08) | -0,182 | | 0,858 |
| LH/FSH | 1,7±0,96 | 1,29 (0,29-3,53) | 2,0±1,14 | 1,98 (0,33-4,62) | -1,354 | | 0,195 |
| Estradiol (pg/mL) | 107,6±73,99 | 80,00 (31,00-255,48) | 152,0±128,84 | 120,15 (40,84-513,59) | | -1,112 | 0,266 |
| Androstenedion (ng/mL) | 4,0±2,12 | 3,73 (0,57-9,29) | 3,3±1,26 | 3,33 (1,19-5,68) | 1,176 | | 0,257 |
| Total testosteron (ng/dL) | 48,4±30,90 | 37,24 (17,13-136,00) | 36,3±12,18 | 35,68 (17,90-64,56) | | -1,302 | 0,193 |
| Serbest testosteron (pg/mL) | 2,4±0,64 | 2,25 (1,40-3,90) | 2,8±1,01 | 2,72 (1,23-5,42) | -1,742 | | 0,101 |
| Progesteron (ng/mL) | 2,2±3,99 | 0,46 (0,00-12,88) | 4,5±7,25 | 0,82 (0,00-20,67) | | -1,775 | 0,076 |
| Prolaktin (ng/mL) | 12,7±4,25 | 12,33 (8,38-23,74) | 12,5±3,33 | 12,90 (8,10-21,90) | | -0,118 | 0,906 |
| DHEA-S (µg/dL) | 302,0±169,13 | 223,17 (120,06-674,40) | 249,5±113,28 | 227,10 (119,73-569,80) | | -0,828 | 0,407 |
| TSH (µIU/mL) | 1,9±0,96 | 1,78 (0,68-4,39) | 2,3±0,93 | 2,47 (0,85-4,00) | | -2,154 | 0,031* |
| Ferriman-Gallwey skoru | 11,5±5,55 | 10,00 (4,00-21,00) | 11,1±4,79 | 11,00 (4,00-21,00) | | -0,542 | 0,588 |

§Eşleştirilmiş örnekler t testi; ¶ Wilcoxon testi, *p<0,05.

Katılımcıların metabolik profillerinin değerlendirildiği Çizelge 4.12'ye göre açlık kan glukozu, açlık insülini, HOMA-IR, LDL-kolesterol ve total kolesterol seviyeleri çalışma sonunda azalma göstermiş olsa da, aradaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.12. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası metabolik profilleri

| Değişkenler | Müdahale öncesi | | Müdahale sonrası | | t§ | Z¶ | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | X̄±SS | Ortanca (min-max) | X̄±SS | Ortanca (min-max) | | | |
| Açlık kan glukozu (mg/dL) | 83,5±4,67 | 83,00 (75,00-93,00) | 81,4±7,42 | 82,00 (67,00-98,00) | 1,251 | | 0,229 |
| Açlık insülini (mU/L) | 7,2±2,39 | 7,90 (3,10-11,25) | 7,1±2,89 | 7,04 (2,30-14,24) | 0,142 | | 0,889 |
| HOMA-IR | 1,5±0,52 | 1,60 (0,57-2,32) | 1,4±0,55 | 1,40 (0,46-2,39) | 0,449 | | 0,624 |
| Trigliserid (mg/dL) | 67,3±19,23 | 66,00 (44,00-100,00) | 79,0±24,09 | 71,00 (52,00-129,00) | -1,958 | | 0,068 |
| HDL-kolesterol (mg/dL) | 59,9±11,42 | 55,00 (43,00-78,00) | 58,9±13,25 | 58,40 (41,70-80,20) | 0,527 | | 0,605 |
| LDL-kolesterol (mg/dL) | 112,3±26,05 | 114,00 (70,00-156,00) | 103,9±26,12 | 109,00 (49,00-143,00) | 1,915 | | 0,073 |
| VLDL-kolesterol (mg/dL) | 13,5±3,91 | 13,00 (9,00-20,00) | 15,7±4,97 | 14,00 (10,00-26,00) | | -1,661 | 0,097 |
| Total kolesterol (mg/dL) | 185,6±28,82 | 188,00 (134,00-243,00) | 178,5±34,29 | 171,00 (105,00-243,00) | 1,336 | | 0,200 |

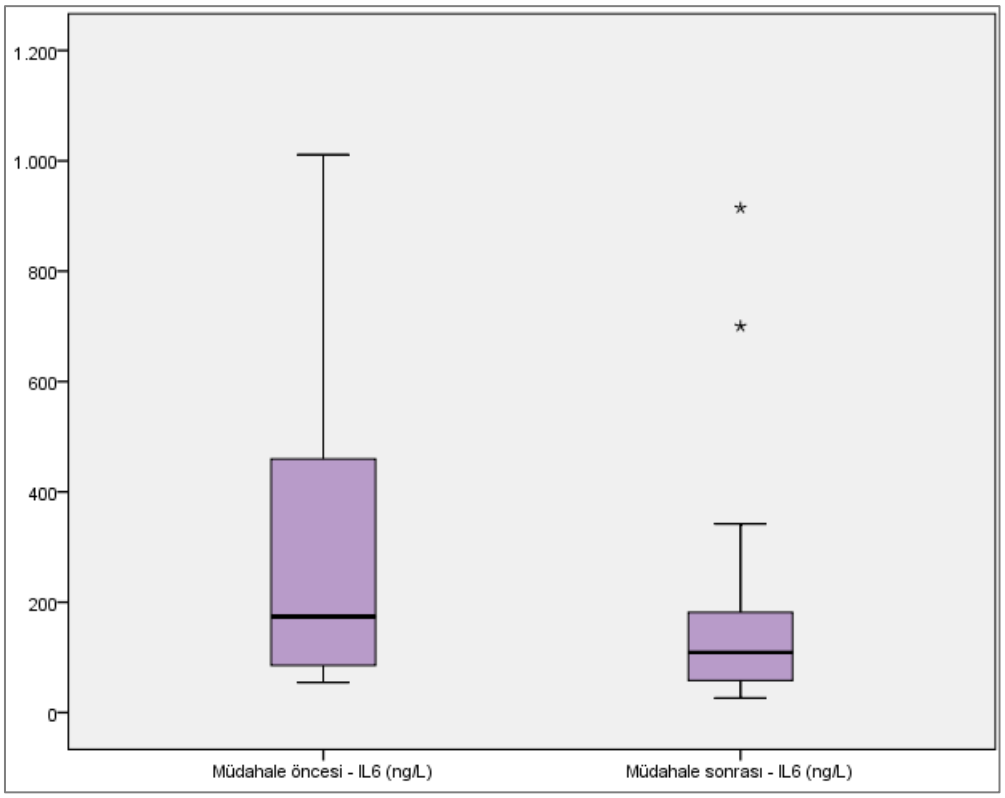
§Eşleştirilmiş örnekler t testi; ¶Wilcoxon testi.

Çizelge 4.13'te müdahale öncesi ve sonrasında katılımcıların oksidatif stres belirteçlerinden MDA, TAS ve TOS, inflamasyon belirteçlerinden IL-6, TNF-α ve CRP değerlendirilmiş; aynı zamanda intestinal bariyer geçirgenliğinin tayini için zonulin değerindeki değişim incelenmiştir. Buna göre oksidatif stres ve inflamasyonda CRP dışındaki diğer değerler için ortanca değerlerde olumlu yönde değişim gözlenmiştir. IL-6 (174,00; 109,00 ng/L)'daki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer parametrelerden TNF-α (318,20; 293,40 ng/L), MDA (5,56; 4,69 nmol/L) ve TOS (3,93; 3,08 μmol/L) azalmış; CRP (2,01; 2,26 mg/L) ve TAS (1,51; 1,56 mmol/L) ise artmıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.13. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası oksidatif stres ve inflamasyon belirteçleri ve intestinal bariyer geçirgenlikleri

| Değişkenler | Müdahale öncesi | | Müdahale sonrası | | Z¶ | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | X̄±SS | Ortanca (min-max) | X̄±SS | Ortanca (min-max) | | |
| IL-6 (ng/L) | 291,3±262,09 | 174,00 (54,46-1011,00) | 194,7±247,28 | 109,10 (26,14-914,70) | -3,053 | 0,002* |
| TNF-α (ng/L) | 575,1±734,75 | 318,20 (81,22-3012,00) | 504,5±621,66 | 293,40 (53,12-2309,00) | -1,207 | 0,227 |
| CRP (mg/L) | 2,6±1,64 | 2,01 (1,06-7,39) | 2,9±2,13 | 2,26 (1,17-9,94) | -0,971 | 0,332 |
| MDA (nmol/L) | 5,8±1,91 | 5,56 (3,08-9,66) | 6,3±3,99 | 4,69 (2,71-16,01) | -0,544 | 0,586 |
| TAS (mmol/L) | 1,5±0,15 | 1,51 (1,39-1,92) | 1,5±0,18 | 1,56 (1,21-1,84) | -0,284 | 0,776 |
| TOS (μmol/L) | 4,0±1,35 | 3,93 (2,03-7,70) | 3,8±2,03 | 3,08 (1,91-8,30) | -1,349 | 0,117 |
| OSİ | 0,3±0,09 | 0,25 (0,15-0,49) | 0,3±0,17 | 0,20 (0,13-0,69) | -1,396 | 0,163 |
| Zonulin (ng/mL) | 46,0±59,13 | 21,00 (4,47-250,00) | 43,6±60,19 | 20,69 (3,95-236,20) | -1,065 | 0,287 |

¶ Wilcoxon testi, *p<0,05. IL-6: İnterlökin- 6; TNF-α: Tümör nekroz faktörü-alfa; CRP: C-reaktif protein; MDA: Malondialdehit; TAS: Total antioksidan kapasite; TOS: Total oksidan kapasite; OSİ: Oksidatif stres indeksi.




Şekil 4.2. Katılımcıların IL-6 düzeylerindeki değişim

### 4.8. Katılımcıların İntestinal Mikrobiyota Analizleri

Krona görüntülemesinde içeriden dışarıya doğru halkalar farklı taksonomik birimleri ifade eder. İlgili taksonomik birimin alanı, o alana ait operasyonel taksonomik birimler (operational taxonomic units (OTU)) bolluklarının görselleştirilmesidir.

Katılımcıların müdahale öncesindeki Krona görüntülemesi Şekil 4.3'te gösterilmiştir. Buna göre; en baskın türlerin Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria ve Verrucomicrobia filumlarına ait olduğu belirlenmiştir.

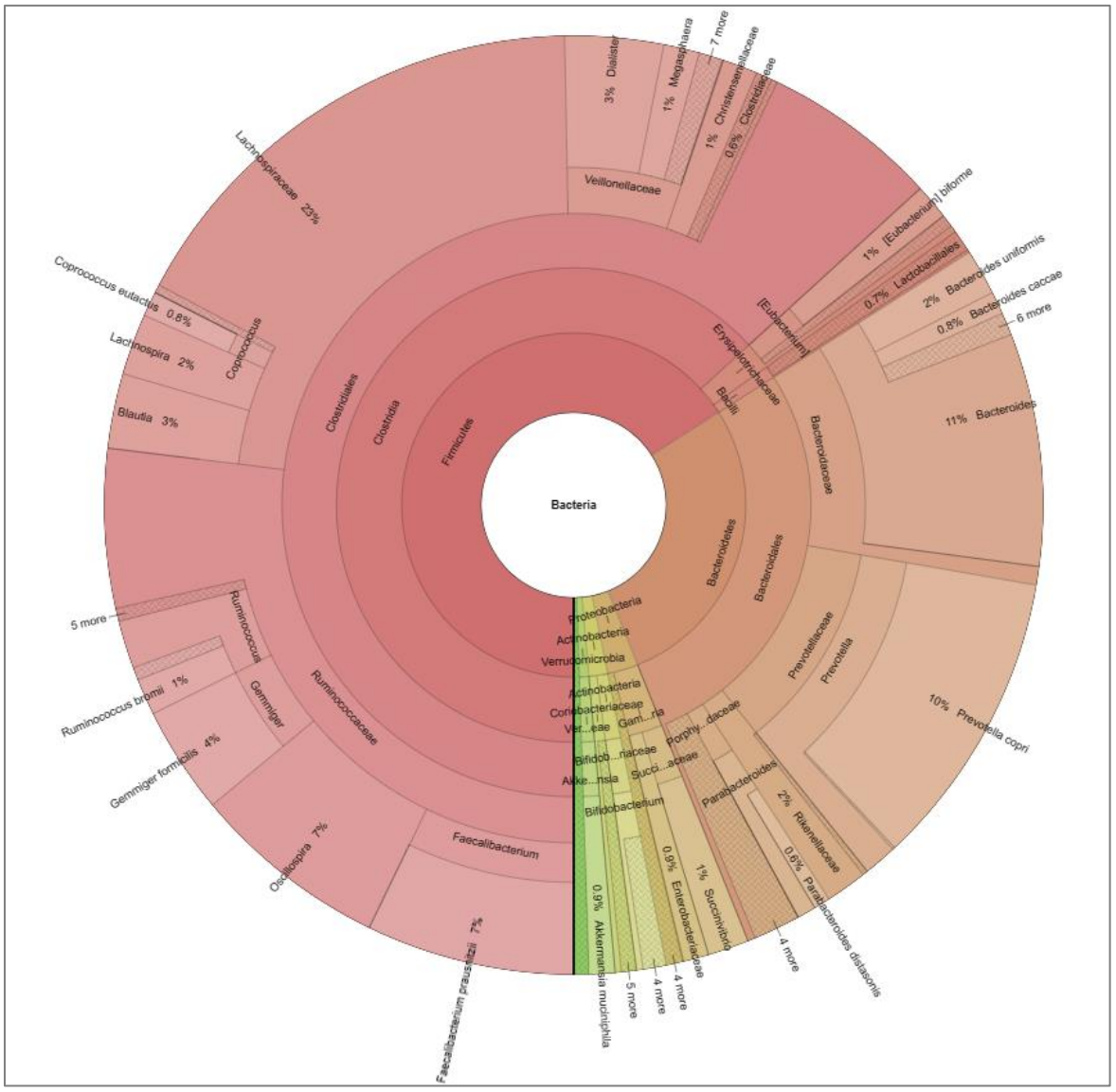
Firmicutes filimunun Clostridia, Erysipelotrichia ve Bacilli sınıfları, Clostridiales takımı ve bu takıma ait Lachnospiraceae ve Ruminococcaceae aileleri, diğer aile düzeyinde Veillonellaceae ve cins düzeyinde ise Lachnospiraceae ailesine ait *Blautia, Lachnospira* ve *Coprococcus,* Ruminococcaceae ailesine ait *Ruminococcus, Gemmiger, Faecalibacterium* cinslerinin göreceli bolluğu yüksektir.

Bacteroidetes filumunun Bacteroidales takımı, bu takımın Prevotellaceae ve Bacteroidaceae aileleri, Bacteroidaceae'nin *Bacteroides* cinsi ve Prevotellaceae'nin de *Prevotella* cinsinin göreceli bolluğu yüksektir.

Actinobacteria filumunun Coriobacteriaceae ve Bifidobacteriaceae ailesi, Bifidobacteriaceae ailesinin de *Bifidobacterium* cinsinin göreceli bolluğunun yüksek olduğu saptanmıştır.

Proteobacteria filumunun Gammaproteobacteria sınıfı, bu sınıfa ait Succinivibrionaceae ve Enterobacteriaceae aileleri ve Succinivibrionaceae ailesinin *Succinivibrio* cinsinin göreceli bolluğunun yüksek olduğu belirlenmiştir.

Verrucomicrobia filumundan Verrucomicrobiaceae ailesi, bu aileye ait *Akkermensia* cinsine ait türlerin göreceli bolluğu yüksektir.




Şekil 4.3. Müdahale öncesindeki Krona görüntülemesi

Müdahale sonrasındaki Krona görüntülemesi Şekil 4.4'te gösterilmiştir. Buna göre; en baskın türlerin Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria ve Verrucomicrobia filumlarına ait olduğu belirlenmiştir.

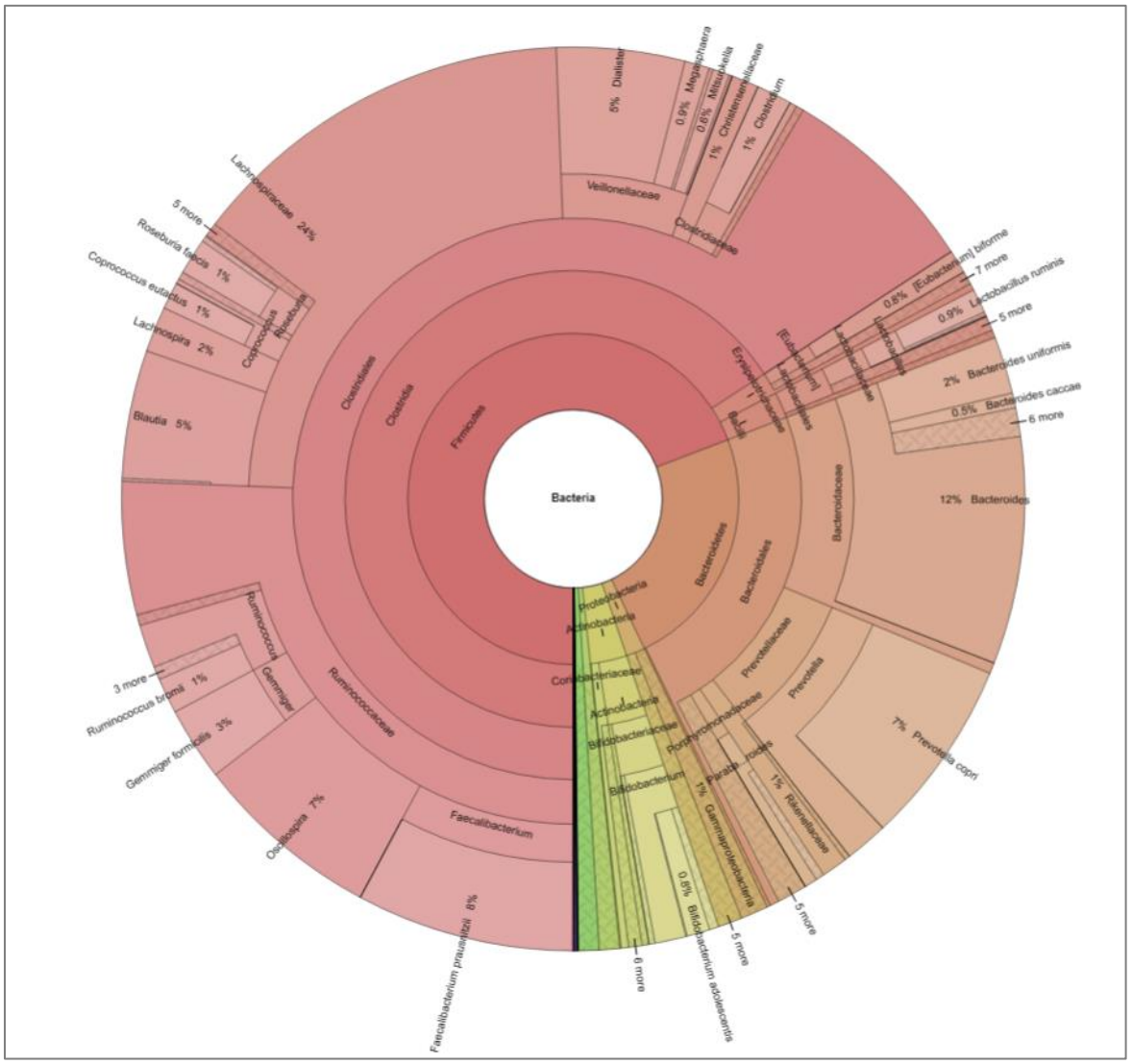
Firmicutes filimunun Clostridia, Erysipelotrichia ve Bacilli sınıfları, Clostridiales takımı ve bu takıma ait Ruminococcaceae ve Lachnospiraceae aileleri, ayrıca Clostridiaceae ve Veillonellaceae aileleri, cins düzeyinde ise Lachnospiraceae ailesine ait *Blautia, Coprococcus, Roseburia* cinsleri, Ruminococcaceae ailesine ait *Faecalibacterium, Ruminococcus ve Gemmiger* cinslerinin göreceli bolluğunun yüksek olduğu saptanmıştır.

Bacteroidetes filumunun Bacteroidia sınıfı, bu sınıfın Bacteroidales takımı, bu takımın Prevotellaceae ve Bacteroidaceae aileleri ve Prevotellaceae'nin *Prevotella* cinsi ile birlikte Bacteroidaceae ailesinin de *Bacteroides* cinsinin göreceli bolluğu yüksek olarak belirlenmiştir.

Actinobacteria filumunun Coriobacteriia sınıfı, Bifidobacteriales, Actinomycetales ve Coriobacteriales takımları, Bifidobacteriales takımının Bifidobacteriaceae ailesi ile birlikte Coriobacteriales takımının Coriobacteriaceae ailesi, Bifidobacteriaceae ailesinin de *Bifidobacterium* cinsinin göreceli bolluğu yüksektir.

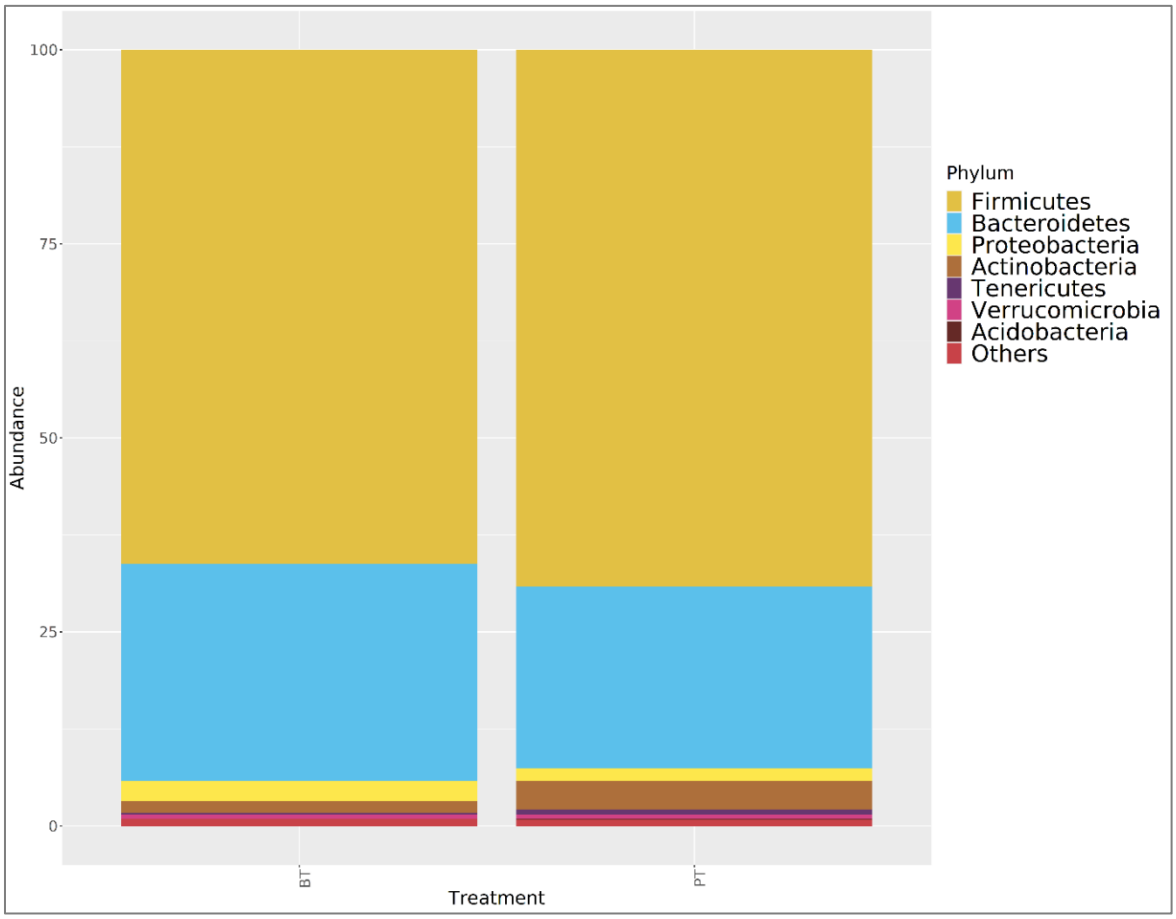
Proteobacteria filumunun Gammaproteobacteria, Alphaproteobacteria, Betaproteobacteria, Deltaproteobacteria sınıfları, Gammaproteobacteria sınıfının Pseudomonadales takımı ve Succinivibrionaceae ile Enterobacteriaceae aileleri, Alphaproteobacteria sınıfının Sphingomonadales ve Rhizobiales takımları; Betaproteobacteria sınıfının Burkholderiales takımı; Deltaproteobacteria sınıfının Desulfovibrionales takımının göreceli bolluğu yüksek olarak saptanmıştır.

Verrumicrobia filumunun Verrucomicrobiaceae ailesi, bu aileye ait *Akkermensia* cinsine ait türlerin göreceli bolluğu yüksektir.




Şekil 4.4. Müdahale sonrasındaki Krona görüntülemesi

Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre filum düzeyinde göreceli bolluk değişimleri Şekil 4.5'te gösterilmiştir. Buna göre çalışmanın başlangıcında en yüksek göreceli bolluğa sahip altı filum sırasıyla Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Verrucomicrobia, Tenericutes iken; müdahale sonrasında bu sıra Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Tenericutes olacak şekilde değişiklik göstermiştir. Müdahale sonrasında Firmicutes (BT:%65,9; PT:%69,2) ve Actinobacteria (BT:%1,8; PT:%3,6) göreceli bolluklarının artarken, Bacteroidetes (BT:%28,0; PT:%23,8) ve Proteobacteria (BT:%2,9; PT:%1,8) göreceli bolluklarının ise azaldığı gözlenmiştir. Verrucomicribia (BT:%0,9; PT:%0,7) ve Tenericutes (BT:%0,5; PT:%0,7) filumlarının ise çalışma süresince benzer kaldığı belirlenmiştir.



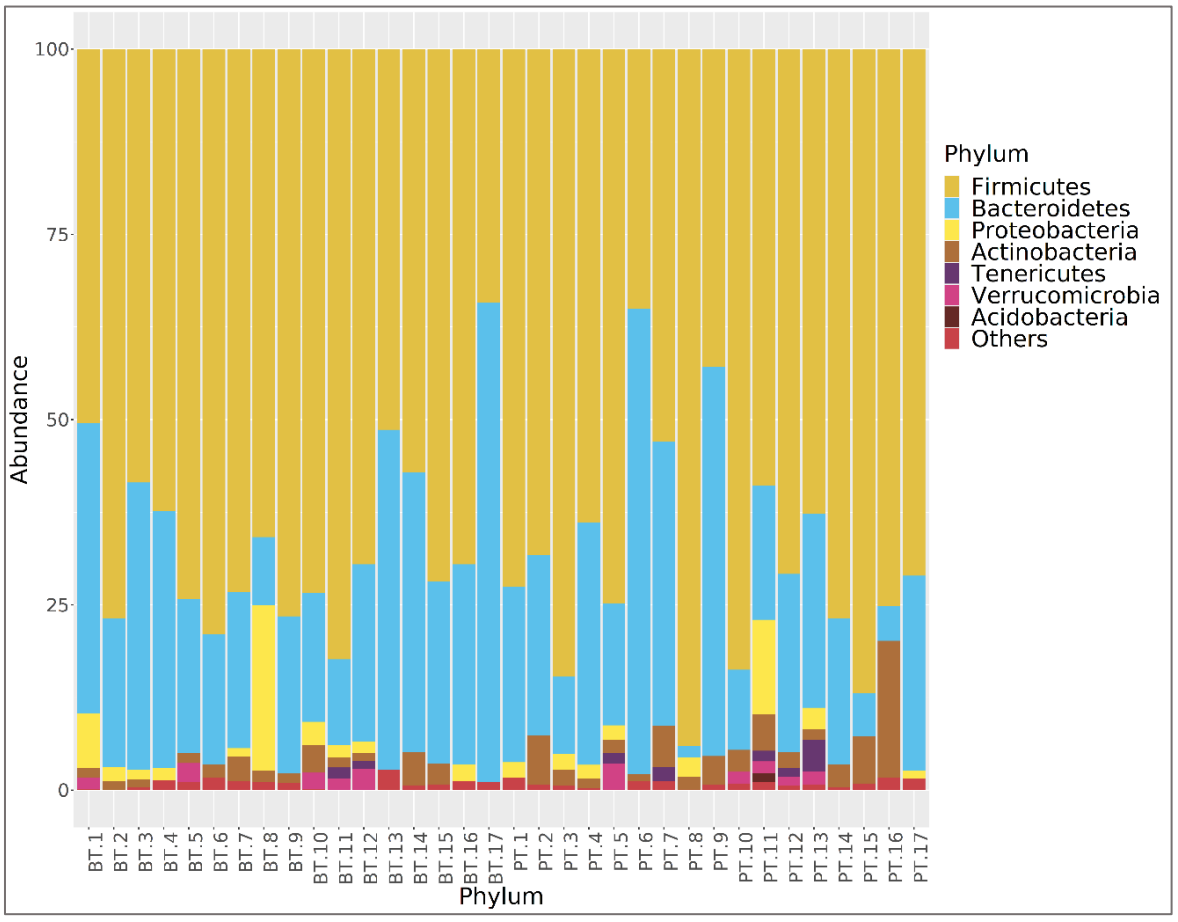

BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

Şekil 4.5. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre filum düzeyinde göreceli bolluk değişimleri

Şekil 4.6' da katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasındaki filum düzeyindeki göreceli bolluklarının bireysel olarak değerlendirmesi sunulmuştur. Birinci katılımcının filum düzeyinde özellikle Firmicutes'in göreceli bolluğu (BT:%50,5; PT:%72,5) artış göstermiştir. Aynı katılımcının Bacteroidetes filumunda %39,2'den %23,7'ye azalmaya ek olarak, Proteobacteria (BT:%7,3; PT:%2,1), Actinobacteria (BT:%1,3; PT:%0,8) ve Verrucomicrobia (BT:%1,6; PT:%0,5) göreceli bollukları da düşüş göstermiştir. İkinci katılımcıda Firmicutes filumunun %76,8'den %68,3'e gerilediği, Bacteroidetes filumunun ise %20,1'den %24,4'e yükseldiği görülürken, diğer filumlardan Actinobacteria'nın artışı %1,2'den %6,6'ya olmuştur. Üçüncü katılımcıda ise Firmicutes'te (BT:%58,5; PT:%84,7) artış, Bacteroidetes'te (BT:%38,8; PT:%10,4) azalma olmuş, Actinobacteria (BT:%1,1; PT:%2,2) ve Proteobacteria (BT:%1,3; PT:%2,1) filumlarında da yükselme gözlenmiştir. Dördüncü katılımcılının Firmicutes (BT:%62,4; PT: 63,9), Bacteroidetes (BT:34,6; PT:%32,7), Actinobacteria (BT:%1,0; PT:%1,3) ve Proteobacteria (BT:%1,6; PT: 1,8)

göreceli bollukları çalışma süresince benzer kalmıştır. Beşinci katılımcının filum düzeyinde göreceli bollukları incelendiğinde, Firmicutes (BT:%74,3; PT:%74,8) ve Actinobacteria (BT:%1,3; PT:%1,8) filumları benzer kalırken, Bacteroidetes (BT:%20,7; PT:%16,4) azalmış, Proteobacteria (BT:%0,5; PT:%1,9) ve Verrucomicrobia (BT:%2,5; PT:%3,6) ise artmıştır. Altıncı katılımcının filumlarına bakıldığında, Firmicutes filumu %79,0'dan %35,0'e gerilemiş, Bacteroidetes ise %17,5'ten %62,8'e yükselmiştir. Actinobacteria (BT:%1,8; PT:1,0) azalmış, Proteobacteria (BT:%0,5; PT:%0,6) ise benzer kalmıştır. Yedinci katılımcının da benzer şekilde Firmicutes (BT:%73,3; PT: %53,0) düzeyi azalırken, Bacteroidetes (BT:%21,0; PT: %38,4) düzeyi artmıştır. Aynı katılımcının Actinobacteria filumu %3,4'ten %5,6'ya yükselirken, Proteobacteria filumu ise %1,1'den %0,3'e düşmüştür. Sekizinci katılımcının Firmicutes göreceli bolluğu %65,9'dan %94,0'a artmış, Bacteroidetes göreceli bolluğu %9,2'den %1,5'e, Proteobacteria ise %22,3'ten %2,6'ya düşmüştür. Actinobacteria (BT:%1,5; PT:%1,8) filumu ise benzer kalmıştır. Dokuzuncu katılımcının başlangıçta göreceli bolluğu %76,5 olan Firmicutes filumu çalışma sonucunda %42,9'a düşerken, Bacteroidetes filumu ise %21,2'den %52,6'ya yükselmiştir. Actinobacteria (BT:%1,3; PT:%3,9) filumu artmış, Proteobacteria (BT:%0,8; PT:%0,7) ise oldukça benzer kalmıştır. Onuncu katılımcının filum düzeyinde göreceli bolluklarına bakıldığında Firmicutes'in %73,3'ten %83,8'e yükseldiği, Bacteroidetes'in %17,4'ten %10,8'e, Actinobacteria'nın %3,8'den %3,0'e, Proteobacteria'nın %3,1'den %0,7'ye ve Verrucomicrobia'nın da %2,2'den %1,6'ya düştüğü belirlenmiştir. On birinci katılımcının ise Firmicutes (BT:%82,3; PT:%58,9) göreceli bolluğu azalmış, Bacteroidetes (BT:%11,6; PT:%18,1), Proteobacteria (BT:%1,7; PT:%12,7) ve Actinobacteria (BT:%1,4; PT:%5,0) göreceli bolluğu artmış ve Verrucomicrobia (BT:%1,5; PT:%1,6) göreceli bollukları ise çalışma süresince benzer kalmıştır. On ikinci katılımcının Firmicutes (BT:%69,5; PT:%70,8), Bacteroidetes (BT:%24,0; PT:%24,1) filumları benzer bulunurken, Actinobacteria filumu %1,1'den %2,1'e yükselmiş, Verrucomicrobia (BT:%2,9; PT:%1,3) ve Proteobacteria (BT:%1,5; PT:%0,5) filumlarının göreceli bolluğu ise düşüş göstermiştir. On üçüncü katılımcının filum düzeyinde göreceli bolluklarına bakıldığında Firmicutes (BT:%51,4; PT:%62,8), Proteobacteria (BT:%0,3; PT:%2,9), Verrucomicrobia (BT:%1,0; PT:%1,8), Actinobacteria (BT:%0,6; PT:%1,4) artarken, Bacteroidetes'in (BT:%45,8; PT:%26,1) azaldığı görülmüştür. On dördüncü katılımcının ise Firmicutes (BT:%57,2; PT:%76,8) filumu artmış, Bacteroidetes (BT:%37,7; PT:%19,7) ve Actinobacteria (BT:%4,5; PT:%3,1) azalırken, Verrucomicrobia (BT:%0,2; PT:%0,1) ve Proteobacteria (BT:%0,4; PT:%0,2) benzer kalmıştır. On beşinci katılımcıda Firmicutes filumu %71,8'den

%87,0'a yükselmiş, Bacteroidetes filumu ise %24,6'dan %5,8'e düşmüştür. Aynı katılımcının Verrucomicrobia (BT:%0,5; PT:%0,6) göreceli bolluğu benzer kalmış, Actinobacteria (BT:%2,8; PT:%6,4) filumu ise artmıştır. On altıncı katılımcının Firmicutes (BT:%69,5; PT:%75,2) filumu göreceli bolluğu bir miktar artarken, Bacteroides (BT:%27,0; PT:%4,6) ve Proteobacteria (BT:%2,2; PT:%0,9) filumları düşüş göstermiştir. On yedinci katılımcıda ise Firmicutes göreceli bolluğu %34,2'den %71,1'e, Actinobacteria göreceli bolluğu %0,4'ten %0,7'ye, Proteobacteria göreceli bolluğu ise %0,4'ten %1,1'e çıkmış; Bacteroidetes (BT:%64,7; PT:%26,3) göreceli bolluğu ise azalmıştır.

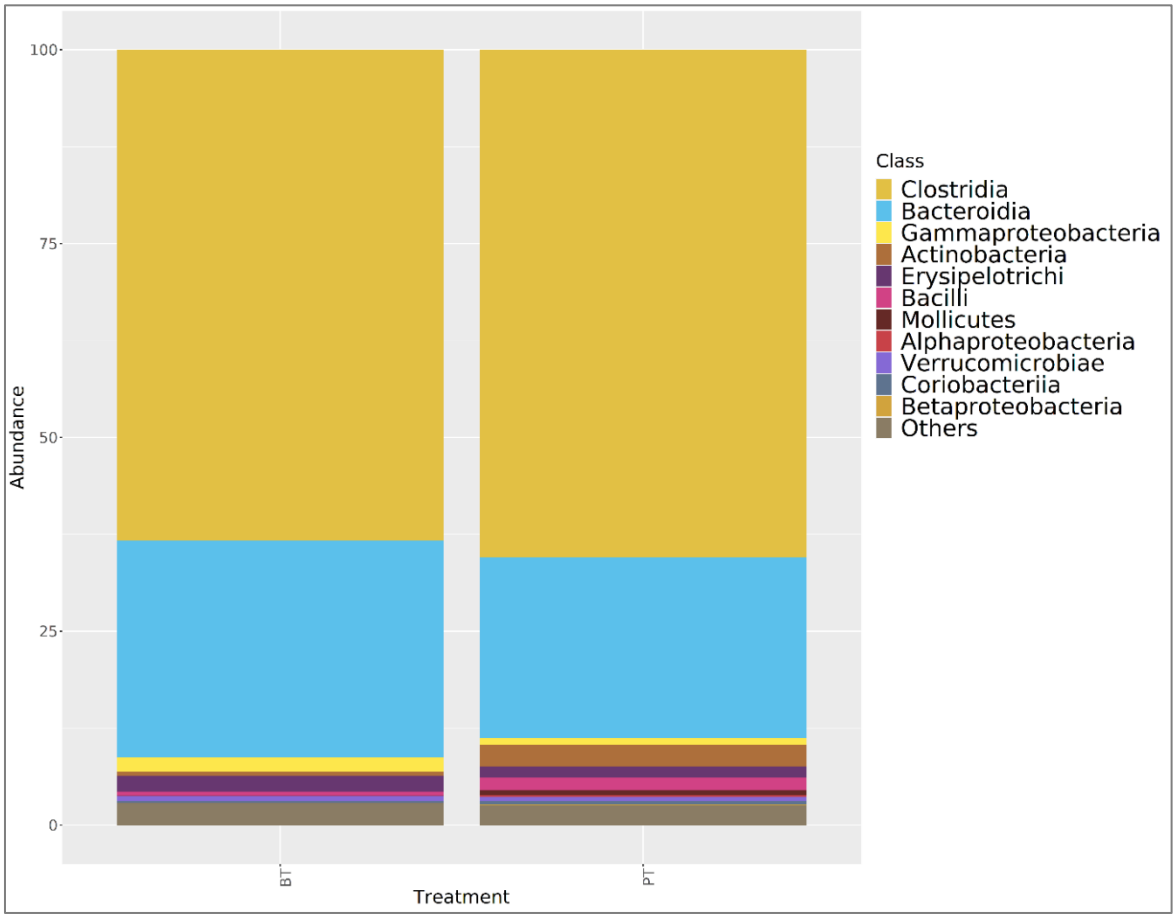



BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

Şekil 4.6. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre bireysel olarak filum düzeyinde göreceli bolluk değişimleri

Şekil 4.7'de katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasında sınıf düzeyinde göreceli bollukları verilmiştir. Çalışmanın başlangıcında tüm sınıflar arasında en yüksek bolluğa sahip olanların Clostridia, Bacteroidia, Gammaproteobacteria, Erysipelotrichi, Actinobacteria ve Verrucomicrobiae olarak sıralanırken, müdahale sonrasında Clostridia, Bacteroidia,

Actinobacteria, Bacilli, Erysipelotrichi ve Gammaproteobacteria olduğu görülmektedir. Müdahale öncesi ve sonrasında en fazla göreceli bolluğa sahip olan Clostridia (BT:%63,2; PT:%65,8) yükselmiş, Bacteroidia (BT:%28,0; PT:%23,6) azalmıştır. Diğer sınıflar incelendiğinde ise Gammaproteobacteria (BT:%2,3; PT:%1,0) sınıfında azalma; Actinobacteria (BT:%1,0; PT:%2,8) ve Bacilli (BT:%0,8; PT:%1,8) sınıflarında ise artış belirlenmiştir. Erysipelotrichi (BT:%1,9; PT:%1,6) ve Verrucomicrobiae (BT:%0,9; PT:%0,7) göreceli bollukları ise benzer kalmıştır.



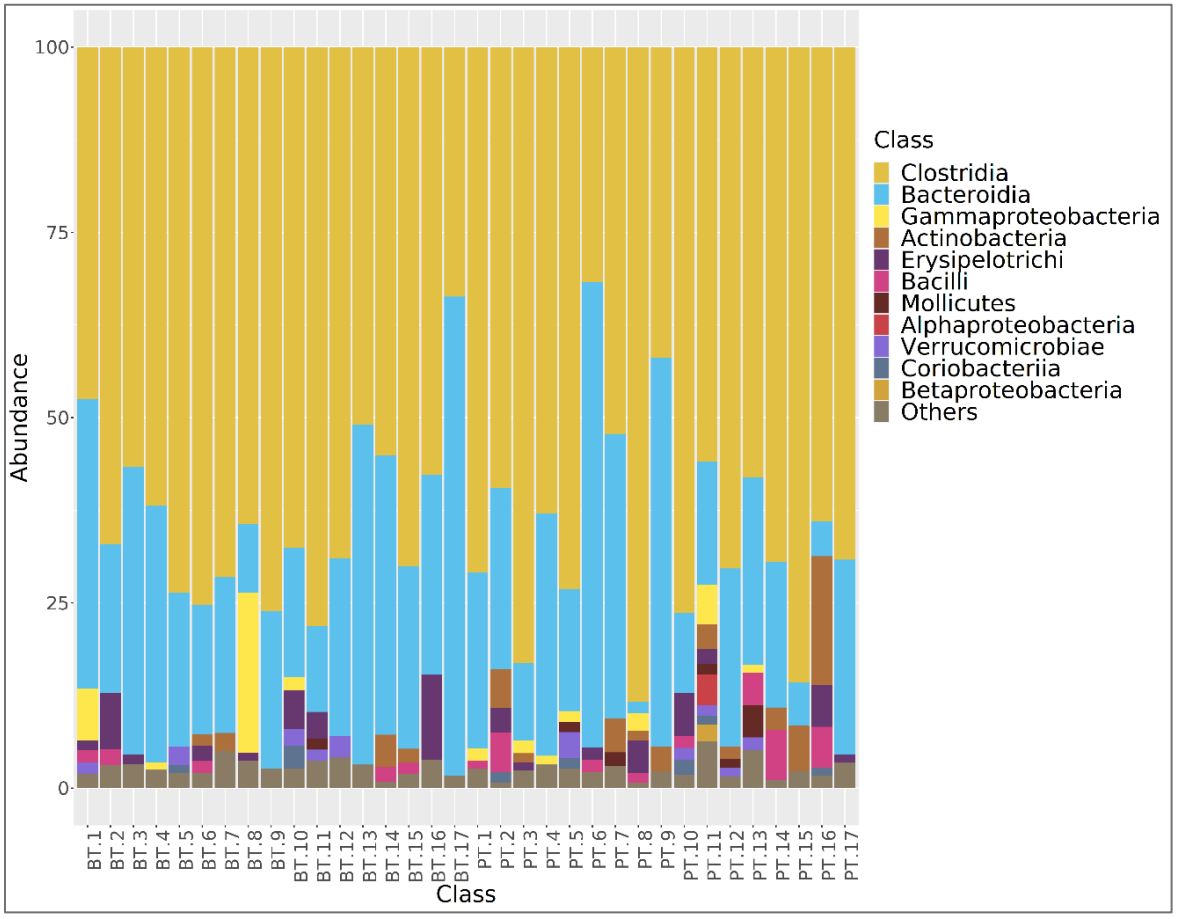

BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

Şekil 4.7. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre sınıf düzeyinde göreceli bolluk değişimleri

Şekil 4.8'de katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasındaki sınıf düzeyinde göreceli bollukları bireysel olarak değerlendirilmiştir. Buna göre; birinci katılımcının Clostridia (BT:%47,5; AT:70,9) sınıfının göreceli bolluğu artarken, Bacteroidia (BT:%39,1; PT:%23,7), Gammaproteobacteria (BT:%6,9; PT:%1,7), Verrucomicrobiae (BT:%1,6; PT:%0,5) ve Bacilli (BT:%1,7; PT:%1,1) sınıflarında ise azalma gözlenmiştir. İkinci

katılımcının ise Clostridia (BT:%67,1; PT:%59,5) göreceli bolluğu azalırken, Bacteroidia (BT:%20,1; PT:%24,4), Bacilli (BT:%2,1; PT:%5,4) ve Actinobacteria (BT:%0,6; PT:%5,2) sınıflarında ise artış belirlenmiştir. Üçüncü katılımcının Clostridia sınıfı göreceli bolluğu %56,7'den 83,1'e, Actinobacteria %0,4'ten %1,2'ye ve Gammaproteobacteria da %0,8'den %1,7'ye yükselmiş; Bacteroidia ise %38,8'den %10,4'e gerilemiştir. Dördüncü katılımcının sınıf düzeyinde göreceli bollukları incelendiğinde Clostridia (BT:%61,9; PT:%62,9), Bacteroidia (BT:%34,6; PT:%32,7) ve Bacilli (BT:%0,3; PT:%0,7)'de büyük bir değişimin olmadığı gözlenmiştir. Beşinci katılımcıda ise Clostridia (BT:%73,7; PT:%73,2) ve Actinobacteria (BT:%0,3; PT:%0,4) çalışma süresince benzer kalırken, Bacteroidia göreceli bolluğu %20,7'den %16,4'e gerilemiş, Gammaproteobacteria göreceli bolluğu (BT:%0,3; PT:%1,4) ve Verrucomicrobiae (BT:%2,5; PT:%3,6) ise artmıştır. Altıncı katılımcının sınıf düzeyinde göreceli bolluklarına bakıldığında ise en büyük değişim olan iki sınıf olarak, Clostridia %75,3'ten %31,7'ye düşüş gösterirken, Bacteroidia ise %17,5'ten %62,8'e artış göstermiştir. Yedinci katılımcının ise aksine Clostiria göreceli bolluğu %71,5'ten %52,2'ye düşmüş, Bacteroidia göreceli bolluğu %21,0'dan %38,4'e çıkmıştır. Aynı katılımcının Actinobacteria (BT:%2,5; PT:%4,6) ve Verrucomicrobiae (BT:%0,2; PT:%0,9) sınıfları artış göstermiştir. Sekizinci katılımcıda çalışma başlangıcında sınıf düzeyinde en yüksek oranda olan Clostridia ve Gammaproteobacteria sınıflarından, Clostridia %64,4'ten %88,4'e çıkmış, Gammaproteobacteria ise %%21,7'den %2,4'e düşmüştür. Bacteroidia göreceli bolluğu %9,2'den %1,5'e düşerken, Bacilli göreceli bolluğu ise %0,5'ten %1,2'ye yükselmiştir. Dokuzuncu katılımcıda ise Clostridia (BT:%76,1; PT:%41,9) göreceli bolluğu azalmış, Bacteroidia (BT:%21,2; PT:%52,6), Actinobacteria (BT:%0,9; PT:%3,3) ve Bacilli (BT:%0,1; PT:%0,6) ise artış göstermiştir. Onuncu katılımcının çalışma süresince sınıf düzeyindeki göreceli bollukları incelendiğinde, Clostridia (BT:%67,6; PT:%76,4) ve Bacilli (BT:%0,5; PT:%1,6) sınıfları artarken, Bacteroidia (BT:%17,4; PT:%10,8), Verrucomicrobiae (BT:%2,2; PT:%1,6) ve Gammaproteobacteria (BT:%1,7; PT:%0,1) sınıflarında ise azalma belirlenmiştir. On birinci katılımcıda Clostridia göreceli bolluğu %78,2'den %56,0'a gerilerken, Bacteroidia %11,6'dan %16,5'e, Actinobacteria %0,6'dan %3,3'e ve Gammaproteobacteria da %0,9'dan %5,4'e yükselmiştir. On ikinci katılımcının Clostridia (BT:69,0; PT:%70,4) ve Bacteroidia (BT:%24,0; PT:%24,1) sınıfları çalışma süresince benzer kalmıştır. On üçüncü katılımcının Clostridia sınıfı %51,0'dan %58,1'e, Bacilli sınıfı %0,3'ten %4,5'e, Verrucomicrobiae sınıfı %1,0'dan %1,8'e yükselirken, Bacteroidia sınıfı ise %45,8'den %25,2'ye düşmüştür. On dördüncü katılımcıda sınıf düzeyindeki göreceli bolluklar ise Clostridia (BT:%55,1; PT:%69,5) ve Bacilli (BT:%1,9;

PT:%6,8) sınıflarında artış, Bacteroidia (BT:%37,7; PT:%19,7) ve Actinobacteria (BT:%4,4; PT:%3,0) sınıflarında azalma şeklinde gerçekleşmiştir. On beşinci katılımcıya bakıldığında ise Clostridia (BT:%70,1; PT:%85,8) ve Actinobacteria (BT:%1,9; PT:%6,2) göreceli bollukları artmış, Bacteroidia (BT:%24,6; PT:%5,8) ve Bacilli (BT:%1,5; PT:%0,7) göreceli bollukları ise azalma göstermiştir. On altıncı katılımcının sınıf düzeyinde göreceli bolluklarına bakıldığında, Clostridia (BT:%57,7; PT:%64,0) ve Actinobacteria (BT:%0,9; PT:%17,5) sınıfında artış, Erysipelotrichi (BT:%11,5; PT:%5,7) ve Bacteroidia (BT:%27,0; PT:%4,6) sınıflarında düşüş gözlenmiştir. On yedinci katılımcıda ise Clostridia (BT:%33,7; PT:%69,2) artarken, Bacteroidia (BT:64,7; PT:%26,3) azalmıştır.

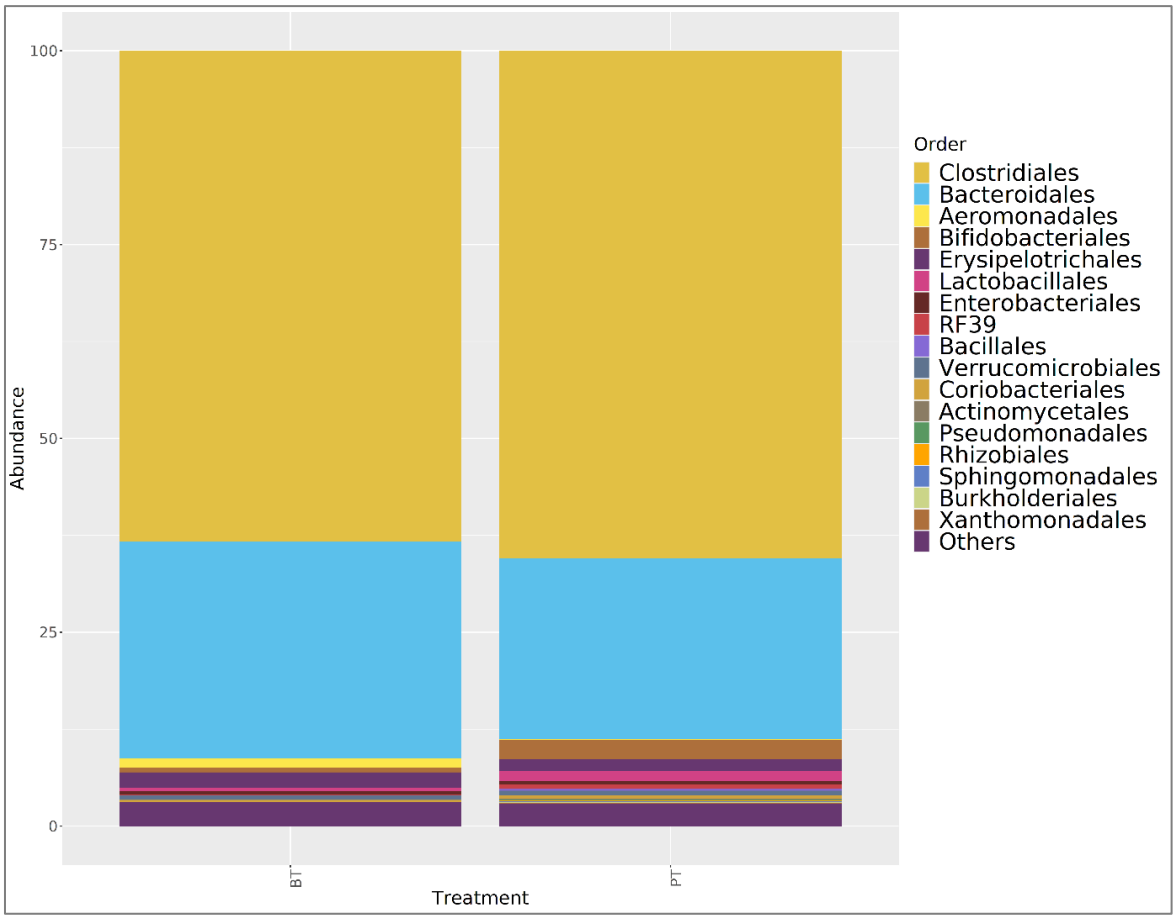



BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

Şekil 4.8. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre bireysel olarak sınıf düzeyinde göreceli bolluk değişimleri

Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasında takım düzeyinde göreceli bolluklarının gösterildiği Şekil 4.9'a göre çalışmanın başlangıcında en bol bulunan takımlar sırasıyla Clostridiales, Bacteroidales, Erysipelotrichales, Aeromonadales, Bifidobacteriales ve

Verrucomicrobiales; müdahale sonrası en bol bulunan takımlar ise sırasıyla Clostridiales, Bacteroidales, Bifidobacteriales, Lactobacillales, Erysipelotrichales ve Coriobacteriales olmuştur. Hem öncesi hem sonrasında en bol bulunan takımlardan Clostridiales %63,2'den %65,8'e yükselmiş, Bacteroidales ise %28,0'dan %23,6'ya gerilemiştir. Kefir tüketimi ile beraber Bifidobacteriales (BT:%1,0; PT:%2,5) ve Lactobacillales (BT:%0,7; PT:%1,6) takımlarının ise göreceli bollukları artış göstermiştir.



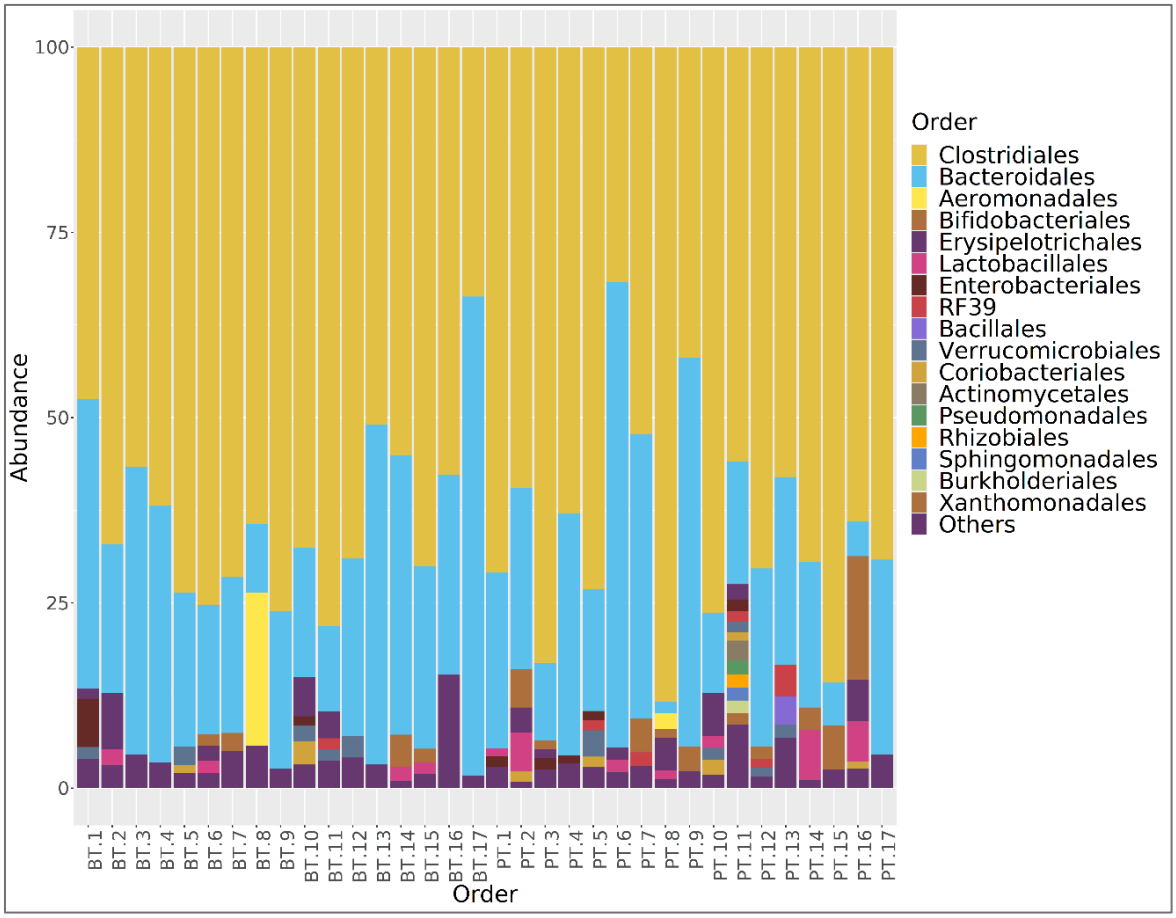

BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

Şekil 4.9. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre takım düzeyinde göreceli bolluk değişimleri

Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasındaki takım düzeyinde göreceli bolluklarındaki değişim Şekil 4.10'da gösterilmiştir. Birinci katılımcının Clostridiales (BT:%47,5; PT:%70,9) takımının göreceli bolluğu artarken, Bacteroidales (BT:%39,1; PT:%23,7) ve Enterobacteriales (BT:%6,6; PT:%1,5) takımlarının göreceli bollukları azalmıştır. İkinci katılımcıda Clostridiales %67,1'den %59,5'e ve Erysipelotrichales %7,6'dan %3,4'e düşerken; Bacteroidales %20,1'den %24,4'e ve Lactobacillales ise %2,1'den %5,3'e

yükselmiştir. Üçüncü katılımcı incelendiğinde Clostridiales (BT:56,7; PT:%83,1) ve Enterobacteriales (BT:%0,6; PT:%1,6) takımları artmış, Bacteroidales (BT:%38,8; PT:%10,4) takımı azalırken, Erysipelotrichales (BT:%1,3; PT:%1,1) ise benzer kalmıştır. Dördüncü katılımcının en yüksek göreceli bolluğa sahip iki takımı olan Clostridiales (BT:%61,9; PT:%62,9), Bacteroidales (BT:%34,6; PT:%32,7) da çalışma süresince büyük bir değişiklik göstermemiştir. Beşinci katılımcının Clostridiales (BT:%73,7; PT:%73,2) göreceli bolluğu benzer kalırken, Bacteroidales (BT:%20,7; PT:%16,4) azalmıştır. Altıncı katılımcıda Clostridiales göreceli bolluğu %75,3'ten %31,7'ye, Erysipelotrichales %2,1'den %1,6'ya, Bifidocacteriales ise %1,5'ten %0,7'ye düşmüş; Bacteroidales %17,5'ten %62,8'e yükselirken, Lactobacillales (BT:%1,6; PT:%1,7) benzer kalmıştır. Yedinci katılımcının çalışmanın başında %71,5 göreceli bolluğu olan Clostridiales takımı çalışmanın sonunda %52,2'ye düşmüş, Bacteroidales takımı %21,0'dan %38,4'e, Bifidobacteriales %2,4'ten %4,6'ya yükselmiştir. Sekizinci katılımcının takım düzeyindeki göreceli bolluk değişimleri incelendiğinde, Clostridiales (BT:%64,4; PT:%88,4) ve Erysipelotrichales (BT:%1,0; PT:%4,5) takımlarında artış, Aeromonadales (BT:%20,7; PT:%2,1) ve Bacteroidales (BT:%9,2; PT:%1,5) takımlarında azalma gözlenmiştir. Dokuzuncu katılımcıda Clostridiales takımı %76,1'den %41,9'a gerilerken, Bacteroidales takımı %21,2'den %52,6'ya, Bifidobacteriales takımı ise %0,9'dan %3,3'e yükselmiştir. Onuncu katılımcının Clostridiales (BT:%67,6; PT:%76,4) ve Lactobacillales (BT:%0,4; PT:%1,6) takımları artmış, Bacteroidales (BT:%17,4; PT:%10,8), Coriobacteriales (BT:%3,2; PT:%2,1) ve Verrucomicrobiales (BT:%2,2; PT:%1,6) azalırken; Erysipelotrichales (BT:%5,3; PT:%5,8) çalışma süresince benzer kalmıştır. On birinci katılımcıda Clostridiales (BT:%78,1; PT:%56,0) takımı artmış, Bacteroidales (BT:%11,6; PT:%16,5) ve Erysipelotrichales (BT:%3,6; PT:%2,1) azalma göstermiştir. On ikinci katılımcının takım düzeyinde Clostridiales (BT:%69,0; PT:%70,4) ve Bacteroidales (BT:%24,0; PT:%24,1) göreceli bollukları benzer kalmış, Bifidobacteriales takımı %0,7'den %1,6'ya yükselmiş, Verrucomicrobiales ise %2,9'dan %1,3'e düşmüştür. On üçüncü katılımcının Clostridiales takımı göreceli bolluğu %51,0'dan %58,1'e, Verrucomicrobiales %1,0'dan %1,8'e çıkmış; Bacteroidales göreceli bolluğu %45,8'den %25,2'ye gerilemiştir. On dördüncü katılımcıya bakıldığında Clostridiales (BT:%55,1; PT:%69,5) ve Lactobacilllales (BT:%1,9; PT:%6,8) göreceli bolluğunun arttığı, Bacteroidales (BT:%37,7; PT:%19,7) ve Bifidobacteriales (BT:%4,4; PT:%3,0) takımlarının ise azaldığı belirlenmiştir. On beşinci katılımcıda Clostridiales takımının göreceli bolluğu %70,1'den %85,8'e, Bifidobacteriales %1,9'dan %6,0'a çıkmış, Bacteroidales %24,6'dan %5,8'e, Lactobacillales ise %1,5'ten %0,7'ye

düşmüştür. On altıncı katılımcının takım düzeyinde göreceli bollukları incelendiğinde, Clostridiales (BT:%57,7; PT:%64,0) takımında artış, Erysipelotrichales (BT:%11,5; PT:%5,7) ve Bacteroidales (BT:%27,0; PT:%4,6) takımlarında azalma belirlenmiştir. On yedinci katılımcıda Bacteroidales takımı %64,6'dan %26,3'e gerilerken, Clostridiales ise %33,7'den %69,2'ye yükselmiştir.

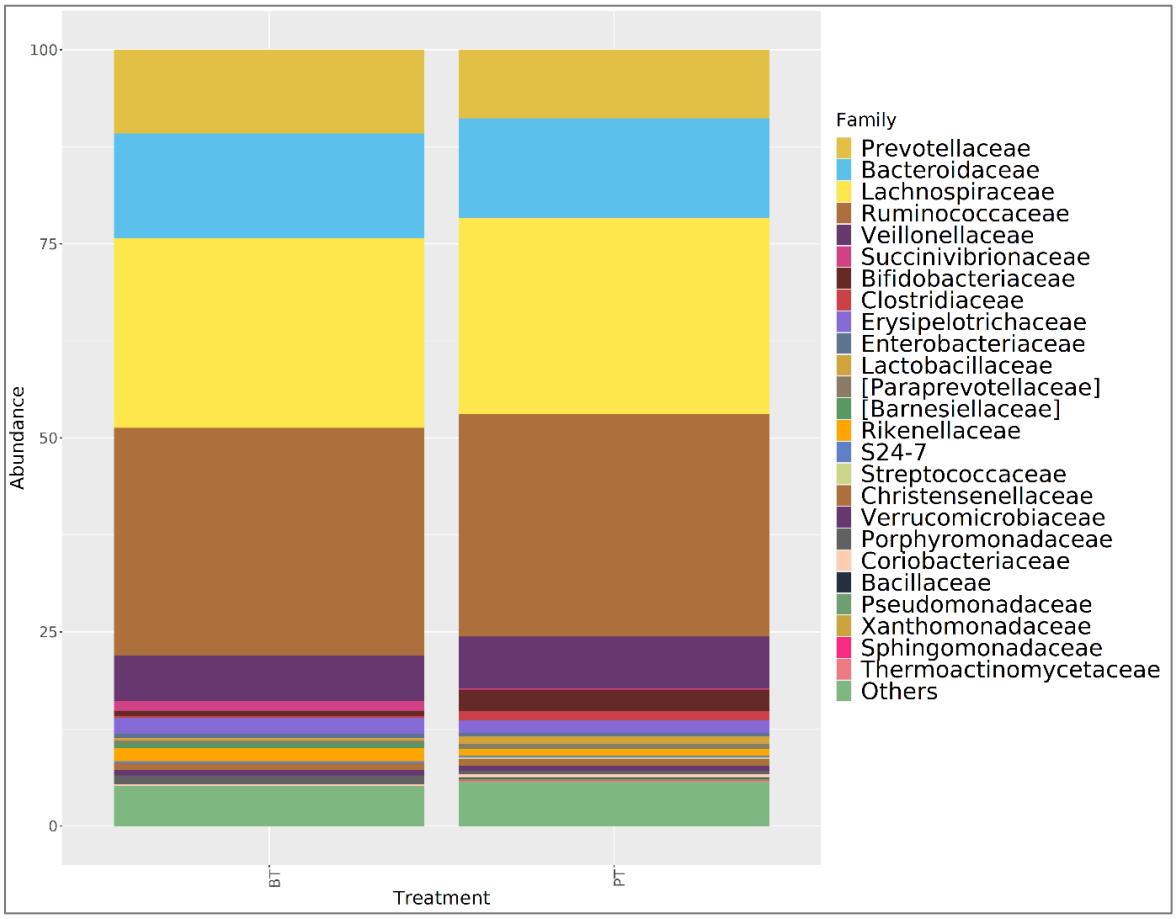



BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

Şekil 4.10. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre bireysel olarak takım düzeyinde göreceli bolluk değişimleri

Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre aile düzeyindeki göreceli bollukları Şekil 4.11'de sunulmuştur. Buna göre müdahale öncesi ve sonrasındaki en yüksek göreceli bolluğa sahip aileler birbirine benzer olup öncesi için Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, Bacteroidaceae, Prevotellaceae, Veillonellaceae ve Erysipelotrichaceae iken sonrasında Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, Bacteroidaceae, Prevotellaceae, Veillonellaceae ve Bifidobacteriaceae olmuş, müdahale öncesindeki Erysipelotrichaceae'nin yerini müdahale sonrasında Bifidobacteriaceae almıştır. Prevotellaceae (BT:%12,4; PT:%9,0) müdahale

sonrasında düşerken; Lachnospiraceae (BT:%24,4; PT:%26,0), Veillonellaceae (BT:%5,9; PT:%6,9) ve Bifidobacteriaceae (BT:%1,1; PT:%2,8) ailelerinin göreceli bolluklarında artış olmuştur. Bacteroidaceae (BT:%12,7; PT:%13,3) ve Ruminococcaceae (BT:%28,9; PT:%28,0) aileleri ise çalışma süresince benzer kalmıştır.



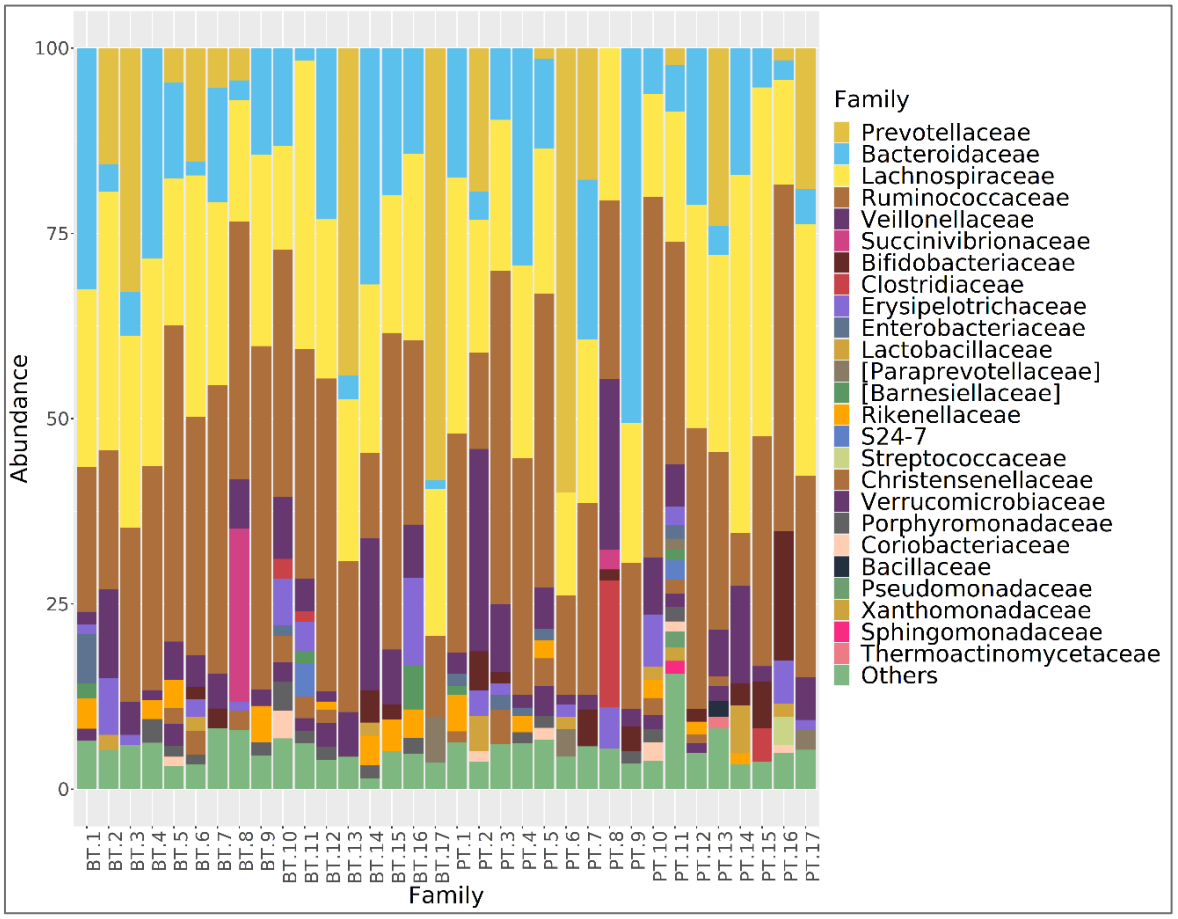

BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

Şekil 4.11. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre aile düzeyinde göreceli bolluk değişimleri

Şekil 4.12, katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasındaki göreceli bolluklarının bireysel olarak aile düzeyindeki incelemesini göstermektedir. Buna göre, birinci katılımcının Bacteroidaceae göreceli bolluğu %32,5'ten %17,5'e gerilemiş, Lachnospiraceae (BT:%24,0; PT:%34,5), Ruminococcaceae (BT:%19,6; PT:%29,6) ve Veillonellaceae (BT:%1,7; PT:%2,9) göreceli bollukları ise artmıştır. İkinci katılımcıda Lachnospiraceae ailesi %35,0'dan %18,0'a, Ruminococcaceae %18,8'den %12,9'a, Erysipelotrichaceae %7,7'den %3,4'e düşmüş; Prevotellaceae (BT:%15,7; PT:%19,4) ve Lactobacillaceae (BT:%2,1; PT:%4,8) ise artmıştır. Üçüncü katılımcının Prevotellaceae göreceli bolluğu %33,0'dan

%0,8'e, Lachnospiraceae %25,9'dan %20,4'e düşmüş; Ruminococcaceae göreceli bolluğu %23,6'dan %45,0'a, Veillonellaceae %4,4'ten %9,2'ye ve Bifidobactericeae ise %0,4'ten %1,5'e yükselmiştir. Dördüncü katılımcıda Ruminococcaceae (BT:%30,3; PT:%32,0), Bacteroidaceae (BT:%28,4; PT:%29,3) ve Lachnospiraceae (BT:%28,0; PT:%26,0) büyük bir değişim göstermemiştir. Beşinci katılımcının aile düzeyinde göreceli bolluklarından Lachnospiraceae (BT:%19,8; PT:%19,7), Bacteroidaceae (BT:%13,0; PT:%12,1), Veillonellaceae (BT:%5,1; PT:%5,6) benzer kalırken, Ruminococcaceae'de %42,7'den %40,0'a küçük düzeyde bir düşüş olmuştur. Aynı katılımcıda Enterobacteriaceae (BT:%0,2; PT:%1,4) ve Verrucomicrobiaceae (BT:%2,9; PT:%4,1) yükselmiştir. Altıncı katılımcının çalışma başında göreceli bolluğu %15,4 olan Prevotellaceae ailesi çalışma sonunda %60,0'a yükselmiş, Lachnospiraceae %32,7'den %13,9'a, Ruminococcaceae %32,1'den %13,4'e Veillonellacea ise %4,2'den %1,3'e gerilemiştir. Yedinci katılımcıda Ruminococcaceae göreceli bolluğu %38,9'dan %26,0'ya, Lachnospiraceae %24,7'den %22,1'e düşerken; Bacteroidaceae %15,5'ten %21,5'e, Prevotellaceae %5,3'ten %17,8'e, Bifidobacteriaceae %2,6'dan %4,9'a yükselmiştir. Sekizinci katılımcının aile düzeyindeki göreceli bollukları incelendiğinde, Ruminococcaceae (BT:%34,8; PT:%24,1) ve Succinivibrionaceae (BT:%23,4; PT:%2,6) ailelerinde azalma, Lachnospiraceae (BT:%16,3; PT:%20,6) ve Veillonellaceae (BT:%6,7; PT:%23,1) ailelerinde artış gözlenmiştir. Dokuzuncu katılımcının Ruminococcaceae ailesi göreceli bolluğu %46,4'ten %19,7'ye, Lachnospiraceae %25,9'dan %18,9'a ve Rikenellaceae %5,0'dan %0,9'a düşmüşken, Bacteroidaceae %14,3'ten %50,6'ya yükselmiştir. Onuncu katılımcının çalışmanın başında göreceli bolluğu %33,5 olan Ruminococcaceae ailesi müdahale sonrasında %48,7'ye yükselmiş, Lachnospiraceae (BT:%13,9; PT:%13,9) aynı kalmış, Bacteroidaceae (BT:%13,2; PT:%6,2), Veillonellaceae (BT:%8,3; PT:%7,6) aileleri ise azalmıştır. On birinci katılımcıda Lachnospiraceae göreceli bolluğu %38,9'dan %17,6'ya, Erysipelotrichaceae %3,9'dan %2,5'e düşmüştür. Aynı katılımcının Ruminococcaceae (BT:%31,0; PT:%30,0) göreceli bolluğu çalışma süresince benzer kalmış, Prevotellaceae ise %0,4'ten %2,2'ye çıkmıştır. On ikinci katılımcının çalışma başında %42,3 olan Ruminococcaceae, çalışmanın sonunda %38,0'a, Bacteroidaceae ise %23,1'den %21,1'e düşmüşken, Lachnospiraceae (BT:%21,5; PT:%30,1) ve Bifidobacteriaceae (BT:%0,7; PT:%1,7) ise artmıştır. On üçüncü katılımcıda Prevotellaceae göreceli bolluğu %44,2'den %24,0'a gerilemiş, Lachnospiraceae %21,9'dan %26,6'ya, Ruminococcaceae ise %20,4'ten %24,0'a yükselme göstermiştir. On dördüncü katılımcıya bakıldığında Bacteroidaceae (BT:%31,9; PT:%17,1), Veillonellaceae (BT:%20,5; PT:%13,3), Ruminococcaceae

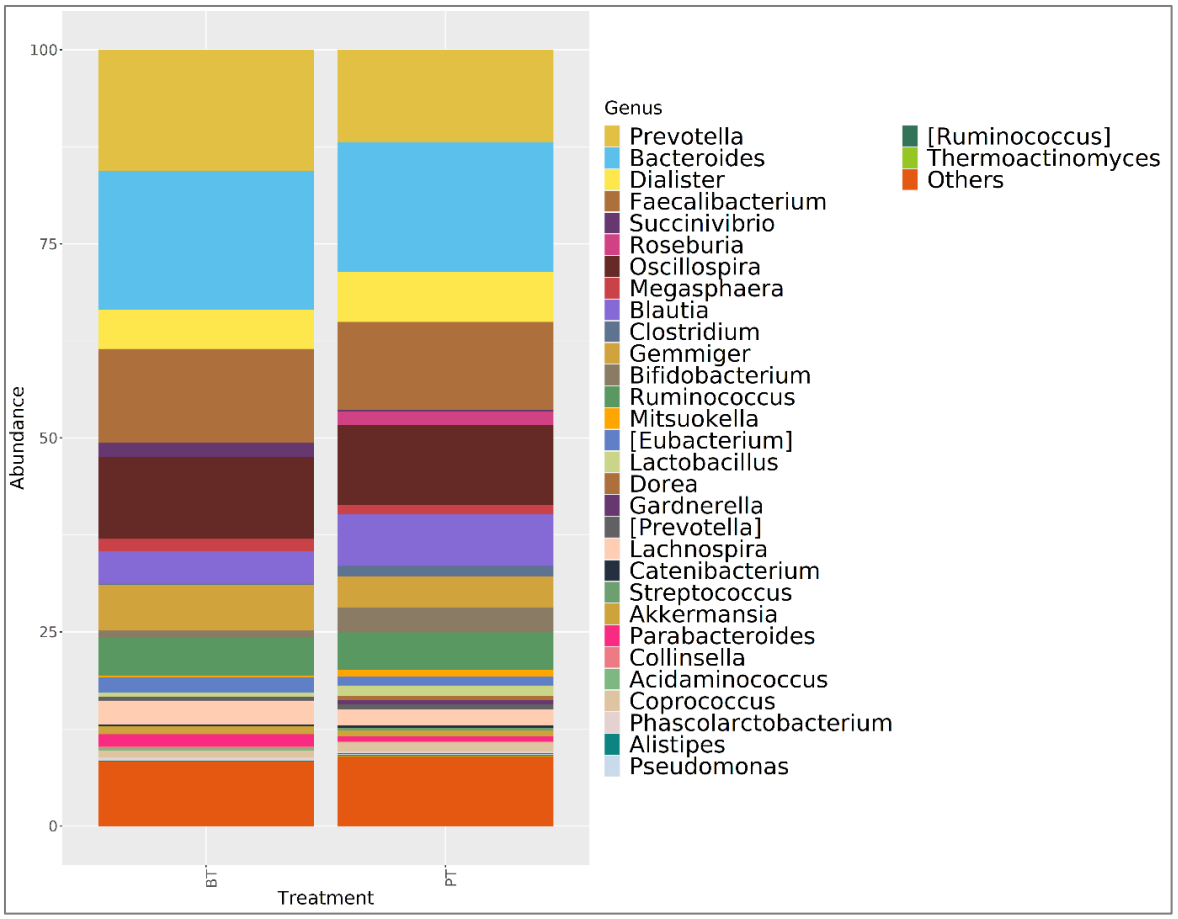
(BT:%11,5; PT:%7,0), Bifidobacteriaceae (BT:%4,4; PT:%3,0) ve Rikenellaceae (BT:%4,0; PT:%1,5) aileleri azalırken, Lachnospiraceae (BT:%22,8; PT:%48,4) ve Lactobacillaceae (BT:%1,7; PT:%6,4) sınıfları ise artış göstermiştir. On beşinci katılımcıda Ruminococcaceae %42,8'den %31,0'a, Bacteroidaceae %19,8'den %5,3'e, Rikenellaceae ise %4,3'ten %0,2'ye düşmüştür. Aynı katılımcının Lachnospiraceae ailesi göreceli bolluğu %18,6'dan %47,1'e, Bifidobacteriaceae ise %1,9'dan %6,3'e yükselmiştir. On altıncı katılımcının Ruminococcaceae (BT:%24,8; PT:%46,8) ailesinin göreceli bolluğunda artış, Bacteroidaceae (BT:%14,3; PT:%2,7), Erysipelotrichaceae (BT:%11,7; PT:%5,8), Lachnospiraceae (BT:%25,2; PT:%14,1) ve Veillonellaceae (BT:%7,2; PT:%0,9) ailelerinin göreceli bolluklarında ise azalma gözlenmiştir. On yedinci katılımcının Prevotellacea göreceli bolluğu (BT:%58,3; PT:%19,0) gerilemiş, Lachnospiraceae %19,8'den %34,0'a, Ruminococcaceae %10,9'dan %27,2'ye, Bacteroidaceae %1,2'den %4,7'ye ve Veilloneallaceae ise %0,9'dan %5,8'e artış göstermiştir.




BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

Şekil 4.12. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre bireysel olarak aile düzeyinde göreceli bolluk değişimleri

Şekil 4.13'te katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasındaki cins düzeyinde göreceli bolluklar verilmiştir. Cins düzeyinde en yüksek göreceli bolluğa sahip olanların sıralaması müdahale öncesi için *Prevotella, Bacteroides, Faecalibacterium, Oscillospira, Gemmiger* ve *Dialister*; müdahale sonrasında ise *Bacteroides, Prevotella, Faecalibacterium, Oscillospira, Blautia* ve *Dialister*'tir. *Prevotella*'nın göreceli bolluğu müdahale sonrasında %17,8'den %12,1'e gerilerken; *Dialister* %5,2'den %7,8'e ve *Blautia* %4,0'dan %6,9'a yükselmiştir. *Gemmiger* %5,7'den %3,9'a gerileme göstermiştir. *Bacteroides* (BT:%17,2; PT:%17,3), *Faecalibacterium* (BT:%11,1; PT:%11,5) ve *Oscillospira* (BT:%10,5; PT:%9,9) cinslerinin göreceli bollukları ise benzer kalmıştır. *Bifidobacterium* cinsinin göreceli bolluğunda da %1,6'dan %3,4'e bir artış söz konusudur.



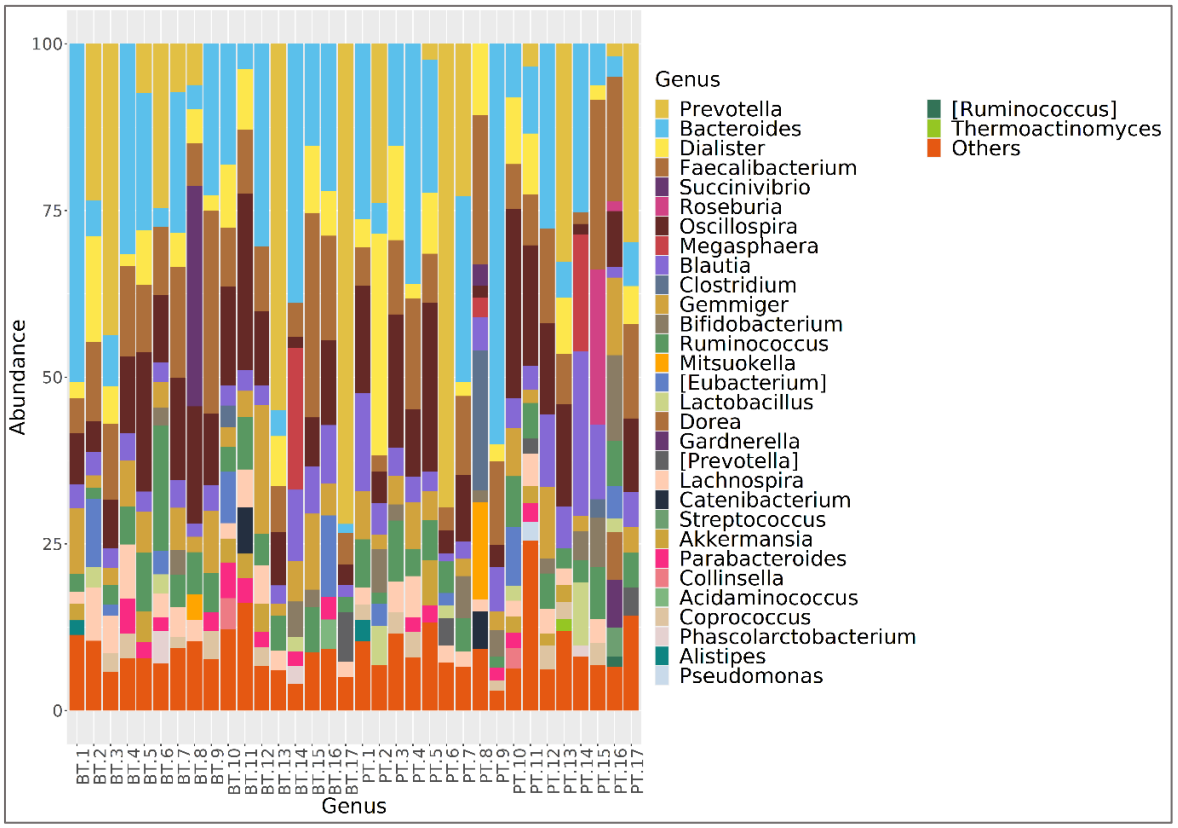

BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

Şekil 4.13. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre cins düzeyinde göreceli bolluk değişimleri

Şekil 4.14, katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasındaki göreceli bolluklarının bireysel olarak cins düzeyindeki incelemesini göstermektedir. Buna göre, birinci katılımcının

*Bacteroides* cinsi %50,7'den %26,3'e, *Gemmiger* %10,0'dan %7,3'e ve *Akkermansia* %2,6'dan %0,7'ye düşerken, *Oscillospira* %7,7'den %16,1'e, *Ruminococcus* %2,6'dan %7,2'ye artış göstermiş, *Faecalibacterium* (BT:%5,2; PT:%5,7) ise benzer kalmıştır. İkinci katılımcının *Prevotella* (BT:%23,5; PT:%23,9) ve *Oscillospira* (BT:%4,6; PT:%4,7) göreceli bollukları çalışma süresince benzer kalmış, *Dialister* (BT:%15,9; PT:%33,2) artış gösterirken, *Faecalibacterium* ise %11,9'dan %2,5'e gerilemiştir. Üçüncü katılımcıda *Prevotella* %43,7'den %1,3'e düşerken *Faecalibacterium* cinsi (BT:%11,4; PT:%11,1) benzer kalmış ve *Bacteroides* (BT:%7,6; PT:%15,3) ile *Dialister* (BT:%5,6; PT:%14,1) cinsleri ise artmıştır. Dördüncü katılımcının en yüksek göreceli bolluğa sahip cinslerinden *Bacteroides* (BT:%31,6; PT:%36,0), *Faecalibacterium* (BT:%13,6; PT:%16,7) artış gösterirken, Oscillospira (BT:%11,5; PT:%10,2) oldukça benzer kalmış, Lachnospira (BT:%8,1; PT:%6,2) ve Ruminococcus (BT:%5,7; PT:%4,1) azalma göstermiştir. Beşinci katılımcının cins düzeyinde göreceli bollukları incelendiğinde, *Oscillospira* %20,9'dan %25,4'e, *Akkermansia* %4,7'den %6,9'a yükselmiş, *Faecalibacterium* %10,1'den %7,3'e, *Ruminococcus* %8,8'den %6,0'a düşmüştür. Aynı katılımcının *Bacteroides* (BT:%20,6; PT:%20,0) göreceli bolluğu ise çalışma süresince benzer kalmıştır. Altıncı katılımcının çalışmanın başlangıcında göreceli bolluğu %24,7 olan *Prevotella* cinsi çalışmanın sonunda %69,5'e yükselmiş, *Ruminoccoccus* %18,8'den %4,7'ye, *Faecalibacterium* %10,2'den %3,5'e, *Oscillospira* %10,2'den %3,4'e ve *Bacteroides* ise %2,8'den %0,9'a gerilemiştir. Yedinci katılımcıda *Bacteroides* göreceli bolluğu %21,1'den %27,8'e ve *Prevotella* göreceli bolluğu %7,2'den %22,9'a artış gösterirken, *Faecalibacterium* (BT:%16,6; PT:%11,9), *Oscillospira* (BT:%15,4; PT:%9,9), *Gemmiger* (BT:%6,4; PT:%2,6) ve *Dialister* (BT:%5,1; PT:%2,1) göreceli bollukları ise azalmıştır. Sekizinci katılımcının *Succinivirio* cinsi göreceli bolluğu %33,1'den %3,3'e, *Oscillospira* göreceli bolluğu %17,6'dan %1,7'ye, *Ruminococcus* göreceli bolluğu ise %6,4'ten %1,3'e gerilemiş, *Faecalibacterium* (BT:%6,4; PT:%22,4), *Clostridium* (BT:%0,5; PT:%21,0) ve *Mitsuokella* (BT:%3,8; PT:%14,6) cinsleri ise artmıştır. Dokuzuncu katılımcının cins düzeyinde göreceli bollukları incelendiğinde, *Faecalibacterium* göreceli bolluğu %30,5'ten %12,5'e, *Oscillospira* %10,7'den %3,3'e, *Gemmiger* ise %9,3'ten %2,8'e düşmüş, *Bacteroides* %22,7'den %60,1'e artış göstermiştir. Onuncu katılımcının *Bacteroides* (BT:%18,1; PT:%8,0) cinsi göreceli bolluğu azalmışken, *Oscillospira* (BT:%14,9; PT:%28,4), *Ruminococcus* (BT:%3,6; PT:%7,6) ve *Gemmiger* (BT:%3,0; PT:%7,2) ise artmış, *Dialister* (BT:%9,5; PT:%10,0) ise benzer kalmıştır. On birinci katılımcıda *Oscillospira* %26,5'ten %18,1'e, *Faecalibacterium* %9,6'dan %7,6'ya gerilemiş, *Bacteroides* (BT:%3,7; PT:%10,0) artarken,

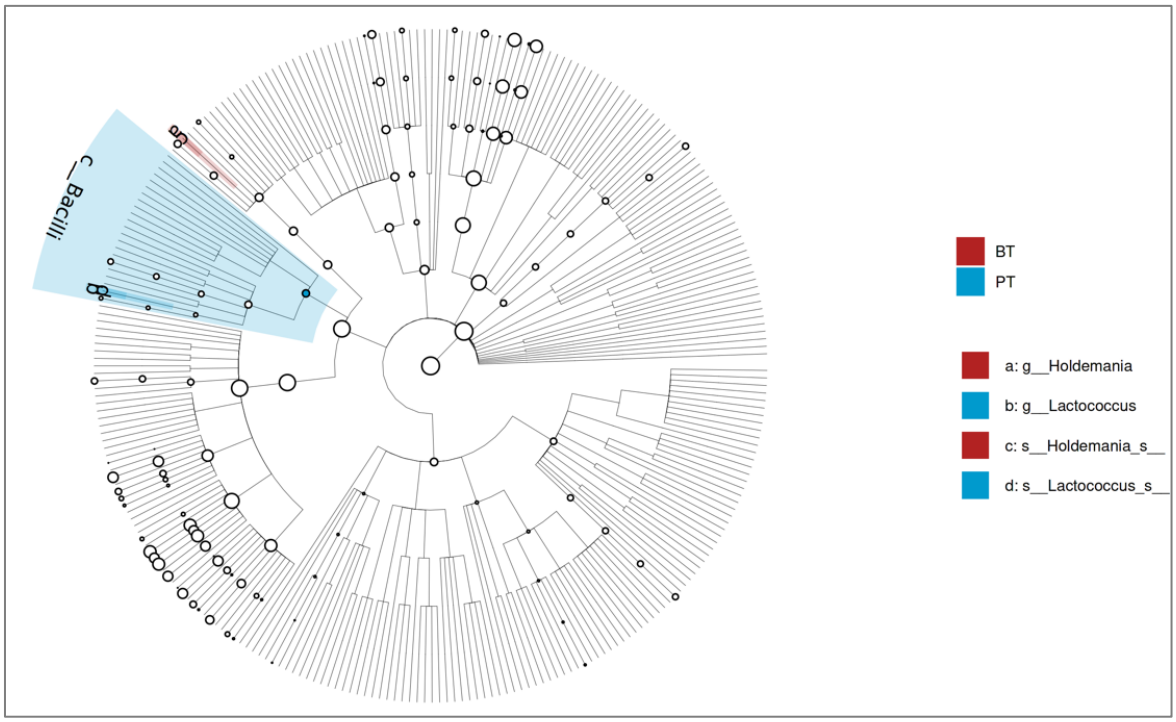
*Dialister* (BT:%9,1; PT:%9,1) göreceli bolluğu ise aynı kalmıştır. On ikinci katılımcıya bakıldığında *Bacteroides* (BT:%30,4; PT:%27,8), *Gemmiger* (BT:%19,4; PT:%10,7) ve *Akkermansia* (BT:%4,2; PT:%1,7) göreceli bollukları azalmış, *Faecalibacterium* %9,7'den %14,1'e, *Oscillospira* %11,2'den %13,7'ye ve *Ruminoccus* da %4,7'den %5,3'e yükselmiştir. On üçüncü katılımcıda *Prevotella* cinsinin göreceli bolluğu %54,9'dan %32,7'ye, *Ruminococcus* %5,2'den %3,0'a gerilemiştir. Aynı katılımcının *Oscillospira* (BT:%8,0; PT:%15,4), *Dialister* (BT:%7,5; PT:%8,4), *Faecalibacterium* (BT:%6,9; PT:%7,6) ve *Blautia* (BT:%2,8; PT:%6,2) cinsleri ise artış göstermiştir. On dördüncü katılımcıda *Bacteroides* (BT:%38,9; PT:%25,3), *Megasphaera* (BT:%21,3; PT:%17,5), *Gemmiger* (BT:%6,0; PT:%2,3), *Bifidobacterium* (BT:%5,3; PT:%4,4) ve *Faecalibacterium* (BT:%5,1; PT:%1,7) cinsleri gerilemiş, *Blautia* (BT:%10,7; PT:%24,7) ve *Lactobacillus* (BT:%2,1; PT:%9,5) cinslerinde ise artış gözlenmiştir. On beşinci katılımcı incelendiğinde, *Faecalibacterium* göreceli bolluğu (BT:%31,0; PT:%25,5) çalışma süresince benzer kalmış, *Bacteroides* %15,3'ten %5,7'ye, *Dialister* %10,0'dan %2,0'a ve *Oscillospira* %7,4'ten %1,0'a düşmüştür. Aynı katılımcının *Blautia* göreceli bolluğu ise %7,1'den %11,2'ye ve *Bifidobacterium* da %2,6'dan %7,5'e yükselmiştir. On altıncı katılımcıda *Prevotella* (BT:%1,4; PT:%1,9) cinsi göreceli bolluğu artarken, *Bacteroides* (BT:%22,1; PT:%3,1), *Oscillospira* (BT:%12,7; PT:%8,4) ve *Blautia* (BT:%8,8; PT:%1,5) cinslerinin göreceli bolluklarında azalma gözlenmiştir. On yedinci katılımcının *Prevotella* cinsi %72,0'dan %29,8'e düşmüş, *Faecalibacterium* (BT:4,7; PT:%14,2), *Oscillospira* (BT:%3,1; PT:%11,0), *Ruminococcus* (BT:%2,4; PT:%5,2), *Blautia* (BT:%1,7; PT:%5,3), *Gemmiger* (BT:%0,9; PT:%3,9) ve *Dialister* (BT:%0,9; PT:%5,7) göreceli bollukları ise artış göstermiştir.




BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

Şekil 4.14. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasına göre bireysel olarak cins düzeyinde göreceli bolluk değişimleri

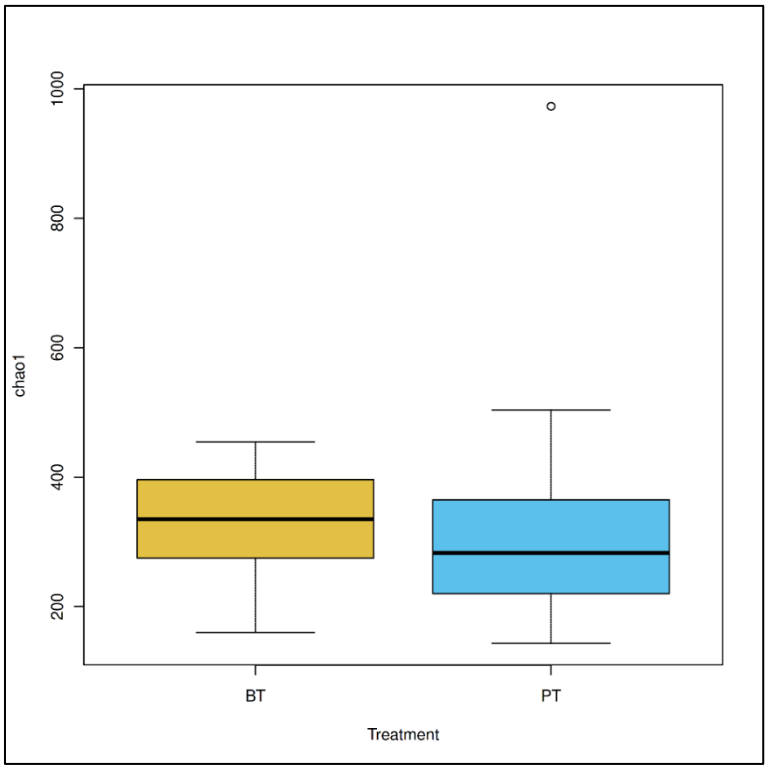
Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrasında alınan fekal numunelerinde yapılan LEfSe analizini sonuçlarının gösterildiği Şekil 4.15'e göre, müdahale sonrasında anlamlı olarak Bacilli sınıfı (p=0,048) ve onun *Lactococcus* cinsi (p=0,009) artmış; Erysipelotrichia sınıfından *Holdemania* cinsi (p=0,011) ise azalmıştır (p<0,05).




BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

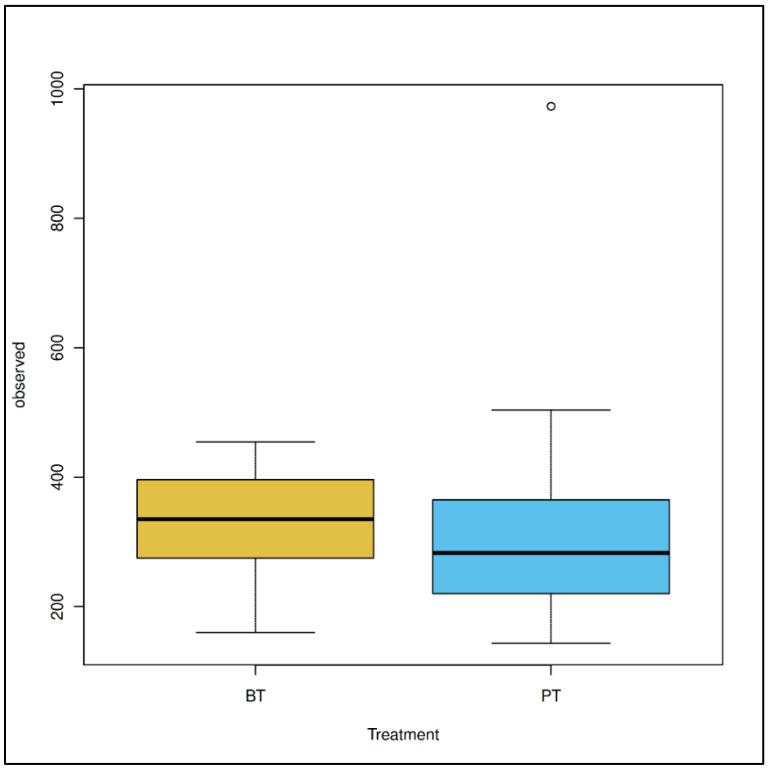
Şekil 4.15. Müdahale öncesi ve sonrasına ait katılımcıların LEfSe analizi

Şekil 4.16-19 alfa çeşitliliği ifade eden Chao1 ve bunun çok benzeri olan OTU ile birlikte Simpson ve Shannon kutu grafiklerini göstermektedir. Chao1 ve OTU kutu grafikleri yoğunluk değerlendirmesi yaparken, Simpson çeşitlilik, Shannon ise çeşitlilik ve yoğunluğun ikisinin birden değerlendirilmesini esas almaktadır. Bu indekslere göre yapılan alfa çeşitlilik değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).



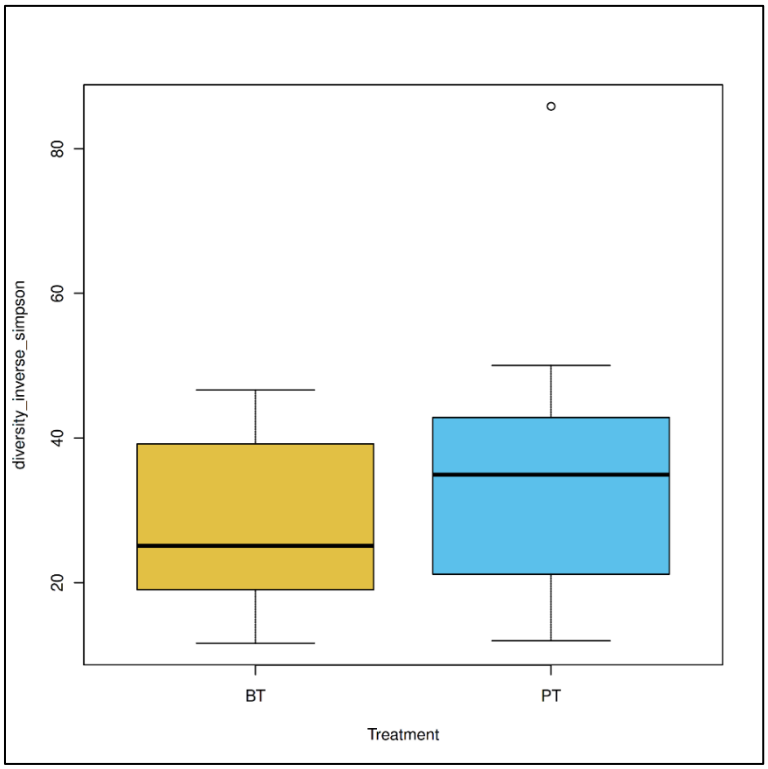

BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

Şekil 4.16. Chao1 kutu grafiği



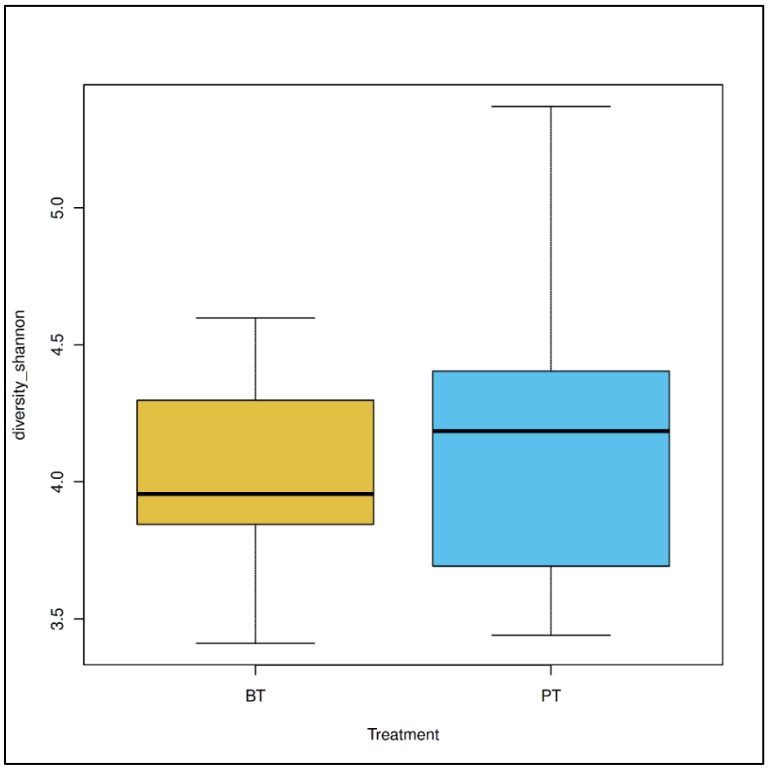

BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

Şekil 4.17. Gözlenen türler kutu grafiği




BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

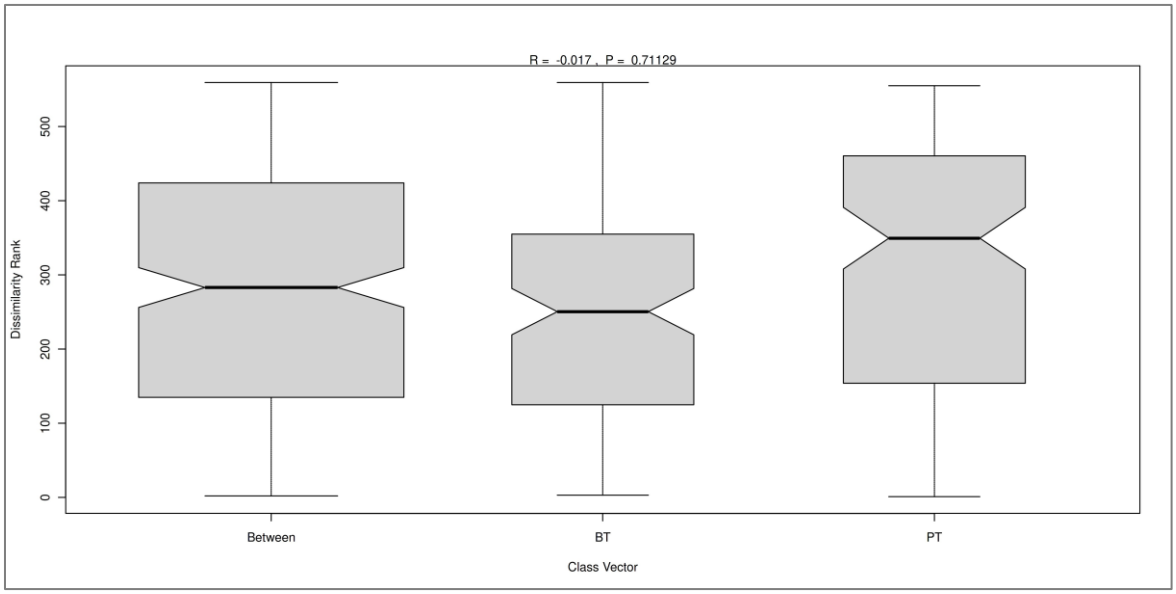
Şekil 4.18. Simpson indeks kutu grafiği




BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

Şekil 4.19. Shannon indeks kutu grafiği

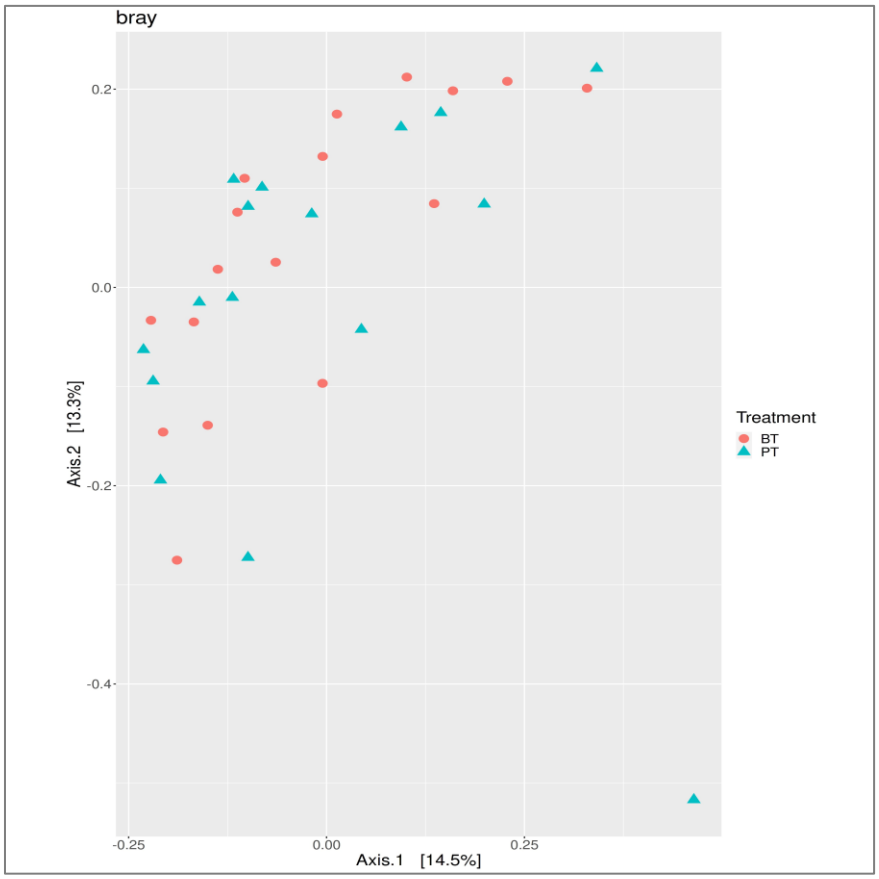
Katılımcıların beta çeşitliliklerinin değerlendirildiği Şekil 4.20'ye göre R değerinin -0,017 olduğu görülmektedir. Bu değerin 0'a yakın olması grup içi ve gruplar arasında numunelerin benzer olduğunu, farklılıkların az olduğunu ifade eder; ki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması da bu durumu destekler niteliktedir (p>0,05). Dolayısı ile gruplar arasında tür çeşitliliği açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.




BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

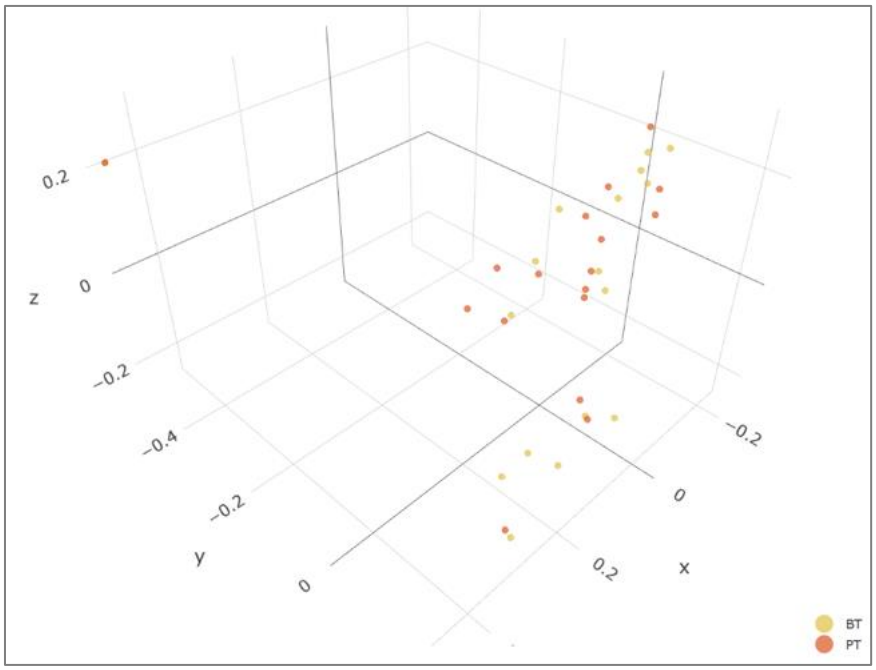
Şekil 4.20. Katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası beta çeşitlilikleri

Şekil 4.21 ve 4.22'de, temel koordinat Bray-Curtis analizleri sunulmuştur (p=0,464). Bu analiz çeşitlilik ve yoğunluğu değerlendirmektedir. Buna göre, müdahale öncesi veya sonrasında herhangi bir kümeleşmenin olmadığı, geniş bir dağılımın hakim olduğu görülmüştür.




BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

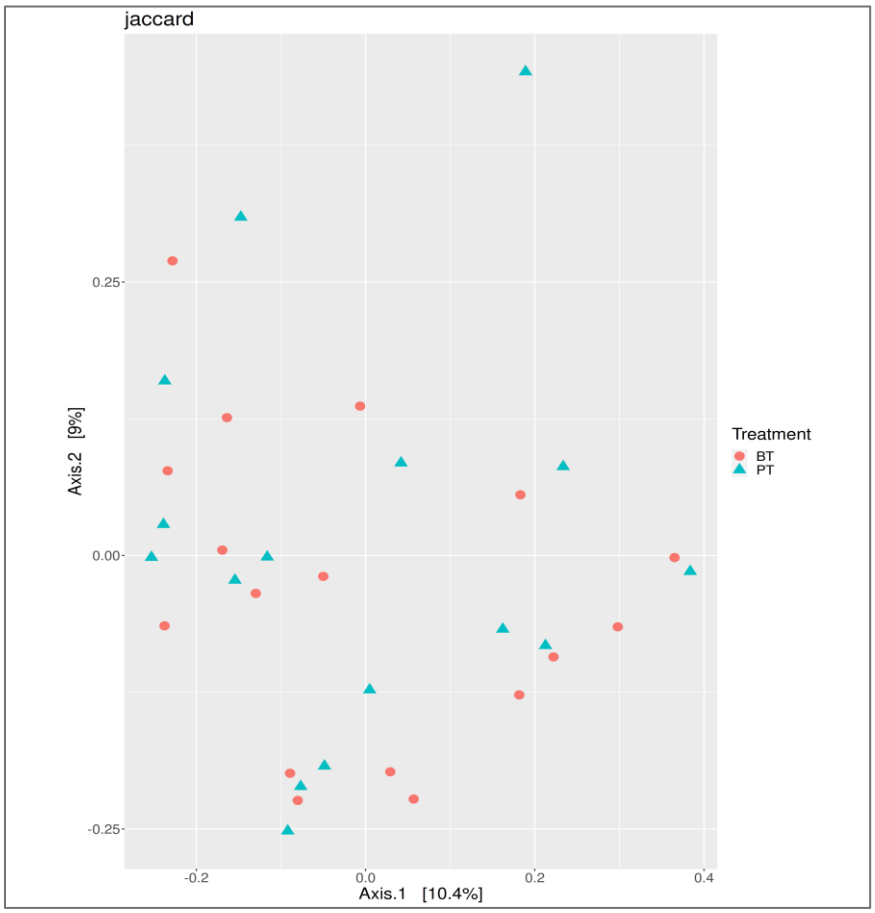
Şekil 4.21. Temel koordinat analizi (principle coordinates analysis-PCoA) Bray-Curtis




BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

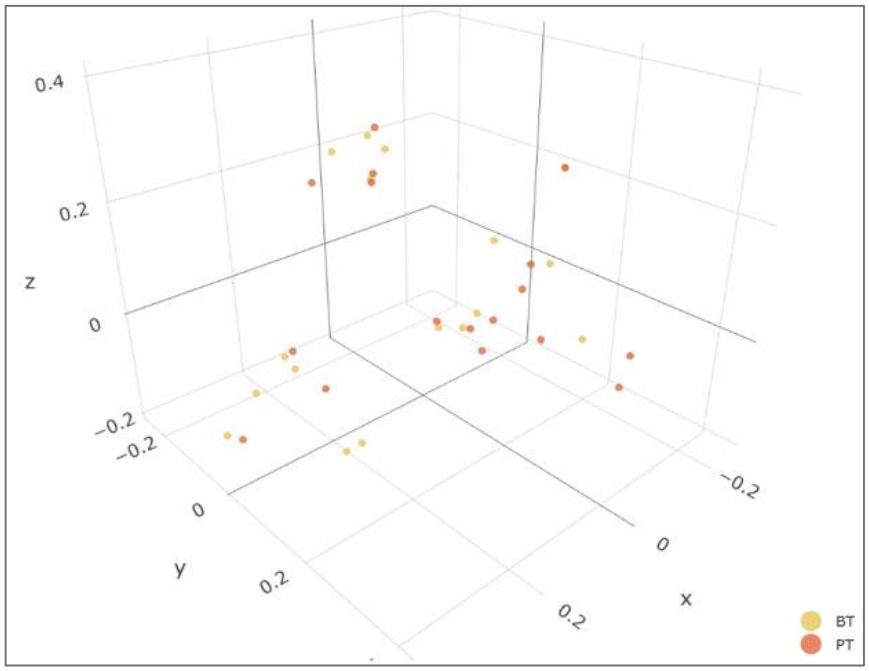
Şekil 4.22. Temel koordinat analizinin (principle coordinates analysis-PCoA) Bray-Curtis 3 boyutlu gösterimi

Şekil 4.23 ve 4.24'te PCoA Jaccard analizleri verilmiştir (p=0,528). Çeşitliliğin değerlendirildiği Jaccard analizine göre grupların birbirinden ayrışmadığı ve geniş bir dağılımın hakim olduğu görülmüştür.




BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

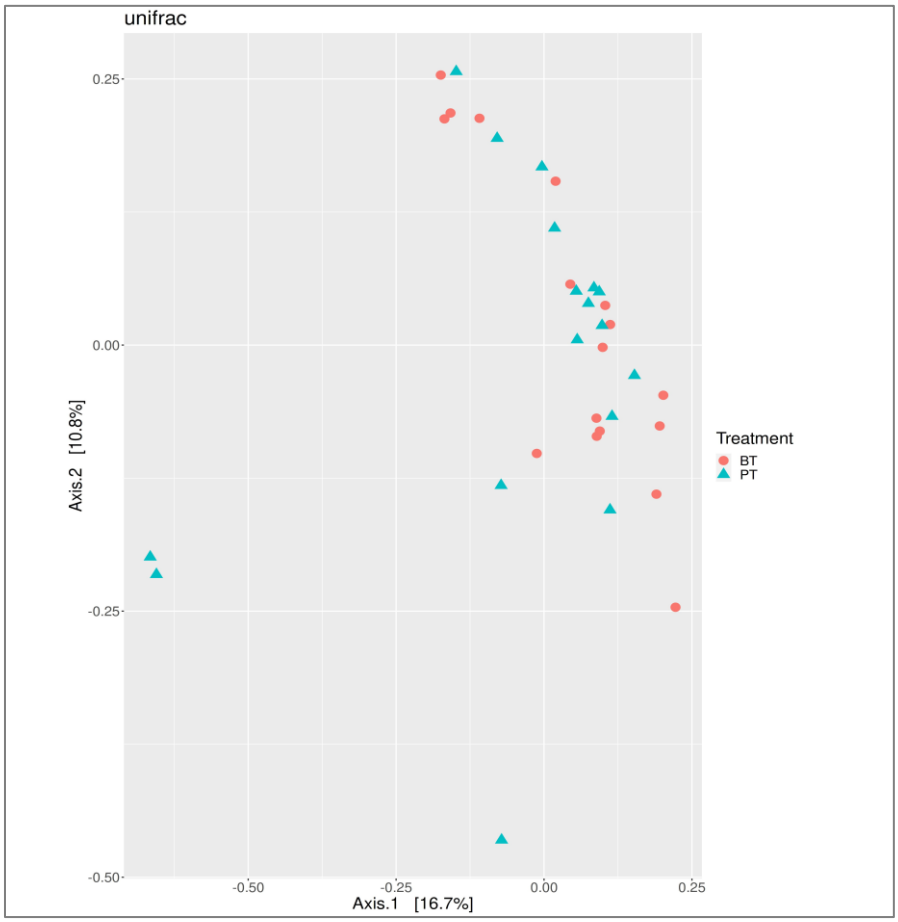
Şekil 4.23. Temel koordinat analizi (principle coordinates analysis-PCoA) Jaccard




BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

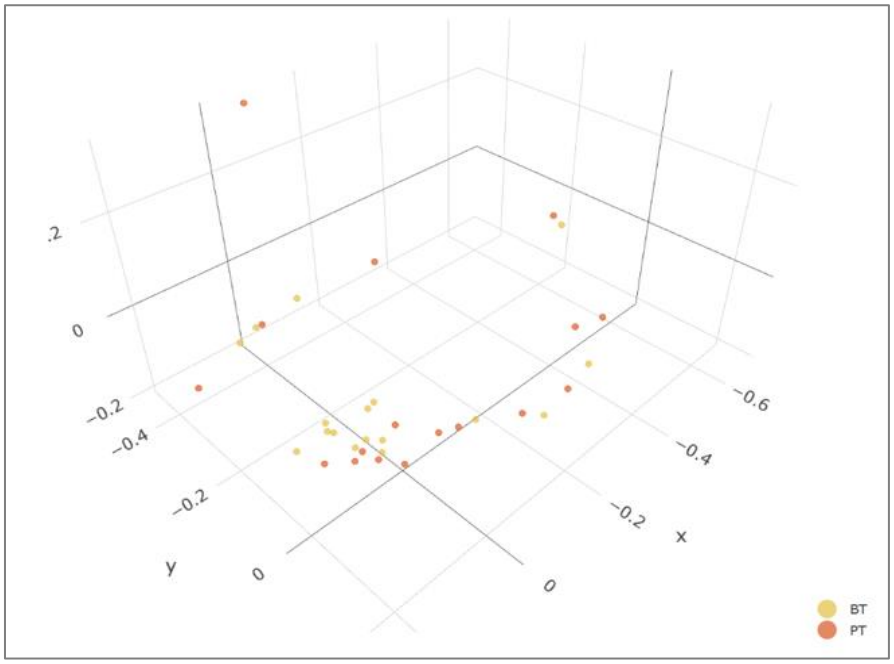
Şekil 4.24. Temel koordinat analizi (principle coordinates analysis-PCoA) Jaccard 3 Boyutlu Gösterimi

Şekil 4.25 ve 4.26, ağırlıksız Unifrac uzaklıklarını göstermektedir (p=0,828). Ağırlıksız unifrac, filogenetik uzaklıkların da dikkate alındığı bir gösterim şekli olup, buna göre müdahale öncesi ve sonrasında grupların birbirinden ayrışmadığı belirlenmiştir.




BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

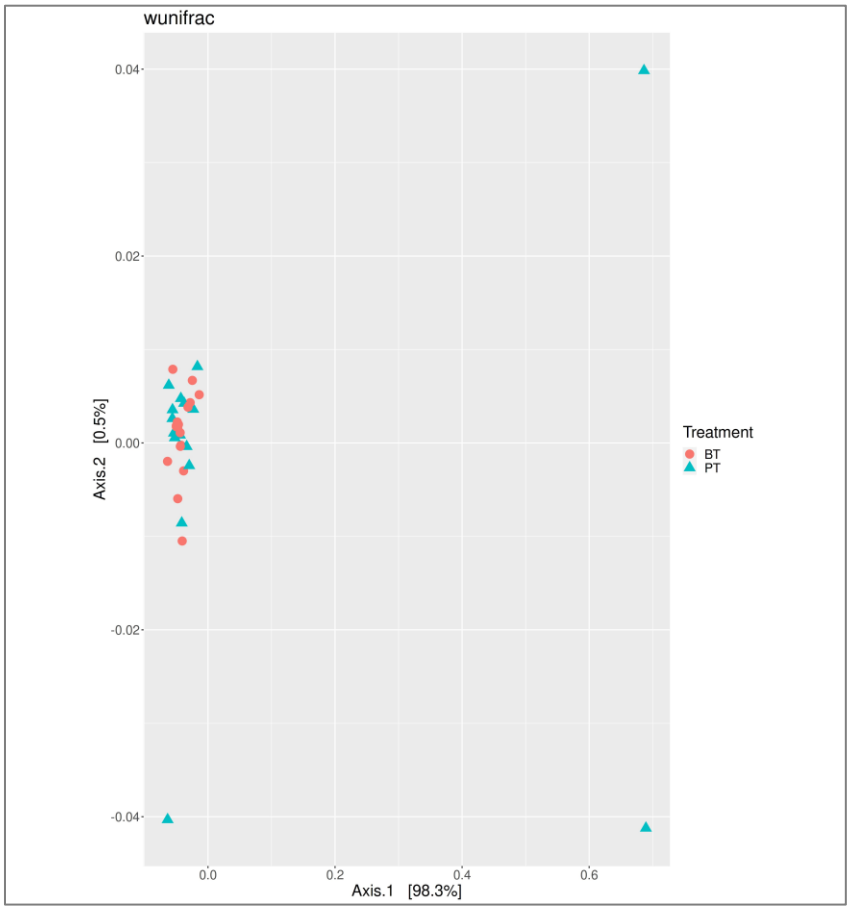
Şekil 4.25. Ağırlıksız Unifrac uzaklıkları




BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

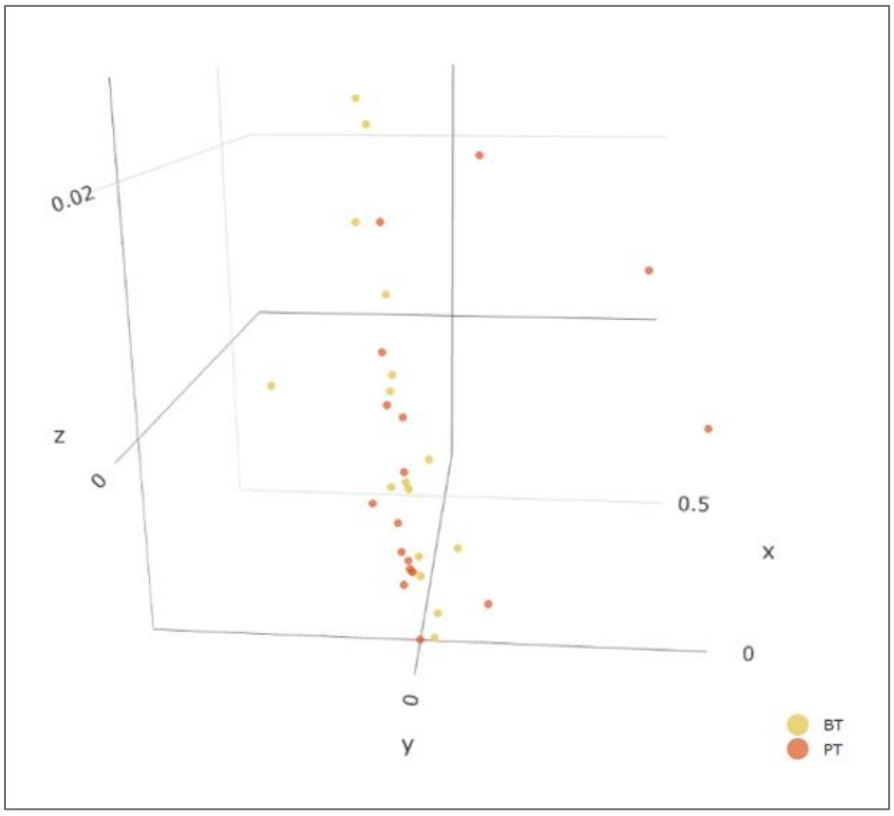
Şekil 4.26. Ağırlıksız Unifrac uzaklıkları 3 boyutlu gösterimi

Şekil 4.27 ve 4.28'de ağırlıklı Unifrac uzaklıkları verilmiştir (p=0,537). Ağırlıklı Unifrac uzaklıkları filogenik uzaklıklara ek olarak yoğunluğu da dikkate almaktadır. Buna göre de yine müdahale öncesi ve sonrasında geniş bir dağılım olduğu, kümeleşmelerin görülmezken grupların birbirinden ayrışmadığı ortaya konulmuştur.




BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

Şekil 4.27. Ağırlıklı Unifrac uzaklıkları




BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

Şekil 4.28. Ağırlıklı Unifrac uzaklıkları 3 boyutlu gösterimi

Şekil 4.29 temel bileşenler analizini göstermektedir. Buna göre, müdahale öncesindeki numunelerin kendi içinde homojen, birbirine yakın bir konumda iken; müdahale sonrasında daha geniş bir alana yayılım olduğu görülmektedir. Dolayısı ile grup içi farklılığın müdahale sonrası grupta daha fazla olduğunu söylemek mümkündür.




BT: (Before treatment) Müdahale öncesi dönem, PT: (Post treatment) Müdahale sonrası dönem

Şekil 4.29. Temel bileşenler analizi (principle component analysis - PCA)

# 5. TARTIŞMA

## 5.1. Katılımcıların PKOS ile İlişkili Sağlık Bilgilerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışma, kefir tüketiminin PKOS'lu kadınlarda çeşitli semptomların azaltılmasına katkıda bulunacak şekilde olumlu birtakım değişikliklerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Çalışma kapsamında kullanılmış olan kefirin geleneksel yöntemlerle üretilmiş olması ve mikroorganizma çeşitliliğinin zengin olmasının bu olumlu çıktılar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Farklı hastalık gruplarında pek çok sağlık yararı gösterilmiş olan kefirin PKOS'taki etkilerinin değerlendirildiği ilk çalışma olması açısından bu çalışmanın oldukça önemli olduğu düşünülmekte, bundan sonra yapılacak olan çalışmalara temel teşvik etmektedir.

Erken adölesan yıllarından başlayan PKOS, çoklu organ sistemlerini içeren karmaşık bir hastalıktır ve iç içe geçmiş olan patofizyolojisi nedeniyle de tetikleyici nedenleri ayırt etmek zordur [3]. Bununla birlikte aile öyküsü olan kadınlar PKOS riski açısından ek dikkat gerektirir [1]. Cooper ve arkadaşları [376] tarafından 1968 yılında yapılan çalışmanın, genetiğin PKOS etiyolojisinde yer aldığını bildirmesinden [376] bu yana, genetik PKOS etiyolojisi olarak kabul edilmektedir [377, 378]. Bir derlemede, PKOS'un gelişiminde kalıtımın etkisinin %70 kadar olduğu ifade edilmiştir [379]. Kadın sağlığına yönelik bir uygulama olan Flo kullanılarak dünyanın pek çok bölgesine ulaşılan bir çalışmada analizler için en fazla yanıt veren beş ülke seçilmiştir (ABD, Birleşik Krallık, Hindistan, Filipinler, Avustralya). Ailede PKOS öyküsü olanlar %37,16 oranıyla en yüksek Avustralya'da, %20,52 oranıyla en düşük ise Hindistan'da olup, tüm kohort için %31,83 olarak belirlenmiştir [380]. Zubair ise çalışmasında, 56 PKOS'lu kadında ailede PKOS olanların oranını %39,2 olarak açıklamıştır [381]. Bu çalışmada da katılımcıların %52,9'u akrabaları arasında PKOS'lu kadın bulunduğunu bildirmişlerdir (Çizelge 4.2).

Polikistik over sendromunun kendine özgü çeşitli semptomları mevcuttur. Dünyanın farklı bölgelerinde yürütülen bir çalışmada, PKOS'lu kadınlar arasında PKOS semptomlarından; hirşutizm %23,01, düzensiz menstruasyon %68,14, kellik %45,2, akne %34,72 ve bir yıldan uzun süredir gebe kalmaya çalışanların oranının ise %41,54 olduğu saptanmıştır [380]. Başka bir çalışmada da menstrual düzensizlik bildiren PKOS'lu kadınlar yüksek oranda olup, bu değer %66,07'dir [381]. Kaundal ve arkadaşlarının [382] yürüttüğü bir çalışmada

ise PKOS'lu kadınların yalnızca %6,6'sı gebe kalmada problem yaşadığını belirtmiştir. Aynı çalışmada, kadınların büyük çoğunluğu (%61,4) 21-30 yaş arasındadır [382]. Bu çalışmada da tüylenme katılımcıların %82,4'ünde, menstrual düzensizlik de cilt yağlanması da katılımcıların %70,6'sında vardır. Bunları akne (%64,7) ve saç dökülmesi (%52,9) takip etmektedir. Bununla birlikte, katılımcıların hiçbirinde infertilite sorunu olmadığı belirlenmiştir (Çizelge 4.2). Bunun sebebi, katılımcıların büyük çoğunluğunun (%64,7) bekar olması ve çocuğu olan 2 katılımcı dışındaki diğer evli kadınların gebelik düşüncelerinin olmaması olabilir. Özellikle menstrual düzensizlik yaşayan kadınların gebelik istedikleri süreçte infertilite problemi ile karşılaşabilecekleri unutulmamalıdır.

Menarş, ilk adet görme deneyimi olarak tanımlanmakta ve üreme çağı boyunca sağlığın bir göstergesini temsil etmektedir [383]. Farklı popülasyonlarda yürütülmüş olan çalışmaların sonuçlarına göre Amerika'da ortanca menarş yaşı 12,25 [384], İtalya'da 12,4 [385] ve Kore'de ortalama 12 yıldır [383]. Gruplar arasında farklılıklar olsa da, yaklaşık olarak 11-12 yaşından önce menarş erken kabul edilir [386, 387] ve menarş yaşı dünya genelinde erkene kayma eğilimindedir [388, 389]. Bir meta analiz verileri, Endonezya'da 1970'lerden 2010'a kadar menarş yaşında önemli bir azalma olduğunu göstermektedir [388]. Benzer sonuçlar Hollanda popülasyonunda da gösterilmiştir. Hollandalı kızlarda ortanca menarş yaşı 1955'te 13,66 yıl iken 1997'de 13,15 yıl ve 2009'da ise 13,05 yıla önemli ölçüde düşmüştür. Bu bölgede yaşayan Türk ve Fas kökenli kızların ise 1997-2009 yılları arasında Hollandalı kızlara kıyasla ortanca menarş yaşında daha büyük bir düşüş gösterdiği belirtilmiştir. Türk kızlarında menarş yaşı 12,80 yıldan 12,50 yıla; Faslı kızlarda ise 12,90 yıldan 12,60 yıla gerilemiştir [389].

Erken menarş; depresyon [386], erken menopoz [387], metabolik sendrom, kardiyometabolik anormallik [390], erken evlilik ve erken cinsel ilişki ile gebelik [391] gibi çeşitli sorunlar ile ilişkilendirilmesi nedeniyle üzerinde durulması gereken bir konudur. Bununla birlikte, menarşın geç olması da ileri dönemde metabolik sendrom ve kardiyometabolik anormallik [390] riskinde artış ile ilişkilendirilir; bu nedenle zamanında menarş ideal olandır.

Retrospektif bir kohort çalışması sonuçları, PKOS tanısı konan hastaların menarş yaşının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Menarş sırasında referans grubun %13,8'ine karşılık, PKOS hastalarının %26'sı 14 yaşın üzerindedir [392]. Tanımlayıcı

kesitsel bir çalışmada ise PKOS'lu grubun menarş yaşı ortalama 12,72±0,07; kontrol grubunun ise 12,50±0,07 olarak belirlenmiş, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca PKOS'lu katılımcılar arasında menarş yaşı ≤10 yıl olanlar %6, 11 yıl olanlar %13, 12 yıl olanlar %25, 13 yıl olanlar %27, 14 yıl olanlar %14, ≥15 yıl olanlar ise %15'tir ve kontrol grubuna kıyasla menarş yaşı ≥15 yıl olanlar PKOS'ta daha yüksek bulunmuştur [393]. Başka bir çalışmada da PKOS grubunda adet görme yaşı <13 yıl olanlar %7,2, 13-15 yıl olanlar %81,1 iken daha büyük bir yaş olduğunu belirtenler %9,3 olarak rapor edilmiştir [382]. Bu çalışmada ilk adet görme yaşı ortalama 12,6±1,73 yıl bulunmuştur (Çizelge 4.2). Bu değer genel olarak dünya ortalaması ile benzerlik göstermektedir.

### 5.2. Katılımcıların Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi

Öğün atlama, gün boyunca herhangi bir öğünün atlanması olarak tanımlanır [394]. Genç yetişkinlerde (18-30 yaş) yapılan bir sistematik derleme göstermiştir ki, cinsiyet öğün atlama üzerinde etkili olan önemli bir faktördür ve erkeklerin kahvaltı, kadınların ise öğle ve akşam yemeklerini atlamaları daha olasıdır [394]. Bu çalışmada katılımcıların %29,4'ü ana öğün atlamakta ve en çok da (%60,0) kahvalı öğününü atlamaktadırlar (Çizelge 4.3). Özellikle kahvaltı öğününün atlanması, daha düşük diyet kalitesi, daha kötü bir lipid profili, kan basıncı seviyeleri, insülin direnci, metabolik sendrom [395] ve artan kalp hastalıkları riski [396] gibi pek çok olumsuz sonuç ile ilişkilendirilir. Aynı zamanda, kahvaltı öğünü atlamanın diyetteki toplam yağ alımını artırarak obeziteye katkıda bulunabileceği gösterilmiştir [397]. Polikistik over sendromu olan kadınlar üzerinde yürütülen çeşitli çalışma sonuçları incelendiğinde de sonuçlar çok olumlu görünmemektedir. Örneğin Hasan ve arkadaşları [398] PKOS'lu kadınların %59,41'inin öğün atladığını belirlemişlerdir [398]. Fazla kilolu ve obez PKOS'lu adölesanlar ile yürütülen bir çalışmada da PKOS'lu adölesanların öğünlerini (özellikle kahvaltı) atladıkları ifade edilmiştir [399]. Pek çok kronik hastalık riski ile yakından ilişkili olan PKOS'ta, öğün atlama durumu bu risklerin daha fazla artması ile ilişkilidir; bu nedenle kadınların bu konudaki farkındalıklarının artırılarak düzenli öğün tüketme alışkanlıklarının kazandırılması gerekmektedir.

Bu çalışmada katılımcıların ara öğünlerde daha çok taze meyve (%52,9), kuruyemiş (%52,9) ve kahve (%35,3) tercih ettikleri görülmüştür (Çizelge 4.3). Meyveler, sebzeler, süt ve ürünleri sağlıklı ara öğün alternatiflerini oluştururken; cipsler, tuzlu atıştırmalıklar, çikolata ve şekerli içecekler ise sağlıksız alternatifler arasında değerlendirilebilir [400]. Yüksek

meyve ve sebze tüketimi kardiyovasküler hastalık insidansı ve mortalite ile ters ilişkilidir [401]. Fazla miktarda abur cubur tüketimi ise obezite, diyabet ve kalp hastalıkları gibi çok çeşitli sağlık sorunları ile bağlantılıdır [402].

Beslenme alışkanlıklarının belirlenmesine yönelik olarak 210 PKOS'lu kadının dahil edildiği bir araştırmada, kadınların tatlı atıştırmalıkları, tuzlu atıştırmalıklara kıyasla anlamlı ölçüde daha fazla tükettikleri görülmüştür [403]. Fazla kilolu ve obez PKOS'lu adölesanların fast food, meşrubat, tatlı ve abur cubur gibi çok sayıda sağlıksız besin tüketimlerinin olduğunun altının çizildiği bir makalede ise bu hatalı beslenme alışkanlıklarının infertilite gibi komplikasyonlara neden olabildiği belirtilmiştir. Bu nedenle, beslenme alışkanlıklarında değişikliğin sağlanması PKOS semptomları ve komplikasyonlarının kontrol edilmesi ile birlikte üreme sağlığının iyileştirilmesi için de gerekli müdahalelerin tasarlanması ve uygulanması için önem teşkil etmektedir [399]. Bireylerin atıştırmalık seçimlerinin sağlık üzerindeki sonuçlarının farkına varması önemlidir. Bu, onların hastalığa karşı bağışıklıklarını güçlendirecek ve gerekli enerjiyi sağlayacak daha sağlıklı atıştırmalık alternatifleri seçmelerini sağlayacaktır [404].

Beslenme alışkanlıkları içerisinde bir diğer önemli konu ise su tüketimidir. Yaşamın en temel gerekliliklerinden biri olan su, hücrelere oksijen ve besin ögelerinin taşınması, vücut sıcaklığı, elektrolit dengesi, bilişsel performans ve böbrek fonksiyonlarının korunması ile birlikte atık ve toksinlerin hücrelerden uzaklaştırılması gibi pek çok temel göreve sahiptir [405]. Mental sağlığı da etkileyen su için PKOS'lu kadınlarda 8 bardaktan fazla su tüketiminin mental sağlık üzerinde olumlu etkiler sağladığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, PKOS'lu kadınlar arasında su tüketimi <8 bardak olanlar %37,65; 8 bardak olanlar %41,32 ve >8 bardak olanlar ise grubun %21,03'ünü oluşturmuştur [398]. Zubair [381] ise 15-45 yaş aralığındaki 56 PKOS'lu kadının hiçbirinin >8 bardak su tüketiminin olmadığını, büyük çoğunluğun (%76,7) hiç veya bir bardak su tüketimi olduğunu rapor etmiştir [381]. Yeterli su tüketimi oranının PKOS'lu kadınlar arasındaki düşüklüğü dikkat çekmektedir. Bu çalışmada da su tüketimi 1779,4±514,50 mL/gün olarak bulunmuştur (Çizelge 3). Günlük su tüketimi için Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine (IOM)) kadınlarda 2,3 L/gün önerisinde bulunmaktadır [406]. Bu nedenle su tüketiminin artırılarak vücudun verimli bir şekilde çalışması için optimal hidrasyon seviyelerinin sağlanması önemlidir [407].

### 5.3. Katılımcıların Antropometrik Ölçüm ve Vücut Bileşimlerinin Değerlendirilmesi

Obezite, küresel olarak bir salgın ve halk sağlığı krizi haline gelmiştir. Morbidite, mortalite ve sağlık harcamalarının önde gelen nedeni olan obezite, pek çok hastalık riskinde artış ile de ilişkilendirilmektedir [408]. Polikistik over sendromu da genetik yatkınlığının yanı sıra, obeziteyi takiben klinik olarak ortaya çıkabilir. Obeziteden bağımsız olsa bile, obezite varlığında PKOS semptomları şiddetlenebilir [409]. Yapılan bir sistematik derleme ve meta analiz sonucuna göre obezite, PKOS'lu normal vücut ağırlığına sahip kadınlarla karşılaştırıldığında hirşutizm dışında ölçülen bütün metabolik ve üreme sonuçlarını önemli ölçüde kötüleştirmiştir [410]. Bundan dolayı bu çalışmaya obez bireyler dahil edilmemiştir. Bu çalışmada katılımcıların BKİ ortalamaları 23,0±2,73 kg/m$^2$'dir (Çizelge 4.4).

Kefir son zamanlarda obezite ile mücadelede olası sağlık yararları gösterilmiş olan bir içecektir. Bununla ilişkili olarak, in vivo olarak planlanan bir çalışmada erkek fareler normal diyet, yüksek yağlı diyet, yüksek yağlı diyet+%0,1 kefir tozu, yüksek yağlı diyet+%0,2 kefir tozu verilen grup olmak üzere 8 haftalık müdahale süresince dört gruba ayrılarak izlenmişlerdir. Müdahale sonrasında kefir, vücut ağırlığı artışını önemli ölçüde azaltmış, epididimal yağ ve karaciğer dokularında yağ birikimini engellemiştir [411]. Bu çalışmada ise katılımcıların antropometrik ölçümleri ve vücut bileşimlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır (Çizelge 4.4). Bu durum, fiziksel aktiviteye yönelik bir müdahale söz konusu olmadığından olabilir. Benzer sonuçlar başka çalışmalarda da gösterilmiştir [323, 412]. Metabolik sendromu olan hastalar 12 hafta boyunca kefir takviyesi verilen veya kontrol grubu olacak şekilde iki gruba ayrılmış, sürecin sonunda kefir grubunda BKİ, bel çevresi ve vücut yağında bir değişiklik gözlenmemiştir [412]. Ostadrahimi ve arkadaşlarının [323] yürüttükleri bir çalışmada da 35-65 yaş arasındaki 60 diyabetik hastaya 8 hafta boyunca probiyotik fermente süt (kefir- *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacteria* içeren) veya geleneksel fermente sütten 600 mL/gün tüketim sağlanmıştır. Vücut ağırlığı, çalışma başında ve sonunda iki grup için de çok az bir değişim göstermiştir ($p>0,05$) [323]. Bu çalışmada katılımcıların rutin beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarını değiştirmemeleri istendiği için antropometrik ölçüm ve vücut bileşimlerinde anlamlı bir değişikliğin olmaması istenen ve beklenen bir sonuçtur.

## 5.4. Katılımcıların Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Fiziksel aktivite obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, bazı kanser türleri gibi bir dizi kronik hastalık riskinde azalma sağlayabilir [413]. Bununla birlikte, fiziksel inaktivite 21. yüzyılın en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak değerlendirilmekte ve fiziksel aktivite düzeylerinin iyileştirilmesi son derece önemli görülmektedir [413, 414]. Dünya çapında fiziksel inaktivitenin durumunu belirlemeye yönelik yapılan farklı çalışma sonuçları, birbirlerini destekler nitelikte kadınların erkeklerden daha fazla inaktif olduklarını ortaya koymuştur [415, 416]. Aynı zamanda, fiziksel inaktivite ileri yaşta, kentsel alanda yaşayanlarda [415] ve gelişmiş ülkelerde [416] daha yüksektir.

Yetişkin bireylerde sağlığın korunması için en az 150 dakika/hafta orta şiddette egzersiz önerilmektedir. Bu egzersizlerin büyük kas kütlelerini içeren, hafif koşu, yürüyüş, yüzme veya bisiklet gibi dayanıklılık aktivitelerinden oluşması, her bir egzersiz seansının en az 10 dakika olması ve haftanın en az 3-5 gününe yayılmış olması tercih edilmelidir. Ayrıca haftada 2 gün, kuvvet egzersizlerinin eklenmesi kemik doku ve kas dokuların korunması ve kaybının önlenmesi hususunda kıymetlidir. Haftalık egzersizlere, denge ve esneklik gibi eklemlerin hareket genişliğini artıran ve düşmeleri önleyen aktiviteler de eklenmelidir [417]. Uluslararası PKOS kılavuzunda da, yetişkinlerde haftada en az 150 dk/hafta orta şiddette veya 75 dk/hafta şiddetli yoğunlukta veya birbirini takip etmeyen 2 gün kas güçlendirme aktiviteleri dahil her ikisinin eşdeğer bir kombinasyonu önerilmiştir [201].

Bununla birlikte, PKOS'lu hastaların büyük çoğunluğu (%71,4) sedanter yaşam tarzına sahiptir [381]. Genel olarak, PKOS'lu kadınlarda PKOS olmayanlara göre fiziksel aktivite seviyeleri daha düşük, günlük toplam oturma süreleri ise daha yüksek bulunmuştur [418]. Bangladeş'teki 409 PKOS'lu kadın arasında yürütülen bir çalışma sonucuna göre de kadınların %77,26'sının düzenli bir fiziksel aktivite yapmadığı rapor edilmiştir [398]. Aynı şekilde, PKOS'lu adölesanların kontrol grubuna kıyasla daha sedanter yaşam tarzına sahip oldukları [419] ve hem okul hem de boş zamanlarında daha düşük fiziksel aktiviteye sahip oldukları sonuçlarına ulaşılmıştır [420]. Bu çalışmada da katılımcıların büyük çoğunluğu (%70,6) düzenli aktivite yapmıyor olup, hesaplanan PAL değerlerine göre kategorize edildiklerinde de daha çok sedanter aktivite düzeyinde oldukları belirlenmiştir (Çizelge 4.6). Müdahale öncesi ve sonrası fiziksel aktivite düzeylerinde bir değişikliğin olmaması ise çalışmanın gerekliğinin bir sonucu olup beklenen bir durumdur.

Çevresel faktörlerin önemli bir rol oynadığı PKOS'un [421] metabolik etkileri göz önüne alındığında, düzenli fiziksel aktiviteye katılan PKOS'lu kadınların oranını artırmak önemli bir hedeftir [422]. Düzenli bir fiziksel aktivite, yaşam kalitesinin artışı ve günümüzde yaygın olarak görülen çeşitli hastalıkların riskinin azalması ile bağlantılıdır. Bu nedenle, daha sağlıklı bir hayat sürdürmek için tüm yaşam boyunca fiziksel hareketliliğin desteklenmesi önemlidir [423].

### 5.5. Katılımcıların Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi

Yaşam kalitesi, sağlık ve iyi olma halinin önemli bir parçasıdır [424]. Polikistik over sendromu olan kadınların yaşam kaliteleri üzerinde PKOS'un belirgin etkileri mevcut olup, sağlıklı kadınlara kıyasla yaşam kalitelerindeki bozulmalar dikkat çekici görünmektedir [425]. Yaşanan çeşitli semptomlar, PKOS'lu kadınların yaşam kalitesinde önemli bozulmalara yol açabilir ve psikolojik iyilik halini ve cinselliği olumsuz yönde etkileyebilir [426]. Bununla ilişkili olarak Pakistan'da 440 PKOS'lu kadınla yapılan bir çalışmada, kadınların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi için SF-12 kullanılmıştır. Hastaların büyük çoğunluğu (%85) düşük yaşam kalitesi skoru sergilemiş ve düşük yaşam kalitesi skorlarına en fazla katkıda bulunan etken olarak depresyon belirlenmiştir [427]. Buna ek olarak, yaşam kalitesi üzerinde BKİ ve hirşutizm skorlarının da etkili olabileceğinin belirtildiği bir çalışmada, PKOS'lu hastaların kontrollere kıyasla yaşam kalitesinde önemli düşüşler gösterilmiştir [428]. Benzer bulgular, Trent ve arkadaşları [424] tarafından da desteklenmiş ve PKOS'lu adölesanlarda yaşam kalitesine yönelik çok sayıda çalışmanın derlendiği bir makalede yazarlar PKOS'lu adölesan kızların sağlıklı kızlara kıyasla daha düşük yaşam kalitesine sahip olduklarını saptamışlardır. Ayrıca PKOS semptomları ile fazla vücut ağırlığının da yaşam kalitesini etkilediğini ifade etmişlerdir [424]. Bunlara ek olarak, PKOS ile birlikte riskin arttığı infertilite [172] de yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir durum olup, sistematik bir derlemede infertil kadınların yaşam kalitelerindeki önemli bozulmalara dikkat çekilmiştir [429].

Yaşam kalitesinin artışı için hastalığın erken tanısı ve diyetin de dahil olduğu yaşam tarzı alışkanlıklarında iyileştirmeler yapılması etkili olabilir [430]. Diyetin yaşam kalitesi üzerindeki etkisine ilişkin olarak Eylül 2013 ve Aralık 2016 tarihleri arasında çok merkezli olarak yürütülen randomize bir çalışmada, fazla kilolu veya obez yaşlı bireylerde enerji kısıtlamalı Akdeniz diyetine bağlılığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisi SF-36 kullanılarak

değerlendirilmiştir. Sonuçta, diyete daha yüksek bağlılık, yaşam kalitesinin bütün alt boyutlarında önemli ölçüde daha iyi puanlar ile ilişkilendirilmiştir [431]. Koroner arter hastalığı ve femur kırığı olan 41 hasta, 8 hafta boyunca günde 2 defa 4 gram oral esansiyel aminoasit alan veya izokalorik plasebo olacak şekilde iki gruba ayrılmışlar ve yaşam kaliteleri SF-36 ile değerlendirilmiştir. Müdahale sonrasında, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında hastaların yaşam kalitelerinin fiziksel ve zihinsel bileşenlerinde anlamlı olarak iyileşme gözlenmiştir [432]. Manoy ve arkadaşları [433] ise serum 25(OH)D düzeyleri <30 ng/mL olan osteoartirit hastalarında D vitamini takviyesinin yaşam kalitesine etkisini incelemişler, bu kapsamda 175 osteoartirit hastasına 6 ay boyunca haftada 40.000 IU vitamin D2 vererek SF-12 ile yaşam kalitelerini değerlendirmişlerdir. Sürecin sonunda katılımcıların yaşam kalitelerinde anlamlı düzeyde artış saptanmıştır [433].

Kefir tüketiminin yaşam kalitesi üzerindeki etkisine ilişkin postmenopozal kadınlarda yürütülen bir çalışmada müdahale grubundaki kadınlar 30 gün süresince sabah ve akşam 250 mL olacak şekilde günlük toplam 500 mL kefir tüketmişler, sürecin sonunda menopoza özgü yaşam kalitesi ölçeği puanlarında önemli bir düşüş ile birlikte yaşam kalitelerinde iyileşme gözlenmiştir [434]. Aksi bir sonucun ortaya konulduğu bir çalışmada ise kolorektal kanser tedavisi gören hastalar deney (kefir) (n=20) ve kontrol (n=20) olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Deney grubundaki hastalar kemoterapi tedavisi süresince bir hafta boyunca günde iki kez 250 mL endüstriyel olarak hazırlanmış kefir tüketmişlerdir. Hastaların yaşam kalitesi, tedavinin üçüncü ve altıncı kürlerinden sonra değerlendirilmiştir. Sonuçta, deney grubunda tedaviye bağlı daha fazla mide-bağırsak şikayeti olduğu; ancak uyku bozukluğunda azalma yaşandığı rapor edilmiş ve kolorektal kanser nedeniyle kemoterapi alan hastalarda kefirin gastrointestinal sistem şikayetlerini önleme veya azaltmada etkili olmadığı ifade edilmiştir [435].

Bu çalışmada ise bireylerin yaşam kaliteleri SF-36 ile değerlendirilmiştir. Buna göre, PKOS'lu kadınların yaşam kaliteleri alt kategorilere göre incelendiğinde fiziksel fonksiyon ve mental sağlık puanlarının müdahale sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme gösterdiği bulunmuştur (Çizelge 4.7). Her ne kadar PKOS'lu kadınların fiziksel semptomları daha fazla biliniyor olsa da, bu hastalığın çeşitli mental sağlık problemleri ile bağlantısı da göz ardı edilmemelidir. Bu bağlantının nedensel yönü net olmamakla birlikte, PKOS'lu kadınlarda mental sağlığın da değerlendiriliyor olması oldukça önem teşkil etmektedir [436]. Konu ile ilgili olarak yapılmış bir meta analiz sonucu göstermiştir ki,

PKOS'lu kadınlarda depresyon ve anksiyete daha fazla görülmektedir. Bu da, PKOS'lu kadınların psikososyal ihtiyaçları konusunda farkındalığın artırılmasına ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır [437]. Depresyon veya anksiyete gibi mental sağlık problemleri üzerinde fermente besinler bir tedavi stratejisi olabilir [438]. Ratlar üzerinde yürütülen bir çalışmada, nikotin bırakmanın neden olduğu depresyon, anksiyete ve bilişsel bozuklukların tedavisinde kefirin potansiyel bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir [439]. Fiziksel fonksiyon ile ilgili yapılan bazı çalışmalar incelendiğinde ise enerji kısıtlamalı Akdeniz diyetine uyumu yüksek olanlarda [431] veya esansiyel aminoasit takviyesi sonrasında [432] fiziksel fonksiyon puanları daha yüksek bulunmuştur. Kefir, Akdeniz diyetinin öne çıkan bir bileşeni olarak antioksidanların da, diğer çalışmada olduğu gibi elzem aminoasitlerin de bir kaynağı olduğu için benzer şekilde kefir tüketimi bu çalışmada fiziksel fonksiyonda artışı sağlamış olabilir.

Sadece endokrin bir bozukluk olmayan PKOS, aynı zamanda metabolik ve psikososyal olumsuzlukların da bir kombinasyonudur. Dolayısı ile PKOS'un psikososyal yönlerini ele almamak doğurganlık ve hiperandrojenizm gibi birincil sorunların tedavisini geciktirebilir. Daha büyük örneklemlerle daha fazla araştırma yapılması gerekse de, PKOS'ta yaşam kalitesinin azaldığı açık görünmektedir. Bu nedenle PKOS'lu kadınların semptomlarına yönelik tedavilerine ek olarak, zihinlerini, vücutlarını ve bir kadın olarak kendileriyle olan kimliklerini etkileyebileceğinden daha bütünsel olarak tedavi edilmeleri gerektiği vurgulanmalıdır [440].

### 5.6. Katılımcıların Diyetle Aldıkları Enerji ve Besin Ögelerinin Değerlendirilmesi

Şu anda PKOS için iyileştirici bir tedavi bulunmadığından, PKOS'lu aşırı kilolu/obez kadınlarda komplikasyon riskinin azaltılması için düzenli egzersiz ve diyet yoluyla vücut ağırlığı kaybı temeldir [246]. Bu nedenle kadınların besin tüketimlerinin değerlendirilerek yetersiz alınan besin ögeleri yönünden desteklemek, gereksinime uygun yeterli ve dengeli beslenme planlarını hazırlamak, sağlıksız besin tüketimleri varsa bu konuda eğitim vererek gereken sınırlamaları yapmak önemlidir.

Adölesan PKOS'lularda yürütülen bir çalışmada, tüm kızların günlük posa tüketimleri önerilen miktarın (25 gram) çok daha altında bulunmuş olup, PKOS'lu kızların kontrollere kıyasla, posa tüketimleri ortalama 1 gram daha düşüktür (17,7'ye karşı 18,9 g/gün). Makro besin ögesi alımlarından ise toplam yağ (%156,2; %142,8), tekli (%167,9; %144,2) ve çoklu

doymamış yağ (%41; %36,9) ve kolesterol (283,4 g; 217 g) alımları PKOS'lu kızlarda daha yüksektir [441]. Benzer şekilde, 14-18 yaş arası PKOS'lu adölesanların besin ögesi alım düzeyleri 3 günlük besin tüketim kaydı ile değerlendirildiğinde, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha fazla toplam, doymuş, tekli ve çoklu doymamış yağ asidi alımları olduğu gösterilmiştir [420]. Bunlara bakarak PKOS'ta özellikle de ergenliğin erken döneminde yeme alışkanlıklarının iyileştirilmesinin, genetik yatkınlıkla ilgili gelecekteki metabolik endişeleri iyileştirebileceği düşünülmektedir [441].

Besin ögesi alım düzeyleri PKOS'lu olan farklı yaş gruplarındaki kadınlar üzerinde de çalışılmıştır. Örneğin, Zhang ve arkadaşları [442] yarı kantitatif besin tüketim sıklığından yararlanarak 12-44 yaş arası PKOS'lularda kontrollere kıyasla daha fazla enerji ve toplam yağ alımı olduğunu bildirmişlerdir [442]. Başka bir çalışmada ise 18-35 yaş arası PKOS'lu kadınlarda 7 günlük besin tüketim kaydı kullanılmış ve PKOS'lu kadınların kontrollerle karşılaştırıldığında enerji, makro besin ögesi ve diyet posası alım düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı ortaya konulmuştur [443]. Aynı bulgular, besin tüketiminin 4 günlük besin tüketim kaydı ile belirlendiği bir çalışmada da tekrarlanmış ve PKOS'lu kadınlarda kontrollerle benzer enerji ve besin ögesi (makro ve mikro) alım düzeyleri belirlenmiştir [444]. On sekiz-kırk yaş arası PKOS'lu kadınların kontroller ile benzer enerji ve makro besin ögesi alımları olduğu rapor edilen bir çalışmada ise çoklu doymamış yağ asidi ve sodyum alımları PKOS'lu kadınlarda önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur [445]. Turner-Mcgrievy ve arkadaşları [446], 18 PKOS'lu kadının günlük mikro besin ögeleri alım düzeylerini incelediklerinde kalsiyum 798,1±451,0 mg, demir 10,5±4,0 mg ve folat 301,0±140,7 μg olarak belirlenmiş; diyet posası alımı ise 12,2±6,2 g bulunmuştur [446].

Tat alma duyusunda PKOS'lu kadınlarda görülen değişimler de, bu gruptaki besin alımları üzerinde etkili olabilir. Bununla ilişkili olarak Çetik ve arkadaşlarının [447] yaptıkları bir çalışmada, PKOS'lu kadınların tat duyusu, özellikle tuzlu ve ekşi tat algılarının azaldığı belirlenmiştir [447]. Konu ile ilgili daha pek çok çalışma yapılması gerekmekle birlikte, bu durumun da göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir.

Besin ögesi alım yeterlilikleri incelendiğinde ise Szczuko ve arkadaşları [448] tarafından yapılan bir çalışmada PKOS'lu 54 kadın değerlendirilmiş ve günlük besin ögesi alımlarına bakıldığında, minerallerden en fazla kalsiyum, potasyum ve magnezyum; vitaminlerden ise folik asit, C vitamini ve $B_{12}$ vitaminlerinin eksik olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada,

doymuş yağ asidi alım (%) düzeyi önerilenden fazla olanların %70,4; kolesterol alımı önerilenden fazla olanların ise %40,74 olduğu gösterilmiştir. Günlük posa alım düzeyi önerilenin altında olanlar ise büyük çoğunlukta olup, katılımcıların %83,3'üne karşılık gelmektedir [448]. Besin gruplarının alım yeterliklerinin incelendiği bir çalışmada da hiperandrojenizmin eşlik ettiği PKOS'lu kadınlarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda yetersiz et ve balık tüketimi görülmüş, diğer besin grupları için tüketimler benzer bulunmuştur [449]. Bu çalışmada katılımcıların enerji, makro besin (Çizelge 4.8) ve mikro besin ögesi (Çizelge 4.9) alım düzeyleri müdahale öncesi ve sonrasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Çalışma süresince katılımcılardan rutin beslenme alışkanlıklarını devam ettirmeleri istenmiş olduğu için aradaki farkın anlamlı olmaması çalışmanın beklenen bir sonucudur.

### 5.7. Kefirin Hormonal Parametreler ve Metabolik Profile Etkisinin Değerlendirilmesi

Hafif semptomları olan kadınların yarısında normal androjen seviyeleri görülse de, hirşutizm genellikle hiperandrojenizm ile ilişkilendirilmektedir. Testosteron, dihidrotestosteron ve bunların prohormonları DHEAS-S ve androstenedion dahil olmak üzere androjenler, tüylerin büyümesi ve gelişmesinde anahtar faktörlerdir [450]. Bu çalışmada müdahale süreci sonrasında katılımcıların total testosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş gözlenmiştir (Çizelge 4.11). Kefirin total testosteron üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada da, kefir tüketiminin total testosteron düzeyleri üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı bildirilmiştir [451]. Bununla birlikte, total testosteron seviyelerinin özellikle hirşutizm üzerindeki katkıları göz önünde bulundurulduğunda, katılımcılarının total testosteron seviyelerindeki düşüş uzun dönemde hirşutizm semptomlarında hafifleme sağlayabilir.

Bu çalışmada aynı zamanda müdahale sonrasında PKOS'lu kadınların TSH seviyelerinde anlamlı olarak yükselme gözlenmiştir (Çizelge 4.11). Fakat son durumdaki TSH değerleri de normal sınır değerleri içerisindedir. Bu çalışmada değerlendirilen diğer hormonal parametrelerden olan FSH, LH ve estradiolde ise anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Çalışmada kadınların büyük çoğunluğunda menstrual düzensizlik olmasından dolayı kan örnekleri, kadınların menstrual döngüleri dışındaki herhangi bir zamanda alınmıştır ve hormon değerleri menstruasyon siklusu dikkate alınmadan değerlendirilmiştir.

Bozulmuş açlık glukozu ve glukoz toleransı, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve dislipidemi gibi hastalıkların riskinde artış ile ilişkili olan bozulmuş metabolik profil, PKOS'lu kadınlarda PKOS'u olmayan kadınlara kıyasla daha yaygındır [452]. Hiperinsülinemi ve PKOS arasındaki ilişkinin ilk bildirildiği yayının ardından, bu ilişkinin mekanizmalarına olan ilgi günümüze kadar giderek artmıştır [453]. Bununla ilişkili olarak, glisemik kontrolün sağlanması PKOS'lu kadınlara önemli ölçüde fayda sağlayabilir; çünkü insülin direnci PKOS'un en önemli komplikasyonlarından biridir [454]. Kontrol grubu (n=321) ile karşılaştırıldığında, PKOS'lu kadınlarda (n=170) HOMA-IR düzeyi anlamlı olarak daha yüksektir (3,2±1,9; 4,1±2,7) [455].

Kefir tüketiminin glisemik kontrol üzerindeki etkisine yönelik olarak yapılmış olan bir sistematik derleme ve meta analiz sonucu ise göstermiştir ki; kefir glisemik kontrol üzerinde yararlı etkilere sahiptir. İnsülin seviyesi ve açlık kan şekerinin azalmasına katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, kefirin serum HbA1c üzerinde etkisi olmamıştır [324]. Konu ile ilgili yapılan bir diğer çalışma sonucu incelendiğinde, tip 2 diyabet tanısı yeni konulan 37-65 yaş arası 42 erkek hasta kendi içinde iki gruba ayrılmış ve kontrol grubu yalnızca metformin alırken, vaka grubuna metformine ek olarak 10 hafta boyunca günde 250 mL kefir (kefir danesinden üretilen) verilmiştir. İki grubun müdahale başlangıcında açlık kan şekerleri arasında anlamlı fark bulunmazken, sürecin sonunda vaka grubunda açlık kan şekeri ve HbA1c önemli ölçüde azalmıştır [456]. Bu çalışmada ise katılımcıların açlık kan glukozu, açlık insülini ve HOMA-IR değerlerinde müdahale sonrasında azalma olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.12). Katılımcı sayısının az olması, diğer bazı çalışmalara kıyasla çalışma süresininin daha kısa olması ve çalışmanın başlangıcında da bu parametrelerin referans aralıklarda olması nedenleriyle farkın anlamlı olmadığı düşünülmektedir.

Kefir, kan lipid profilinde de iyileşme ile ilişkilendirilebilmektedir [411]. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik bir çalışmada metabolik sendrom tanısı olan 48 hasta iki gruba (kefir grubu ve kontrol grubu) ayrılmış, kefir grubundaki erkeklere 1,6 mL/kg; kadınlara ise 1,9 mL/kg kefir verilmiştir. On iki haftalık müdahale süresinin sonunda kefir tüketimi açlık kan glukozunun yanı sıra kan basıncı, LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerinde azalma; HDL kolesterol seviyelerinde ise artış sağlamıştır [412]. Konu ile ilgili çeşitli hayvan çalışmaları da yapılmıştır [411, 457, 458]. Erkek fareler üzerinde yürütülen bir çalışmada, 8 hafta boyunca yüksek yağlı diyete ek olarak kefir tozu takviyesinin, serum triaçilgliserol,

toplam kolesterol ve LDL kolesterol konsantrasyonlarını azaltarak diyete bağlı serum lipid profillerini olumlu etkilediği belirlenmiştir [411]. Benzer şekilde, hiperkolesterolemik ratlarda fermente olan kefir, HDL kolesterolü artırmanın yanı sıra çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve LDL kolesterol ile triaçilgliserol düzeylerini önemli ölçüde azaltmıştır [458]. Geleneksel ve endüstriyel kefirin da kıyaslandığı bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle indüklenen obez fare modelinde 12 hafta boyunca yapılan müdahalede geleneksel kefir verilen gruptaki farelerde plazma kolesterol düzeyleri ve karaciğer trigliseridlerinde azalma olmuş, bu etki endüstriyel kefirde görülmemiştir [457]. Bu çalışmada ise katılımcıların LDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerinde azalma, trigliserid düzeylerinde ise artış gözlenmiş; fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.12). Katılımcı sayısının daha fazla olması durumunda belirlenen bu iyiye gitme durumunun anlamlı bir sonuç verebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, genel olarak, büyüyen literatür, kefirin hayvan modellerinde kolesterol profillerini iyileştirme yeteneğini güçlü bir şekilde desteklemekle birlikte, benzer kanıtların insan çalışmalarında henüz oluşturulmamış [459] olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır.

Kefirin lipid profilinde sağladığı iyileşme ise içerdiği LAB'dan ileri geliyor olabilir [325, 328, 329]. Tibet kefir danelerinden izole edilen LAB'ın fonksiyonel özelliklerini değerlendirmek amacıyla yürütülen bir çalışmada, *Lactobacillus acidophilus* LA15, *Lactobacillus plantarum B23* ve *Lactobacillus kefiri* D17 olarak tanımlanan üç Lactobacillus suşu seçilmiş ve bu suşların Sprague-Dawley ratlarının plazma kolesterol seviyeleri üzerindeki potansiyel etkisi değerlendirilmiştir. Ratlar 4 tedavi grubuna (yüksek kolesterol diyeti alanlar, yüksek kolesterol diyeti + LA15 alanlar, yüksek kolesterol diyeti + B23 alanlar, yüksek kolesterol diyeti + D17 alanlar) ayrılarak 4 hafta süresince takip edilmişlerdir. Serumdaki toplam ve LDL kolesterol ile trigliserid seviyeleri, LAB ile tedavi edilen ratlarda takviyesi olmayan ratlara kıyasla önemli ölçüde azalmıştır. B23 ve D17 gruplarında, kontrol ve LA15 gruplarına göre HDL kolesterol seviyesi daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) [460]. Tibet kefir danelerinden izole edilen bir başka suş olan *Lactobacillus plantarum* Lp27 izolatı, hiperkolesterolemik ratlara 4 hafta boyunca 109 CFU/gün dozunda verilmiştir. Müdahale sonrasında Lp27 suşunun serum toplam kolesterolü, LDL-kolesterolü ve trigliserid konsantrasyonlarını önemli ölçüde düşürdüğü; bununla birlikte serum HDL kolesterol konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik oluşturmadığı belirlenmiştir [461]. Sprague-Dawley ratlarının yüksek kolesterol diyetine eklenen *Lactiplantibacillus plantarum* Lp09 ve Lp45 [462] veya MA2 suşu [463] da önceki

çalışmalar ile benzer sonuçlar ortaya koymuş, serum toplam ve LDL kolesterolü ile trigliserid düzeylerinde azalma sağlamış, HDL kolesterolde ise değişiklik olmamıştır ve hiperkolesterolimi yönetiminde probiyotik ajan olarak bu suşların potansiyel etkisine vurgu yapılmıştır.

Aynı zamanda, *Lactobacillus kefiranofaciens*'in ürettiği bir ekzopolisakkarit olan kefiran da lipid profili ve kan glukozunda iyileşme ile ilişkili gibi görünmektedir. Kontrol grubundaki farelerde kan glukoz konsantrasyonlarının 30 günlük müdahale süresi boyunca sürekli arttığı; öte yandan, kefiranla beslenenlerde kan şekerinde düşme eğilimi olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde, kefiran verilen farelerde serum kolesterol seviyelerinde de düşüş belirlenmiştir [321].

Kefirin metabolik profile ilişkin etkilerine dair literatürdeki çalışmalar, tip 2 diyabet ile ilgili belirteçler için insanlar üzerinde olumlu ve umut verici sonuçlar ortaya koymuş olsalar da, lipid profilinin iyileştirilmesine yönelik olarak daha çok in vivo çalışmalar mevcut olup insan çalışmaları yeterli değildir ve hayvanlardaki umut verici sonuçların insanlarda da geçerli olup olamayacağının belirlenmesi için yapılacak daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır [459].

### 5.8. Kefirin Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Radyasyon, ultraviyole (UV) ışınlar, sigara kullanımı, virüsler, ağır metaller, işlenmiş besinler ROS indikatörlerindendir ve oksidatif stres, vücudun nötralize etme yeteneğini aşan serbest radikal üretimi arttığında ortaya çıkan dengesizliktir. Oksidatif stres kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi kronik hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynar. Artan prooksidan seviyelerine uzun süre maruz kalmak, mitokondriyal DNA seviyesinde yapısal kusurların yanı sıra çeşitli enzimlerin ve hücresel yapıların gen ekspresyonunda bozukluğa yol açan fonksiyonel değişikliklerine neden olabilir. Beslenme ise oksidatif strese karşı kritik bir rol oynar ve en iyi tedavi antioksidanlardır [464]. Bu nedenle, antioksidan aktiviteye sahip olan kefir [301], oksidatif stresin azaltılmasında etkili bir faktör olarak ön plana çıkabilir.

İn vivo olarak kefirin etkinliği çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir [465, 466]. Erdoğan ve arkadaşları [466] erkek BALB/c farelerini kontrol grubu, kefir danelerinden üretilen

kefirin verildiği kefir danesi grubu ve starter kültürden üretilen kefirin verildiği starter kültür grubu olacak şekilde üç gruba ayırmışlar ve farelere 15 gün boyunca oral sonda ile 0,3 mL/gün dozunda kefir veya aynı hacimde steril su vermişlerdir. BALB/c farelerinin ince bağırsak doku örneklerinde MDA değeri starter kültür grubunda anlamlı olarak en yüksek görülürken, kefir danesi grubunda düşük MDA değerleri bu kefirin antioksidan etkisi ile ilişkilendirilmiştir. Serum örneklerinden bakılan TAS değeri de kefir danesi grubunda diğer iki gruba kıyasla daha yüksek ($p<0,05$) ve TOS değeri daha düşük bulunmuştur [466]. Başka bir çalışmada ise ratlarda kurşun uygulaması ile birlikte oksidatif stres geliştirilmiş ve ratlar kontrol grubu, kurşun grubu, kurşuna ilave kefir grubu ve kefir grubu olmak üzere 4 gruba ayrılarak 6 hafta izlenmiştir. Kurşun grubundaki GSH düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük, MDA ise yüksek bulunmuşken; kurşunlu veya kurşunsuz kefir ilave edilen gruplarda ise bu seviyeler kontrol grubuna benzer hale gelmiştir. Böylece kefirin kurşunun neden olduğu oksidatif hasarı önleyebileceği ve antioksidan sistemi güçlendirebileceği rapor edilmiştir [465]. Kırk erkek C57BL/6J faresinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, fareler Tibet kefiri verilen TK grubu, okratoksin A verilen OTA grubu, okratoksine ek olarak Tibet kefiri verilen TK+OTA ve kontrol grubu olacak şekilde dört gruba ayrılmıştır. Üç haftalık müdahale sonrasında, OTA grubunun çekal dokularında anlamlı düzeyde SOD, GSH-PX ve TAS'ın azalırken, MDA'nın ise arttığı görülmüş olup, kefirin de verildiği TK+OTA grubunda bu bulgular tersine dönmüştür. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise TK grubunun çekumlarında anlamlı olarak IL-10 seviyelerinin artıp, MDA seviyelerinin ise azaldığı belirlenmiştir. Tibet kefirinin oksidatif stres ve inflamasyonun baskılanmasına katkı sağladığının altı çizilmiştir [467]. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada ise diyetlerine ek olarak dane ile üretilmiş olan kefir verilen erkek C57BL-6 farelerinde kolonda CAT ve SOD, dışkıda (bütirat) ve beyinde (bütirat ve propiyonat) ise KZYA'leri artmıştır [468]. Bu çalışmada da oksidatif stres belirteçlerinden MDA, TAS ve TOS düzeyleri incelenmiş ve in vivo çalışmalarla benzer olacak şekilde müdahale sonrasında katılımcıların MDA ve TOS düzeylerinde azalma, TAS düzeylerinde ise artış olmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 10).

Kefirin inflamatuvar belirteçler üzerine etkilerinin değerlendirildiği başka çalışma sonuçları incelendiğinde, hiperglisemik wistar ratlarında sade kefir takviyesinin IL-6 ve IL-1'de istatistiksel olarak anlamlı, TNF-α'da ise anlamlı olmayan düşüş ile birlikte, IL-10'da da artış sağladığı gösterilmiştir [304]. Benzer şekilde başka bir çalışmada da kefir verilen ratlarda IL-10'da artış, IL-1β'de ise azalma kaydedilmiştir [303]. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan 45 hastaya 4 hafta süreyle gece gündüz olacak şekilde 400 mL/gün kefir

verilerek yapılan tek merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiştir [346]. Metabolik sendromu olan hastalarda da kefir tüketimi hs-CRP düzeylerinde azalma sağlamıştır ($p>0,05$) [412]. Bu çalışmada da aynı şekilde, kefir tüketiminin IL-6 ve TNF-α düzeylerinde azalma sağladığı gözlenmiş olup aradaki fark IL-6 için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). İnflamatuvar belirteçlerden biri olan CRP düzeyinde ise müdahale sonrasında anlamlı olmayan bir artış olmuştur (Çizelge 4.13). İlk olarak 1930'da Pneumococcus enfeksiyonunun akut aşamasındaki hastaların serumlarının araştırılması sırasında keşfedilmiş olan bir akut faz inflamatuvar proteini olan CRP, inflamatuvar durumlarda yüksek ekspresyon sergiler. Bununla birlikte, CRP'nin konsantrasyonu bazı enfeksiyon durumlarında kısa sürelerde çok fazla artış gösterip, uyaran sona erdiğinde ise düşüşe geçer [469]. Dolayısı ile katılımcıların kan örneği alınan dönemde yaşanan ve farkında olunmayan akut bir durum sonucunda CRP düzeyleri direk etkilenerek çalışma sonucunda artış göstermiş olabilir. Bununla birlikte, son durumdaki CRP düzeyleri de normal sınır değerleri içerisinde yer almaktadır.

Kefirin oksidatif stres ve inflamasyonu azaltmadaki etkisi çeşitli mekanizmalar yolu ile gerçekleşiyor olabilir. Örneğin kefir peptitleri; SOD aktivitesini artıran ve ROS birikimini azaltan antioksidan fonksiyonlarına ek olarak NF-κB inhibisyonu ile TNF-α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltır [470, 471]. Yaşlı ve tuzla indüklenen felce eğilimli spontan hipertansif ratlara kefir peptitleri 4 hafta süreyle oral olarak uygulanmıştır. Kefir peptitleri antiinflamatuvar, antioksidan ve antifibrotik yetenekleri aracılığıyla ratlardaki vasküler hücre adezyon molekülü-1, endotelin-1 ve 3, ROS ile idrar kreatin seviyelerini düşürmüş; renal SOD ve glomerular filtrasyon hızında ise artış sağlamıştır [471]. İn vitro olarak yürütülmüş olan bir diğer çalışmada da yüksek yağlı diyet ile indüklenen aterosklerotik ApoE-/- farelerde kefir peptitlerinin etkisi araştırılmış ve fareler beş gruba ayrılmıştır. Aterosklerotik lezyon gelişiminin, 12 hafta süresince kefir peptitlerinin oral yoldan verilmesiyle iyileştiği gözlenmiştir. Ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kefir peptitleri alanlarda azalmış oksidatif stres ve sistemik IL-1β ve TNF-α seviyeleri belirlenmiştir [472]. Kefirden elde edilen bir ACE inhibitörü olan Kef-1 peptidinin in vivo etkileri bir anjiyotensin II'ye bağlı hipertansiyon modelinde değerlendirilmiştir. Antihipertansif etkilerine ek olarak, Kef-1 peptidi, ROS üretimini azaltmıştır [473].

Buna ek olarak, kefiran önemli bir antioksidan aktivite sergiler [474]. Antioksidanların oksidatif stresi azaltmada ve dolayısı ile oksidatif stresle bağlantılı hastalık riskinin

azaltılmasındaki etkisi göz önüne alındığında, kefiranın da kefirin oksidatif stresi azaltmadaki bir etkeni olduğu düşünülebilir [475].

Aynı şekilde, LAB da aktioksidan aktivite göstermektedir [476, 477] ve laktik asit bakterilerinden *Lactobacillus lactic* and *Lactobacillus plantarum* ile mikrobiyal fermantasyon yoluyla pirinç kepeğinin antioksidan kapasitesi ve toplam fenolik içeriğinde artış gösterilmiştir [478]. *Lactobacillus casei* 114001 veya eşdeğer miktarda *Lactobacillus casei* 114001 içeren fermente süt içeceği verilen erkek wistar ratların da karaciğer ve bağırsaklarında antioksidan kapasite yükselmiş, plazma MDA içeriği ise azalmıştır [479].

Oksidatif stres kalp, beyin, böbrekler, karaciğer, pankreas, gözler, deri, solunum sistemi, üreme sistemi gibi bütün vücut sistemleri üzerinde etkili olduğu için oksidatif stresin azaltılmasına yönelik yapılacak olan müdahaleler, sağlığın korunması, kronik ve dejeneratif hastalıkların önlenmesinde önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır [480].

### 5.9. Kefirin İntestinal Bariyer Geçirgenliği Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Bağırsak bariyeri, bağırsak lümeninden bakteri girişine karşı fiziksel bir bariyer sağlayan birbirine bağlı/bağımlı üç ana katmandan (luminal mukus tabakası, bağırsak epitel tabakası, iç tabaka) oluşur ve luminal mikroorganizmalara, virüslere, gıda antijenlerine ve çevresel toksinlere karşı fiziksel ve immünolojik bir savunma görevi görür. Bariyer, temel diyet besinlerinin, elektrolitlerin, amino asitlerin, KZYA'lerinin, şekerlerin, suyun ve seçilmiş mikrobiyal metabolitlerin bağırsak lümeninden dolaşıma translokasyonuna izin vermek için seçici olarak geçirgendir [481].

Bağırsak epitelinin küçük maddelere karşı geçirgenliği, hücreler arası TJ'lerin düzenlenmesine bağlıdır [482]. Tight junctionlar üç ana transmembran proteinden oluşur: okludin, claudinler ve bağlantı adezyon molekülleri (junctional adhesion molecule (JAM)) [483]. Bu transmembran proteinler, kendi aralarında ve aktin hücre iskeletine bağlı olan zonula occludens (ZO'lar) dahil olmak üzere hücre içindeki bazı proteinler ile etkileşime girer [484]. Bu proteinlerden biri olan zonulin ise Vibrio cholera'nın ZO toksininin ökaryotik karşılığıdır [485]. Zonulin (47 kDa protein), bağırsak epitelindeki epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve proteaz aktive edici reseptör 2'ye bağlanır. Bu kompleks, ZO proteinleri fosforile ederek ince bağırsağın TJ'lerinin yapısını bozar ve bağırsak

geçirgenliğini artırır [486, 487]. Bağırsak geçirgenliğinin kandan belirlenmesinde güvenilir bir biyobelirteç olarak önemli bir yer tutan zonulinin [488] serum veya plazma düzeyleri de, bağırsak geçirgenliğini yansıtmakta ve diyabet, otizm ve yaşlılık gibi çeşitli koşullar altında artış göstermektedir [489-491]. Bağırsak geçirgenliği için bir biyobelirteç olan serum zonulin PKOS'lu kadınlarda da artmakta, insülin direnci ve menstrual bozuklukların şiddeti ile ilişki içinde yer almaktadır [492].

Bu çalışmada da intestinal bariyer geçirgenliği serum zonulin seviyelerine göre değerlendirilmiştir. Buna göre, katılımcıların serum zonulin düzeylerinin ortanca (min-max) düzeyleri çalışma başında 21,00 (4,47-250,00) ng/mL, çalışmanın sonunda ise 20,69 (3,95-236,20) ng/mL olarak belirlenmiş; fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.13). Fazla kilolu bireylerde kefir tüketiminin serum zonulin düzeyleri üzerindeki etkisine ilişkin yapılmış olan ilk çalışmada ise bireyler rastgele olacak şekilde iki gruptan birine verilmiş ve ilk 21 günlük müdahale döneminde 14 katılımcı 300 mL/gün kefir tüketirken 14 katılımcı ise 300 mL/gün süt tüketmişlerdir. Ardından, süt ürünleri tüketiminden kaçınılan 7 günlük bir arınma periyodu verilmiş ve ikinci müdahale döneminde ise katılımcılar diğer içeceği tüketmişlerdir. Sonuçta, iki süt ürünü tüketiminin de sağlığa yararlı etkileri görülse de, yalnızca kefirin zonulin üzerinde anlamlı ölçüde düşüş sağladığı rapor edilmiştir [493].

Benzer bulguların fareler üzerinde de tekrarlandığı bir çalışmada, okratoksin A verilen farelerde claudin 1, oklüdin ve ZO-1 düzeylerinin azaldığı, okratoksin A'ya ek olarak Tibet kefirinin de verildiği grupta ise bu durumun tersine çevrildiği saptanmıştır. Aynı zamanda, Tibet kefiri tüketimi *Blautia* ve *Ruminococcus* gibi KZYA üreten mikroorganizma seviyelerinin de artışını sağlamıştır ($p<0,05$) [467]. İntestinal bariyer fonksiyonunu iyileştirici rol üstlenen KZYA'larının [494] bağırsaktaki konsantrasyonu kefir tüketimi ile birlikte artış sağlayabilmektedir [316].

İnsan kolon epitel hücrelerinde KZYA'larının etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada yazarlar; yüksek miktarda KZYA içeren, probiyotiklerle fermente edilen yoğurdun özellikle asetik asit içerdiğini göstermişlerdir. Bunun da mukus salgılayan kolon epitel hücrelerinde (HT29-MTX), MUC2 ve CDX2 ekspresyonunu ve ayrıca müsin preoteinlerinin üretimini artırdığını, böylece bağırsak epitel koruyucu fonksiyonunu iyileştirebileceğini vurgulamışladır [495]. Feng ve arkadaşlarının [496] Caco-2 hücrelerinde in vitro olarak

yürüttükleri çalışmada asetik asit, bütirik asit ve propiyonik asit tek başına veya kombinasyon halinde transepithelial electrical resistance (TER)'i önemli ölçüde artırıp TJ oluşumunu stimüle etmiş, KZYA ayrıca LPS tarafından indüklenen NLRP3 inflamatuvar ve otofajinin aktivasyonunu inhibe etmiştir [496]. Bozulmuş bağlantı proteinleri ve artan bağırsak geçirgenliği, patojen aracılı mukozal inflamasyona ve ardından makrofajlar, T ve B hücreleri, mast hücreleri, nötrofiller ve dendritik hücreler tarafından aracılık edilen kontrolsüz bağışıklık tepkilerine yol açar [481].

Kefirden elde edilen EV de bağırsak hücre bütünlüğünü ve TJ'yi koruyarak bağırsak bariyer işlevini geliştirmiştir [310]. Ekstraselüler vesicles, immün düzenleyici proteinler ve mikroRNA'lar gibi biyoaktif içerikleri zenginleştirmeleri nedeniyle, bağırsak bağışıklık tepkilerinde ve bariyer fonksiyonunun korunmasında etkilidir. Bununla birlikte, çoğu hücreden salgılanan EV, bağırsağa ulaşmak için mide ortamında hayatta kalamaz. Buna karşılık; sebzeler, meyveler ve süt gibi bazı besinlerden elde edilen EV'nin oral uygulamadan sonra bağırsağa ulaşabildiği ve bağırsak üzerinde terapötik etkiler gösterebildiği bildirilmiştir. Bu nedenle, besin kaynaklı EV, oral terapötikler olarak potansiyel uygulamalarına yönelik klinik ilgi uyandırmıştır [497]. Sığır ve anne sütünden elde edilen EV uygulamasının in vitro olarak epitelyal TJ işlevselliği üzerinde benzer koruyucu etkiler gösterdiği ve oral yoldan verilmelerinin bağırsak bariyer bütünlüğünün geri kazandırılmasında etkili olduğu ifade edilmiştir [497].

### 5.10. Kefirin İntestinal Mikrobiyota Modülasyonuna Etkisinin Değerlendirilmesi

Tremellen ve arkadaşları [498], PKOS'taki bağırsak mikrobiyota disbiyozisinin bağırsak mukozal geçirgenliğinde artışa neden olduğunu ve bunun sonucunda gram negatif bakterilerden sistemik dolaşıma LPS geçişinde artış yaşandığını ifade etmişlerdir. Sonuçta ortaya çıkan bağışıklık sistemi aktivasyonu ise insülin reseptör işlevine müdahale ederek serum insülin seviyelerini yükseltmektedir. Bu da yumurtalıkların androjen üretimini artırmakta ve normal folikül gelişimine müdahale etmektedir. Bu nedenle, PKOS'taki bağırsak mikrobiyota disbiyozisi durumu, sendromun üç bileşenini (anovülasyon/menstrual düzensizlik, hiperandrojenizm, çok sayıda küçük yumurtalık kisti gelişimi) de açıklayabilmektedir [498].

Sağlıklı kontroller (n=19) ile PKOS hastalarının (n=24) gaita örneklerinde 16S rRNA gen amplikon dizilimi yapılması sonucunda, PKOS'lu hastaların dışkı mikrobiyomlarında daha düşük bir çeşitlilik ve değişmiş filogenetik profile sahip oldukları belirlenmiştir [499]. Bir pilot çalışmada, sağlıklı kontroller (n=8), insülin direncinin de olduğu PKOS hastaları (IR-PKOS) (n=9) ve insülin direnci olmayan PKOS hastaları (NIR-PKOS) (n=8) dahil edilmiş ve 16S rRNA ile analiz gerçekleştirilmiştir. Bacteroidaceae ailesi, NIR-PKOS grubunda çoğalmış ve IR-PKOS grubunda en yüksek seviyesine ulaşırken, Prevotellaceae, PKOS hastalarında, özellikle IR-PKOS grubunda önemli ölçüde azalmıştır. İnsülin direnci, cinsiyet hormonları ve inflamasyon dahil olmak üzere artan klinik parametre düzeylerinin Bacteroidaceae bolluğu ile pozitif, Prevotellaceae ile negatif ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca IR-PKOS hastaları, NIR-PKOS grubu ile karşılaştırıldığında Ruminococcaceae ve Lachnospiraceae miktarlarında da önemli bir fark sergilemişlerdir [500].

Bağırsak mikrobiyomunda kişiler arası önemli varyasyonlar olmasına rağmen, bireyler arasında paylaşılan bir çekirdek mikrobiyom mevcuttur [177]. Bağırsak mikrobiyotasındaki bilinen filogenetik bakteri türlerinin %90'ından fazlasını Bacteroides ve Firmicutes filumu oluşturmakta [177], bağırsak mikrobiyotasına aynı zamanda Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria ve Verrucomicrobia olacak şekilde beş bakteri filumu ve bir Archaea (Euryarchaeota)'nın hakim olduğu bilinmektedir [176].

İntrauterin ortamın önceden düşünüldüğü gibi steril olmadığı ve gebelik sırasında anneden fetüse geçişin söz konusu olduğu günümüzde bilinen bir gerçektir [178]. Dolayısı ile bağırsakta mikrobiyal kolonizasyon doğumda, hatta anne karnında başlamaktadır [501]. Bebek bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve gelişimi; annenin diyeti, obezite, sigara içme durumu ve gebelik sırasında antibiyotik ajanların kullanımı gibi birçok doğum öncesi faktörden etkilenebilir [178]. Bununla birlikte doğum şekli ve bebeğin beslenme şekli de bağırsak kolonizasyonunun belirlenmesindeki diğer önemli faktörlerdir. Sağlığın ve hastalığın gelişimsel kökeni, ilk 1000 günlük dönemin (döllenmeden yaşamın 2. yılına kadar) önemini vurgulamaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının oluşum süreci bu zaman penceresine de dahildir [502]. Daha sonrasında ise beslenme, fiziksel aktivite, kullanılan ilaçlar, genetik, yaş, enfeksiyonlar, yaşanılan coğrafya, hava kirliliğine maruziyet gibi çok çeşitli faktörler mikrobiyotayı etkileyebilmektedir [503, 504].

Bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler, hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir veya tersi şekilde bunların yönetiminde fayda sağlayabilir. Bu bağlamda kefir gibi fermente besinlerin tüketimi, beslenme yoluyla bağırsak mikrobiyotasını modüle etme kapasitesi açısından ön plana çıkmaktadır. Kefirin içerdiği suşlar, peptitler ve biyoaktif bileşikler sayesinde sağlığa faydalı olabilecek etkilerinin olması, mikrobiyota ile ilişkili hastalıkları önlemek ve yönetmek için dünya genelinde umut verici bir yaklaşım gibi görünmektedir [15].

Bugüne kadar kefir tüketiminin mikrobiyotaya etkisine ilişkin çeşitli çalışmalar yapılmıştır [345, 468, 505, 506]. Son yayınlanan çalışmalardan birinde, Albuquerque Pereira ve arkadaşları [468], yaklaşık 22 g ağırlığında, 8 haftalık 20 sağlıklı erkek C57BL-6 faresini iki deney grubuna ayırmışlardır. Gruplardan birine diyetlerine ek olarak filtrelenmiş su (0,1 mL), diğerine ise süt kefiri (0,1 mL, 10% w/v) orogastrik sonda ile uygulanmıştır. Çalışmada kullanılan kefir, dane ile üretilmiş olup çalışma süresi boyunca farelerin ortak doz tüketmeleri sağlanmıştır (laktik asit bakterileri için $10^8$ CFU/mL ve mayalar için $10^4$ UFC/mL). Su veya kefir ile tedavi edilen hayvanlar arasında bakteri çeşitliliği ve yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla beraber, Firmicutes'in nisbi bolluğu kefir grubunda daha yüksek, Proteobacteria ve Epsilonbacteraeota filumları için ise daha düşük bulunmuştur. Aile düzeyinde Lachnospiraceae ailesi, su ile karşılaştırıldığında kefir alan gruptaki ilk elli bakteri arasında daha fazladır. Kefirin fekal bütirat üreten Lachnospiraceae ve Lachnoclostridium gibi bakterileri artırarak hayvanların mikrobiyomunu etkilediği, aynı zamanda fekal ve beyinde KZYA'ları artırdığı belirlenmiştir. Bu da kefirin bağırsak-mikrobiyota-beyin eksenini olumlu yönde etkilediğini ve bağırsak ve beyin sağlığının korunmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir [468]. Albuquerque Pereira ve arkadaşlarının [468] çalışmasına benzer sonuçların elde edildiği bu çalışmada da, müdahale sonrasında Firmicutes filumunda artış, Proteobacteria filumunda azalma belirlenirken, aile düzeyinde de Lachnospiraceae göreceli bolluğunda artış gözlenmiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.5, 4.11). Lachnospiraceae, doğumdan itibaren bağırsak lümeninde kolonize olmakta ve tür zenginliği ve konağın yaşamı boyunca göreceli bollukları açısından artış sağlamaktadır. Lachnospiraceae üyeleri, KZYA'lerinin ana üreticileri arasında yer alırlar; ancak farklı taksonları, farklı bağırsak içi ve bağırsak dışı hastalıklarla da ilişkili olabilmektedir [507]. Lachnospiraceae ailesinin bir cinsi olan *Blautia*, inflamatuvar hastalıklarda, metabolik hastalıklarda olumlu gelişmeler sağlamaktadır ve bu cinsin probiyotik etkilerine odaklanılmıştır [508]. Bu çalışmada *Blautia* cinsinin müdahale

sonrasında yükselmesi, Lachnospiraceae ailesindeki artışın temelini oluşturmuş olabilir ($p>0,05$) (Şekil 4.13). Antiinflamatuvar etki gösteren *Blautia* türlerinde [509] artış, inflamasyon ve oksidatif stresin arttığı PKOS için de olumlu görünmektedir. Proteobacteria ise gram-negatif bakterilerin büyük bölümünü kapsayan, morfolojik ve fizyolojik tip çeşitliliği ile karakterize edilen bir filumdur [510]. Bu filumda *Helicobacter, Salmonella, Shigella, Escherichia, Yersinia, Brucella* ve *Rickettsia* gibi birçok yaygın insan patojeni bulunmaktadır [511]. Artan Proteobacteria'nın disbiyozis için bir belirteç ve hastalıklar için potansiyel bir tanı kriteri olarak önerilmesi ile birlikte [512], bu filumdaki azalma PKOS hastaları için de oldukça kıymetli görünmektedir.

Proteobacteria'da artış ve Firmicutes'teki azalma inflamatuvar bağırsak hastalıkları için en tutarlı gözlem olarak ifade edilmiştir [513]. Benzer şekilde, kronik karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinom hastalarında da sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, Firmicutes ve *Blautia*'nın daha az olduğu, klinik biyokimyasal parametrelerin bu hastalarda bağırsak mikrobiyota çeşitliliği üzerinde etkisi olduğu rapor edilmiştir [514]. Firmicutes'in Bacteroidetes'e oranı bu noktada ön plana çıkmakta, bu oranın normal bağırsak homeostazının sürdürülmesinde önemli bir etkiye sahip olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Artan veya azalan oran, disbiyozis olarak kabul edilirken, artması daha çok obezite, azalması ise inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkilendirilmektedir [515]. Bununla birlikte, çelişkili sonuçlara dikkat çeken bir grup yazar ise bu oranın sağlık durumu ile ilişkilendirilmesinin ve daha spesifik olarak bunu obezitenin ayırt edici özelliği olarak değerlendirmenin zor olduğunu vurgulamışlardır [516]. Bu çalışmada ise Firmicutes filumunun göreceli bolluğunda artış, Bacteroidetes'in göreceli bolluğunda ise azalma kaydedilmiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.5). Yapılan PKOS çalışmaları incelendiğinde de, bu konuda farklı sonuçların elde edildiğini görmek mümkündür [191, 197]. Dolayısı ile şuan için bu değişimin avantaj ve dezavantajı ile ilgili yorum yapmak gerçekçi olmayacaktır.

Tibet kefirinden izole edilmiş *Lactobacillus plantarum* MA2 suşunu kullanan Wang ve arkadaşları [463], ratların yüksek kolesterol diyetlerine bu suşu ilave etmişler ve sonuçta dışkıdaki bifidobakteri ve LAB popülasyonunda artış ortaya koymuşlardır [463]. Bifidobakteriler, memeliler ve diğer hayvanların bağırsak mikrobiyotası üyelerindendir ve *Bifidobacterium* cinsi Actinobacteria filumuna aittir. Bazı *Bifidobacterium* suşları, yararlı etkileri nedeniyle probiyotik mikroorganizmalar olarak kabul edilmekte ve bunlar tek başına veya diğer bazı mikrobiyal substratlarla beraber süt ürünleri, fonksiyonel besinler ve gıda

takviyelerine biyoaktif bileşen olarak dahil edilmektedir [517]. Kefirde de *Bifidobacterium* cinsinin *Bifidobacterium breve, Bifidobacterium choerinum, Bifidobacterium longum* ve *Bifidobacterium pseudolongum* türleri olduğu gösterilmiştir [288]. Bu çalışmada kullanılan kefirde de *Bifidobacterium bifidum* türü mevcuttur. Belirli suşları probiyotik özellikte görülen LAB'ın temel üyelerinden biri olan Lactobacillus'un [518] farklı türleri, hem bu çalışmada kullanılan kefirin içerisinde (*Lactobacillus kefiri, Lactobacillus kefiranofaciens subsp. Kefiranofaciens, Lactobacillus kefiranofaciens subsp. Kefirgranum, Lactobacillus parakefiri, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus reuteri, Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus helveticus, Lactobacillus fermentum*), hem de literatürde geçen pek çok kefirin içinde bulunmaktadır [283-292]. Bu çalışmada da, kefir tüketimi katılımcıların Bifidobacteriales takımı, Bifidobacteriaceae ailesi ve *Bifidobacterium* cinsi göreceli bolluklarında artışa ek olarak LAB içerisinde yer alan Lactobacillales takımı [519] göreceli bolluğunda da anlamlı olmayan bir artış sağlamıştır (Şekil 4.9, 4.11, 4.13). Letrozol ile PKOS modeli oluşturulmuş olan ratlara *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus*'un belirli suşlarının 4 hafta uygulanması sonucunda bağırsak mikrobiyotasında düzenleme ile birlike PKOS'un hafifletildiği rapor edilmiştir [520]. Başka bir çalışmada ise *Bifidobacterium lactis* V9'un PKOS'lu bireylerde bağırsak-beyin ekseni yoluyla seks hormonu seviyelerini modüle ettiği potansiyel bir mekanizmayı ortaya koyan bir grup yazar, probiyotik etkiye sahip bu bakterinin PKOS'taki öneminin altını çizmiştir [195].

Kefir müdahalesi ile ilgili çalışmalar kedi [505] ve köpek [345] hayvan modellerinde de yapılmıştır. Kabakçı ve arkadaşları [505], yedi sağlıklı Ankara kedisine 14 gün süreyle ticari kefir (30 mL/kg) vermiş, 0. ve 14. günlerde kedilerden taze dışkı ve kan örnekleri toplanmıştır. Sonuçlar, iki haftalık kefir tüketiminin bağırsak mikrobiyotasındaki toplam mezofilik aerobik bakteri, laktokok, laktobasil ve maya sayısında önemli ölçüde artış ile birlikte Ankara kedilerinin bağırsak mikrobiyotasını da olumlu yönde değişiklik olduğunu ortaya koymuştur. Ek olarak, enterokok sayısında da önemli bir azalma olduğu görülmüştür [505]. Köpekler üzerinde yürütülen bir çalışmada ise sağlıklı yetişkin köpeklere (n=6) 2 hafta boyunca 200 mL kefir (Kefir sütü 9,32 ± 0,23 log kob/mL laktik asit bakterisi ve 7,12 ± 0,36 log kob/mL maya içermektedir) oral olarak uygulanmış, 0. ve 14. günlerde taze dışkı örnekleri alınarak kantitatif PCR ve 16S rDNA amplikon tabanlı topluluk analizi ile mikrobiyotadaki değişim incelenmiştir. Sonuçta, Fusobacteria filumunun nispi bolluğunun kefir tüketiminden sonra önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca Prevotellaceae,

Selenomonadaceae ve Sutterellaceae ailelerinin nispi bolluğu önemli ölçüde artarken, Clostridiaceae, Fusobacteriaceae ve Ruminococcaceae aileleri önemli ölçüde azalmıştır. Kefir tüketiminin laktik asit bakteri popülasyonunu ve laktik asit bakteri:Enterobacteriaceae oranını önemli ölçüde artırdığını ve Firmicutes:Bacteroidetes oranını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir [345]. Kefirden izole edilmiş *Lactobacillus kefiri*'nin, sağlıklı 10 köpeğe 30 gün boyunca oral olarak $10^7$ canlı mikrooraganizma dozunda uygulandığı bir başka çalışmada ise tedavi sırası ve sonrasından bağırsak mikrobiyotasında önemli değişikliklerin gözlenmediği gösterilmiştir [521].

Kefir müdahalesi ile ilgili olarak insanlarda yapılan çalışmalar ise daha sınırlıdır [346, 347]. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireyler üzerinde yürütülmüş bir çalışmada 45 hasta, 25 tedavi ve 20 kontrol grubu olacak şekilde randomize edilmiştir. Hastalara 4 hafta boyunca gece ve gündüz olacak şekilde 400 mL/gün kefir verilmiştir. Gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu sonucunda Lactobacillus bakteri yükü hem ülseratif kolit hem de crohn hastaları için çalışmanın başlangıcı ve sonu arasında anlamlı bir farklılıkla daha yüksek bulunmuştur [346]. Metabolik sendromu olan hastalarda kefir tüketiminin metabolik sendrom parametreleri ile intestinal mikrobiyota etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise araştırmacılar metabolik sendromlu hastalara 12 hafta süreyle 180 mL/gün kefir (n=12) veya fermente edilmemiş süt (n=10) vererek takip etmişlerdir. Bağırsak mikrobiyota analizi, alt filum bakteri popülasyonlarının nispi bolluğundaki değişiklikler, gruplar arasında önemli ölçüde farklılık göstermezken, düzenli kefir tüketiminin Actinobacteria'nın nispi bolluğunda önemli bir artışa yol açtığı gösterilmiştir (p=0,023) [347]. Actinobacteria, bağırsak mikrobiyotasının ana filumlarından biri olup, küçük bir yüzdeyi temsil etmesine karşın bağırsak homeostazının korunmasında oldukça önemlidir. Bağırsak geçirgenliği, bağışıklık sistemi, metabolizma ve bağırsak-beyin ekseninin modülasyonunda yer aldığı düşünülmektedir. Bu filumun sınıflarından özellikle Bifidobakteriler birçok patolojik durumda yararlı etkiler gösteren probiyotik olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır [522]. Bu çalışmada da anlamlı olmamakla birlikte, müdahale sonrasında Actinobacteria filum ve sınıfının göreceli bolluklarında yükselme rapor edilmiştir (p>0,05) (Şekil 4.5, 4.7).

Bu çalışmada, katılımcıların müdahale sonrasında anlamlı olarak Bacilli sınıfı (p=0,048) ve onun *Lactococcus* cinsi (p=0,009) artmış; Erysipelotrichia sınıfından *Holdemania* cinsi (p=0,011) ise azalmıştır (p<0,05) (Şekil 4.15). Bacilli sınıfı yiyecek, su ve probiyotik

preparatlarla gastrointestinal sisteme girer [523]. Çok sayıda salgı proteini, enzim, antimikrobiyal bileşik, vitamin ve karotenoid üretme yeteneği, Bacilli'lerin besin zincirindeki önemini belirtir. Ayrıca baciller, gıda ve farmasötik preparatların işlenmesi ve saklanması sırasında daha stabildir ve bu da onları sağlığı teşvik eden formülasyonlar için daha uygun bir aday haline getirir [524]. Bacilli sınıfının iki temsilcisi olan *Bacillus* ve *Lactobacillus* cinsleri, mikrobiyom bileşimindeki küçük oranlarına rağmen, salgıladıkları çok çeşitli bileşikler sayesinde hem bağırsak mikrobiyotasını hem de tüm vücudu önemli ölçüde etkileyebilir [523]. Bu sınıfın cinslerinden bir diğeri olan *Lactoccus* türü ise bitkilerde, balıklarda ve diğer hayvanlarda yaygın olarak bulunur ve gastrointestinal sistemin normal biyotasıdır. Probiyotik özelliklerinden dolayı zararsız ve faydalı kabul edilirler [525]. *Lactococcus*; *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Leuconostoc* ve *Streptococcus* gibi cinslerle birlikte LAB'ı oluşturmakta ve başta fermente süt ürünleri olmak üzere fermente besinlerde bulunmaktadırlar [526]. Laktik asit bakterilerinin metabolitleri, bağırsak mikrobiyotasının kontrolünde önemli bir rol oynar. Patojenik mikroorganizmaların gelişimini engelleyen bileşikler arasında organik asitler, özellikle laktik ve asetik asit ile hidrojen peroksit ve bakteriyosinler en önemli olarak kabul edilir [527]. Bu bakteriler tüketici üzerinde antihipertansif, antiinflamatuvar, antioksidatif, immün modülatör, antidiyabetik ve antikolesterolemik etkiler ve mikrobiyom modülasyonu sağlarlar [526]. Bu olumlu etkiler ile ilişkilendirilen *Lactococcus* cinsinin PKOS hastalarında azaldığını gösteren bir çalışmada da *Lactococcus* cinsinin bolluğu obez olmayan PKOS'lu kadınlarda, obez olmayan kontrollere kıyasla önemli düzeyde daha düşük rapor edilmiştir [528]. Bütün bunlarla ilişkili olarak, içerdiği *Lactococcus* ile birlikte kefir, PKOS hastalarında bu cinsin göreceli bolluğunda artış sağlayabilir ve böylece mikrobiyota modülasyonu başta olmak üzere pek çok olumlu sağlık etkisi yaratabilir.

*Holdemania* ise anaerobik, spor oluşturmayan çubuklar şeklinde olup, Erysipelotrichaceae ailesi ve Erysipelotrichia sınıfına ait bir cinstir [529]. Bununla birlikte, literatürde *Holdemania* cinsi ile ilişkili çok sınırlı bilgi mevcut olup, sağlık etkilerinin net olmadığı belirtilmektedir [530]. Bu cinsin ailesi olan Erysipelotrichaceae'nin ise gastrointestinal sistemin inflamasyonla ilişkili hastalıklarında zenginleştiği ifade edilmiştir [531]. Chen ve arkadaşları [532], kolorektal kanser hastalarında Erysipelotrichaceae ailesinin bolluk düzeyinin sağlıklı kontrollere göre arttığını [532], benzer şekilde başka bir çalışmada da TNF kaynaklı Crohn hastalığı benzeri transmural enflamasyon geliştiren farelerde yazarlar Erysipelotrichaceae bolluğunda önemli artışlar gözlemlemişlerdir [533]. Ding ve arkadaşları

[534] ise kronik HIV enfeksiyonu olan ve baskılayıcı antiretroviral tedavi alan hastaları ve HIV ile enfekte olmayan kontrolleri karşılaştırdıkları bir çalışmada Erysipelotrichia sınıfının göreceli bolluğunun TNF-α seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini gözlemlemişlerdir [534]. Buradan yola çıkarak, müdahale sonrasında *Holdemania* cinsinin anlamlı olarak azalmasının, inflamasyon üzerinden olumlu bir mikrobiyota kompozisyon değişikliği yaratmış olabileceği söylenebilir. Bununla birlikte, bir aile veya sınıfa ait bütün cinslerin benzer özellikte olamayacağı; hatta pek çok cinsin olumsuz veya olumlu bir özellikle literatürde atıf almasına karşın bunun tersini gösteren çalışmaların da mevcut olabildiği göz ardı edilmemelidir.

Kefirin mikrobiyota üzerindeki bütün bu etkilerinin ise içerdiği peptitler [276], ekzopolisakkaritler [535], KZYA [468, 536] veya LAB metabolitlerinden [527] ileri gelebileceği düşünülmektedir. Bununla ilişkili olarak örneğin Tu ve arkadaşları [276], 8 hafta süreyle oral kefir peptit uygulamasının, faydalı bakterilerin bolluğunu artırarak ve potansiyel patojenlerin bolluğunu azaltarak bağırsak mikrobiyotasının yapısını değiştirdiğini öne sürmüştür [276]. Benzer şekilde, kefirden türetilen kefiran gibi EPS de bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu ile ilişkili [535] olan biyoaktif bileşikler olarak öne sürülmüştür ve *Lactobacillus rhamnosus* ZFM231'den elde edilen farklı moleküler bileşime sahip dört EPS'nin insan bağırsağı mikrobiyotası üzerindeki potansiyel etkisi in vitro olarak değerlendirilmiştir. Ekzopolisakkarit bileşenlerinin bağırsak florası tarafından asetik asit, propiyonik asit ve bütirik asit gibi KZYA'leri oluşturmak için kullanılabileceği ve bağırsak sağlığını iyileştirebileceği gösterilmiştir [537]. Kısa zincirli yağ asidi üretimi üzerinde etkili olan kefirin [468, 536], 4 haftalık takviyesinin ardından hafif hiperkolesterolemik erkeklerde fekal KZYA'lerinin toplam miktarında artış gözlenmiştir [536].

Bu çalışma sonucunda 2 aylık bir müdahalenin intestinal mikrobiyota kompozisyonunda olumlu yönde değişiklikler görülmüştür. Bununla birlikte, sürenin kısa olmasından dolayı etkilerin net oluşmamış olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmaların her birinde birbirinden farklı sonuçların gözlenebilmesi; çalışılan grup, kullanılan kefirin mikrobiyota kompozisyonu veya kefirin tüketim miktarı ve süresinden ileri geliyor olabilir. İn vivo veya in vitro ortamlarda yürütülen çalışmalar, her ne kadar kanıt seviyesi daha düşük çalışmalar olsa da, karıştırıcı faktörlerin minimumda olması nedeniyle daha umut verici sonuçlar ortaya koyabilmektedir. İnsanlarda bu tür çalışmaların yürütülmesi ise hem katılımcı motivasyonlarının sağlanmasındaki zorluk, hem de günlük hayatın her zaman için

standardize edilememesi gibi sebeplerden dolayı sonuca etki edebilecek daha fazla karıştırıcı faktör barındırır. Çalışmalarda kullanılan kefirlerin mikrobiyota kompozisyonlarına ilişkin bilgiler her çalışma için sunulmamakla beraber, bütün çalışmalar arasında bir standardizasyondan bahsetmek mümkün değildir; fakat açıktır ki kefirin içerdiği mikrooraganizmaların çeşidi ve miktarı da çalışma sonuçlarına doğrudan etki edebilecek bir faktördür. Aynı şekilde, müdahalenin süresi ve kullanılan kefirin tüketim miktarı için de çalışmalar arasında bir bütünlük yoktur ve bu da çalışma sonuçlarını etkileyebilecek önemli bir diğer etmendir. Dolayısı ile ileride yapılacak olan çalışmaların planlanmasında ve çalışma sonuçlarının yorumlanmasında bütün bu karıştırıcı faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

# 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

## 6.1. Sonuç

Düzenli kefir tüketiminin PKOS'lu kadınlarda oksidatif stres ve intestinal mikrobiyotaya etkisinin değerlendirildiği bu çalışmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

1. Bu çalışma, yaş ortalamaları 24,7±5,44 yıl olan 17 PKOS hastası üzerisinde yürütülmüştür.
2. Akrabaları arasında PKOS olan katılımcılar %52,9 olup, bu akrabalar kuzen, anne, teyze ve hala olarak rapor edilmiştir.
3. Katılımcıların çok büyük bir çoğunluğunda tüylenme (%82,4), adet düzensizliği (%70,6) ve cilt yağlanması (%70,6) görülmekle beraber, akne (%64,7) ve saç dökülmesi (%52,9) gibi çeşitli PKOS semptomları da bulunmaktadır.
4. Katılımcıların %70,6'sı 3 ana öğün tüketirken, öğün atlayanların %60,0'ı kahvaltıyı atlamaktadırlar.
5. Ortalama günlük su tüketimi 1779,4±514,50 mL/gün'dür.
6. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde alt ölçütlerden fiziksel fonksiyon puanları (95,00 (75,00-100,00); 100,00 (75,00-100,00)) ve mental sağlık puanları (58,8±15,08; 64,0±15,23) müdahale öncesi ve sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ($p<0,05$).
7. Müdahale öncesi dönemde BKİ değerleri ortalama 23,0±2,73 kg/m$^2$, sonrasında 23,1±2,62 kg/m$^2$ olarak belirlenirken; vücut yağ yüzdeleri ise ilk %29,0±7,62 ardından da %28,5±5,88 olarak saptanmıştır ($p>0,05$).
8. Düzenli fiziksel aktivite yapan 5 (%29,4) katılımcı olup, fiziksel aktivite düzeylerine göre incelendiğinde müdahale öncesi ve sonrasında katılımcılarda anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).
9. Müdahale öncesi (1,6±0,13) ve sonrasında (1,6±0,12) PAL değerleri arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).
10. Katılımcıların değerlendirilen hormonal parametrelerinden TSH dışındakiler için anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$).
11. Katılımcıların TSH seviyeleri müdahale öncesinde 1,78 (0,68-4,39) µIU/mL; müdahale sonrasında 2,47 (0,85-4,00) µIU/mL'dir ($p<0,05$).

12. Açlık kan glukozu, açlık insülini, HOMA-IR, LDL-kolesterol ve total kolesterol seviyeleri çalışma sonunda anlamlı olmayan bir azalma göstermiştir ($p>0,05$).
13. Katılımcıların müdahale sonrasındaki IL-6 düzeylerindeki azalma (174,00; 109,00 ng/L) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).
14. Katılımcıların diğer oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçlerinden TNF-α (318,20; 293,40 ng/L), MDA (5,56; 4,69 nmol/L), TOS (3,93; 3,08 μmol/L) istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde azalmıştır ($p>0,05$).
15. Katılımcıların diğer oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçlerinden CRP (2,01; 2,26 mg/L) ve TAS (1,51; 1,56 mmol/L) istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde artmıştır ($p>0,05$).
16. Alınan enerji ve besin ögeleri çalışmanın başında ve sonunda oldukça benzer bulunmuş ve hiçbiri için aradaki fark anlamlı olarak tespit edilmemiştir ($p>0,05$).
17. Katılımcıların enerji ve besin ögelerinin gereksinimi karşılama yüzdelerine bakıldığında, değerlendirilen bütün besin ögeleri ile enerji alımlarının müdahale öncesi ve sonrası dönem için anlamlı bir değişim göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).
18. Müdahale öncesinde en yüksek göreceli bolluğa sahip altı filum sırasıyla Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Verrucomicrobia, Tenericutes iken; müdahale sonrasında bu sıra Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Tenericutes olacak şekilde değişiklik göstermiştir.
19. Filum düzeyinde göreceli bolluklar incelendiğinde, müdahale sonrasında Firmicutes (BT:%65,9; PT:%69,2) ve Actinobacteria (BT:%1,8; PT:%3,6) göreceli bolluklarının artarken, Bacteroidetes (BT:%28,0; PT:%23,8), ve Proteobacteria (BT:%2,9; PT:%1,8) göreceli bolluklarının ise azaldığı gözlenmiştir. Verrucomicribia (BT:%0,9; PT:%0,7) ve Tenericutes (BT:%0,5; PT:%0,7) filumlarının ise çalışma süresince benzer kaldığı belirlenmiştir.
20. Müdahale öncesinde tüm sınıflar arasında en yüksek göreceli bolluğa sahip olanlar Clostridia, Bacteroidia, Gammaproteobacteria, Erysipelotrichi, Actinobacteria ve Verrucomicrobiae olarak sıralanırken, müdahale sonrasında ise Clostridia, Bacteroidia, Actinobacteria, Bacilli, Erysipelotrichi ve Gammaproteobacteria'nın en yüksek göreceli bollğa sahip oldukları görülmüştür.
21. Sınıf düzeyinde göreceli bolluklar incelendiğinde, müdahale öncesi ve sonrasında en fazla göreceli bolluğa sahip olan Clostridia (BT:%63,2; PT:%65,8), Actinobacteria (BT:%1,0; PT:%2,8) ve Bacilli (BT:%0,8; PT:%1,8) sınıflarında yükselme, Bacteroidia (BT:%28,0; PT:%23,6) ve Gammaproteobacteria (BT:%2,3; PT:%1,0) sınıflarında

düşüş görülürken, Erysipelotrichi (BT:%1,9; PT:%1,6) ve Verrucomicrobiae (BT:%0,9; PT:%0,7) göreceli bollukları ise benzer kalmıştır.

22. Müdahale öncesi en bol bulunan takımlar sırasıyla Clostridiales, Bacteroidales, Erysipelotrichales, Aeromonadales, Bifidobacteriales ve Verrucomicrobiales; müdahale sonrası en bol bulunan takımlar ise sırasıyla Clostridiales, Bacteroidales, Bifidobacteriales, Lactobacillales, Erysipelotrichales ve Coriobacteriales olmuştur.
23. Takım düzeyinde göreceli bolluklar incelendiğinde, hem öncesi hem sonrasında en bol bulunan takımlardan Clostridiales %63,2'den %65,8'e yükselmiş, Bacteroidales ise %28,0'dan %23,6'ya gerilemiştir. Diğer takımlardan Bifidobacteriales (BT:%1,0; PT:%2,5) ve Lactobacillales (BT:%0,7; PT:%1,6) göreceli bollukları da artış göstermiştir.
24. Müdahale öncesi ve sonrasındaki en yüksek göreceli bolluğa sahip aileler birbirine benzer olup öncesi için Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, Bacteroidaceae, Prevotellaceae, Veillonellaceae ve Erysipelotrichaceae iken sonrasında Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, Bacteroidaceae, Prevotellaceae, Veillonellaceae ve Bifidobacteriaceae olmuş, müdahale öncesindeki Erysipelotrichaceae'nin yerini müdahale sonrasında Bifidobacteriaceae almıştır.
25. Aile düzeyinde göreceli bolluklar incelendiğinde, Prevotellaceae (BT:%12,4; PT:%9,0) müdahale sonrasında düşerken; Lachnospiraceae (BT:%24,4; PT:%26,0), Veillonellaceae (BT:%5,9; PT:%6,9) ve Bifidobacteriaceae (BT:%1,1; PT:%2,8) ailelerinin göreceli bolluklarında artış saptanmıştır. Bacteroidaceae (BT:%12,7; PT:%13,3) ve Ruminococcaceae (BT:%28,9; PT:%28,0) aileleri ise çalışma süresince benzer kalmıştır.
26. Cins düzeyinde en yüksek göreceli bolluğa sahip olanların sıralaması müdahale öncesi için *Prevotella*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Oscillospira*, *Gemmiger* ve *Dialister*; müdahale sonrasında ise *Bacteroides*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Oscillospira*, *Blautia* ve *Dialister*'tir.
27. Cins düzeyinde göreceli bolluklar incelendiğinde, *Prevotella*'nın göreceli bolluğu müdahale sonrasında %17,8'den %12,1'e, *Gemmiger* %5,7'den %3,9'a gerilerken; *Dialister* %5,2'den %7,8'e ve *Blautia* %4,0'dan %6,9'a yükselmiştir.
28. Katılımcıların müdahale sonrasında anlamlı olarak Bacilli sınıfı ($p=0,048$) ve onun *Lactococcus* cinsi ($p=0,009$) artmış; Erysipelotrichia sınıfından *Holdemania* cinsi ($p=0,011$) ise azalmıştır ($p<0,05$).

## 6.2. Öneriler

Bu çalışma, kefir tüketiminin PKOS'taki etkilerinin incelendiği ilk araştırma niteliğindedir. Yukarıda özetlenen sonuçlar doğrultusunda, düzenli kefir tüketiminin PKOS'lu kadınlarda oksidatif stresin azaltılması ve intestinal mikrobiyotalarında değişimler görülmeye başlanarak inflamasyonun azalması ile ilişkili çeşitli bakteriyel farklılıklar yaşandığı belirlenmiştir.

Bu araştırma, günümüzde pek çok hastalık için olumlu etkileri çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuş olan kefirin, PKOS olan kadınların semptomları için de alternatif bir tedavi yöntemi olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç olsa da, bu çalışma PKOS'lu kadınların semptomlarının iyileştirilmesinde ve yaşam kalitelerinin artırılmasında kefirin olumlu etkileri olabileceği yönünde farkındalık oluşturmak açısından dikkat çekicidir. Ancak daha geniş örneklem ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

1. Eşlik eden hastalık riskinin artması, PKOS'lu kadınların mevcut ve uzun dönem sağlıkları üzerinde önemli bir yüke neden olabilmektedir. Dolayısı ile günümüzde net olarak fikir birliğine varılmış bir tedavisi mevcut olmayan PKOS'ta, yaşam tarzı değişiklikleri hastalık seyrinin iyileştirilmesinin en önemli parçasıdır. Bu kapsamda, günlük beslenme planında kefire yer verilmesi inflamasyonla karakterize olan, oksidatif stresin arttığı ve pek çok sağlık problemi ile yakından ilişkilendirilen bu sendromun sağlık çıktılarını iyileştirebilecektir.
2. Fermente bir besin olan kefirin tüketilmesinin PKOS semptomlarının azaltılmasında etkili olduğu görülmüştür. Araştırmada kullanılan kefirin, kefir danelerinden üretilmiş olması ve bileşimindeki mikroorganizma tür çeşitliliğinin zengin olması, müdahalenin etkinliğini artırmış olabilir.
3. Kefir tüketimi oksidatif stres ve inflamasyon parametrelerinde iyileşmeye yardımcı olarak, oksidatif stresin arttığı PKOS'ta, ileri dönem komplikasyon gelişme riskinin azalmasına yardımcı olabilir.
4. Polikistik over sendromunda değişen mikrobiyal floraya ilişkin spesifik tanımlamalar olmamakla beraber, diyete eklenen ve düzenli tüketilen kefirin intestinel mikrobiyota modülasyonunda olumlu değişiklikler sağlayabileceği görülmüştür.

5. Bu çalışma sonuçları, bu çalışmanın popülasyonunu yansıtmaktadır. Dolayısıyla bu konuda yapılacak çalışmalara temel teşkil edecektir.

# KAYNAKLAR


1. Trivax, B., and Azziz, R. (2007). Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 50(1), 168-177.

2. Escobar-Morreale, H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 270-284.

3. Witchel, S. F., Oberfield, S. E., and Peña, A. S. (2019). Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *Journal of the Endocrine Society*, 3(8), 1545-1573.

4. Che, Y., Yu, J., Li, Y.-S., Zhu, Y.-C., and Tao, T. (2023). Polycystic ovary syndrome: challenges and possible solutions. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4), 1500.

5. Diaminti-Kandarakis, E., Paterakis, T., and Kandarakis, H. A. (2006). Indices of low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1092(1), 175-186.

6. Fenkci, V., Fenkci, S., Yilmazer, M., and Serteser, M. (2003). Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertility and Sterility*, 80(1), 123-127.

7. Mohammadi, M. (2019). Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: a brief review. *International Journal of Preventive Medicine*, 10, 86.

8. Maleedhu, P., Vijayabhaskar, M., Sharma, S., and Kodumuri, P. K. (2014). Status of homocysteine in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(2), 31-33.

9. Faverzani, J. L., Hammerschmidt, T. G., Sitta, A., Deon, M., Wajner, M., and Vargas, C. R. (2017). Oxidative stress in homocystinuria due to cystathionine ß-synthase deficiency: Findings in patients and in animal models. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 37(8), 1477-1485.

10. Di Lorenzo, M., Cacciapuoti, N., Lonardo, M., Nasti, G., Gautiero, C., Belfiore, A., Guida, B., and Chiurazzi, M. (2023). Pathophysiology and Nutritional Approaches in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Comprehensive Review. *Current Nutrition Reports*, 12(3), 527-544.

11. Thackray, V. G. (2019). Sex, microbes, and polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 30(1), 54-65.

12. Sun, Y., Gao, S., Ye, C., and Zhao, W. (2023). Gut microbiota dysbiosis in polycystic ovary syndrome: Mechanisms of progression and clinical applications. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1142041.

13. Pingarrón Santofímia, C., Poyo Torcal, S., López Verdú, H., Henríquez Linares, A., Calvente Aguilar, V., Terol Sánchez, P., Martínez García, M. S., and Lafuente González, P. (2023). Evaluation of the efficacy of an antioxidant combination for the modulation of metabolic, endocrine, and clinical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 39(1), 2227277.

14. Bahramian, H., Sherafatmanesh, S., Asadi, N., Bakhshi, A., Eftekhari, M. H., and Ekramzadeh6comma, M. (2023). Effects of single-dose and co-supplementation of vitamin D and omega-3 on metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: An RCT. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 21(7), 541.

15. Peluzio, M. d. C. G., Dias, M. d. M. e., Martinez, J. A., and Milagro, F. I. (2021). Kefir and intestinal microbiota modulation: implications in human health. *Frontiers in Nutrition*, 8, 638740.

16. González-Orozco, B. D., García-Cano, I., Jiménez-Flores, R., and Alvárez, V. B. (2022). Invited review: Milk kefir microbiota—Direct and indirect antimicrobial effects. *Journal of Dairy Science*, 105(5), 3703-3715.

17. Azizi, N. F., Kumar, M. R., Yeap, S. K., Abdullah, J. O., Khalid, M., Omar, A. R., Osman, M. A., Mortadza, S. A. S., and Alitheen, N. B. (2021). Kefir and its biological activities. *Foods*, 10(6), 1210.

18. Chaisuwan, W., Jantanasakulwong, K., Wangtueai, S., Phimolsiripol, Y., Chaiyaso, T., Techapun, C., Phongthai, S., You, S., Regenstein, J. M., and Seesuriyachan, P. (2020). Microbial exopolysaccharides for immune enhancement: Fermentation, modifications and bioactivities. *Food Bioscience*, 35, 100564.

19. Stein, I. F. (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 29(2), 181-191.

20. Ganie, M. A., Rashid, A., Sahu, D., Nisar, S., Wani, I. A., and Khan, J. (2020). Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) among reproductive age women from Kashmir valley: A cross-sectional study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 149(2), 231-236.

21. Azziz, R., Carmina, E., Chen, Z., Dunaif, A., Laven, J. S., Legro, R. S., Lizneva, D., Natterson-Horowtiz, B., Teede, H. J., and Yildiz, B. O. (2016). Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 1-18.

22. Wolf, W. M., Wattick, R. A., Kinkade, O. N., and Olfert, M. D. (2018). Geographical prevalence of polycystic ovary syndrome as determined by region and race/ethnicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(11), 2589.

23. Moran, C., Tena, G., Moran, S., Ruiz, P., Reyna, R., and Duque, X. (2010). Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in mexican women. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 69(4), 274-280.

24. Kumarapeli, V., Seneviratne, R. d. A., Wijeyaratne, C., Yapa, R., and Dodampahala, S. (2008). A simple screening approach for assessing community prevalence and phenotype of polycystic ovary syndrome in a semiurban population in Sri Lanka. *American Journal of Epidemiology*, 168(3), 321-328.

25. Kaewnin, J., Vallibhakara, O., Arj-Ong Vallibhakara, S., Wattanakrai, P., Butsripoom, B., Somsook, E., Hongsanguansri, S., and Sophonsritsuk, A. (2018). Prevalence of polycystic ovary syndrome in Thai University adolescents. *Gynecological Endocrinology*, 34(6), 476-480.

26. Nidhi, R., Padmalatha, V., Nagarathna, R., and Amritanshu, R. (2011). Prevalence of polycystic ovarian syndrome in Indian adolescents. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 24(4), 223-227.

27. İnternet: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2021). Polikistik Over Sendromu. Web: https://temd.org.tr/halk/hastaliklar/polikistik-over-sendromu. adresinden 13 Haziran 2023'te alınmıştır.

28. Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., Janssen, O. E., Legro, R. S., Norman, R. J., and Taylor, A. E. (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.

29. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. (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. Zawadski, J. K., and Dunaif. A. (1992). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome; towards a rational approach. In A. Dunaif J. R. Givens, and F. Haseltine (Eds.), *Polycystic ovary syndrome*. Boston, MA: Black-well Scientific, pp. 377-384.

31. Legro, R. S., Arslanian, S. A., Ehrmann, D. A., Hoeger, K. M., Murad, M. H., Pasquali, R., and Welt, C. K. (2013). Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(12), 4565-4592.

32. Reed, B. G., and Carr, B. R. (2015). The normal menstrual cycle and the control of ovulation. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc

33. Hart, R., Hickey, M., and Franks, S. (2004). Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 18(5), 671-683.

34. Ma, Y.-m., Li, R., Qiao, J., Zhang, X.-w., Wang, S.-y., Zhang, Q.-f., Li, L., Tu, B.-b., and Zhang, X. (2010). Characteristics of abnormal menstrual cycle and polycystic ovary syndrome in community and hospital populations. *Chinese Medical Journal*, 123(16), 2185-2189.

35. Azziz, R., Waggoner, W. T., Ochoa, T., Knochenhauer, E. S., and Boots, L. R. (1998). Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertility and Sterility*, 70(2), 274-278.

36. Prior, J. C., Naess, M., Langhammer, A., and Forsmo, S. (2015). Ovulation prevalence in women with spontaneous normal-length menstrual cycles–a population-based cohort from HUNT3, Norway. *PLoS One*, 10(8), e0134473.

37. Franks, S., and Hardy, K. (2020). What causes anovulation in polycystic ovary syndrome? *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 12, 59-65.

38. Walker, K., Decherney, A. H., and Saunders, R. (2021). Menstrual dysfunction in PCOS. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 64(1), 119-125.

39. Rudnicka, E., Kunicki, M., Calik-Ksepka, A., Suchta, K., Duszewska, A., Smolarczyk, K., and Smolarczyk, R. (2021). Anti-Müllerian hormone in pathogenesis, diagnostic and treatment of PCOS. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), 12507.

40. Abinaya, S., Siva, D., Sabitha, R., and Achiraman, S. (2019). An overview of hyperandrogenism in PCOS and the prospective underlying factors. *Research Journal of Life Sciences, Bioinformatics, Pharmaceutical and Chemical Sciences*, 1(5), 179-186.

41. Abruzzese, G. A., Silva, A. F., Velazquez, M. E., Ferrer, M. J., and Motta, A. B. (2022). Hyperandrogenism and Polycystic ovary syndrome: Effects in pregnancy and offspring development. *WIREs Mechanisms of Disease*, 14(5), e1558.

42. Joham, A. E., Piltonen, T., Lujan, M. E., Kiconco, S., and Tay, C. T. (2022). Challenges in diagnosis and understanding of natural history of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 97(2), 165-173.

43. Bulsara, J., Patel, P., Soni, A., and Acharya, S. (2021). A review: Brief insight into Polycystic Ovarian syndrome. *Endocrine and Metabolic Science*, 3, 100085.

44. Saadia, Z. (2020). Follicle stimulating hormone (LH: FSH) ratio in polycystic ovary syndrome (PCOS)-obese vs. Non-obese women. *Medical Archives*, 74(4), 289.

45. Cimino, I., Casoni, F., Liu, X., Messina, A., Parkash, J., Jamin, S. P., Catteau-Jonard, S., Collier, F., Baroncini, M., and Dewailly, D. (2016). Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nature Communications*, 7(1), 10055.

46. Walters, K. A., Gilchrist, R. B., Ledger, W. L., Teede, H. J., Handelsman, D. J., and Campbell, R. E. (2018). New perspectives on the pathogenesis of PCOS: neuroendocrine origins. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 29(12), 841-852.

47. Sabrina Gill and Hall, J. E. (2009). The Menstrual Cycle in PCOS. In N. R. Farid and E. Diamanti-Kandarakis (Eds.), *Diagnostic and Management of Polycystic Ovary Syndrome*. Springer, pp. 15-22.

48. Malini, N., and George, K. R. (2018). Evaluation of different ranges of LH: FSH ratios in polycystic ovarian syndrome (PCOS)–Clinical based case control study. *General and Comparative Endocrinology*, 260, 51-57.

49. Zhu, J.-l., Chen, Z., Feng, W.-j., Long, S.-l., and Mo, Z.-C. (2019). Sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 499, 142-148.

50. Yildiz, B. O., Bolour, S., Woods, K., Moore, A., and Azziz, R. (2010). Visually scoring hirsutism. *Human Reproduction Update*, 16(1), 51-64.

51. Ferriman, D., and Gallwey, J. (1961). Clinical assessment of body hair growth in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 21(11), 1440-1447.

52. Hatch, R., Rosenfield, R. L., Kim, M. H., and Tredway, D. (1981). Hirsutism: implications, etiology, and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 140(7), 815-830.

53. Mara Spritzer, P., Rocha Barone, C., and Bazanella de Oliveira, F. (2016). Hirsutism in polycystic ovary syndrome: pathophysiology and management. *Current Pharmaceutical Design*, 22(36), 5603-5613.

54. Spritzer, P. M., Marchesan, L. B., Santos, B. R., and Fighera, T. M. (2022). Hirsutism, Normal Androgens and Diagnosis of PCOS. *Diagnostics*, 12(8), 1922.

55. Kim, J.-H., Kim, O., Jung, H., Pang, Y., and Dan, H. (2022). Body mass index, menstruation, acne, and hirsutism of polycystic ovary syndrome in women: A cross-sectional study. *Health Care for Women International*, 43(1-3), 85-97.

56. Kutlu, Ö. (2020). Evaluation of quality of life of patients with hirsutism among Turkish women: A single-center cross-sectional study. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(11), 3053-3057.

57. Khomami, M. B., Tehrani, F. R., Hashemi, S., Farahmand, M., and Azizi, F. (2015). Of PCOS symptoms, hirsutism has the most significant impact on the quality of life of Iranian women. *PLoS One*, 10(4), e0123608.

58. Ramezani Tehrani, F., Behboudi-Gandevani, S., Bidhendi Yarandi, R., Saei Ghare Naz, M., and Carmina, E. (2021). Prevalence of acne vulgaris among women with polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Gynecological Endocrinology*, 37(5), 392-405.

59. Carmina, E., Dreno, B., Lucky, W. A., Agak, W. G., Dokras, A., Kim, J. J., Lobo, R. A., Ramezani Tehrani, F., and Dumesic, D. (2022). Female adult acne and androgen excess: A report from the multidisciplinary Androgen Excess and PCOS committee. *Journal of the Endocrine Society*, 6(3), bvac003.

60. Archer, J. S., and Chang, R. J. (2004). Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 18(5), 737-754.

61. Zygmunt, E., Wróblewski, H., Zimna, A., Chojęta, D., and Kozłowska, A. (2022). How to treat acne in women with polycystic ovary syndrome (PCOS)? Review of the available literature. *Journal of Education, Health and Sport*, 12(6), 170-176.

62. Wu, C., Wei, K., and Jiang, Z. (2017). 5α-reductase activity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 15, 21.

63. Goodarzi, M. O., Dumesic, D. A., Chazenbalk, G., and Azziz, R. (2011). Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(4), 219-231.

64. Fulghesu, A. M., Ciampelli, M., Belosi, C., Apa, R., Pavone, V., and Lanzone, A. (2001). A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovary syndrome: the ovarian stroma/total area ratio. *Fertility and Sterility*, 76(2), 326-331.

65. Sumji, S., Bhat, A., Rashid, A., Bashir, R., Wani, I. A., Vasudevan, V., Sehar, T., and Ganie, M. A. (2022). Efficacy of serum anti-mullerian hormone (AMH) levels for prediction of polycystic ovary syndrome (PCOS) and its association with clinical, biochemical and hormonal parameters. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 38(4), 457-465.

66. Gupta, M., Yadav, R., Mahey, R., Agrawal, A., Upadhyay, A., Malhotra, N., and Bhatla, N. (2019). Correlation of body mass index (BMI), anti-mullerian hormone (AMH), and insulin resistance among different polycystic ovary syndrome (PCOS) phenotypes–a cross-sectional study. *Gynecological Endocrinology*, 35(11), 970-973.

67. Calcaterra, V., Verduci, E., Cena, H., Magenes, V. C., Todisco, C. F., Tenuta, E., Gregorio, C., De Giuseppe, R., Bosetti, A., and Di Profio, E. (2021). Polycystic ovary syndrome in insulin-resistant adolescents with obesity: the role of nutrition therapy and food supplements as a strategy to protect fertility. *Nutrients*, 13(6), 1848.

68. Urbanek, M. (2007). The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nature clinical practice Endocrinology & Metabolism*, 3(2), 103-111.

69. Witchel, S. F., Burghard, A. C., Tao, R. H., and Oberfield, S. E. (2019). The diagnosis and treatment of PCOS in adolescents: an update. *Current Opinion in Pediatrics*, 31(4), 562-569.

70. Barrett, E. S., Hoeger, K. M., Sathyanarayana, S., Abbott, D. H., Redmon, J. B., Nguyen, R. H., and Swan, S. H. (2018). Anogenital distance in newborn daughters of women with polycystic ovary syndrome indicates fetal testosterone exposure. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 9(3), 307-314.

71. Torchen, L. C., Legro, R. S., and Dunaif, A. (2019). Distinctive reproductive phenotypes in peripubertal girls at risk for polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(8), 3355-3361.

72. Crisosto, N., de Guevara, A. L., Echiburú, B., Maliqueo, M., Cavada, G., Codner, E., Paez, F., and Sir-Petermann, T. (2019). Higher luteinizing hormone levels associated with antimüllerian hormone in postmenarchal daughters of women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 111(2), 381-388.

73. de Melo, A. S., Dias, S. V., de Carvalho Cavalli, R., Cardoso, V. C., Bettiol, H., Barbieri, M. A., Ferriani, R. A., and Vieira, C. S. (2015). Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. *Reproduction*, 150(1), R11-R24.

74. Singh, S., Pal, N., Shubham, S., Sarma, D. K., Verma, V., Marotta, F., and Kumar, M. (2023). Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4), 1454.

75. Ibáñez, L., Potau, N., Zampolli, M., Street, M. E., and Carrascosa, A. (1997). Girls diagnosed with premature pubarche show an exaggerated ovarian androgen synthesis from the early stages of puberty: evidence from gonadotropin-releasing hormone agonist testing. *Fertility and Sterility*, 67(5), 849-855.

76. Melo, A., Vieira, C., Barbieri, M. A., Rosa-e-Silva, A., Silva, A., Cardoso, V., Reis, R., Ferriani, R., Silva-de-Sá, M., and Bettiol, H. (2010). High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Human Reproduction*, 25(8), 2124-2131.

77. Patel, S. (2018). Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 182, 27-36.

78. Vandenberg, L. N., Chahoud, I., Heindel, J. J., Padmanabhan, V., Paumgartten, F. J., and Schoenfelder, G. (2010). Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environmental Health Perspectives*, 118(8), 1055-1070.

79. Kandaraki, E., Chatzigeorgiou, A., Livadas, S., Palioura, E., Economou, F., Koutsilieris, M., Palimeri, S., Panidis, D., and Diamanti-Kandarakis, E. (2011). Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(3), E480-E484.

80. Rashidi, B. H., Amanlou, M., Lak, T. B., Ghazizadeh, M., Haghollahi, F., Bagheri, M., and Eslami, B. (2017). The association between bisphenol A and polycystic ovarian syndrome: a case-control study. *Acta Medica Iranica*, 55(12), 759-764.

81. Fernández, M., Bourguignon, N., Lux-Lantos, V., and Libertun, C. (2010). Neonatal exposure to bisphenol a and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environmental Health Perspectives*, 118(9), 1217-1222.

82. Mancini, A., Bruno, C., Vergani, E., d'Abate, C., Giacchi, E., and Silvestrini, A. (2021). Oxidative stress and low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome: controversies and new insights. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1667.

83. Bonaccio, M., Pounis, G., Cerletti, C., Donati, M. B., Iacoviello, L., de Gaetano, G., and Investigators, M. S. S. (2017). Mediterranean diet, dietary polyphenols and low grade inflammation: results from the MOLI-SANI study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(1), 107-113.

84. 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.

85. Benson, S., Janssen, O., Hahn, S., Tan, S., Dietz, T., Mann, K., Pleger, K., Schedlowski, M., Arck, P., and Elsenbruch, S. (2008). Obesity, depression, and chronic low-grade inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22(2), 177-184.

86. Bannigida, D. M., Nayak, B. S., and Vijayaraghavan, R. (2020). Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 126(2), 183-186.

87. Ruan, X., and Dai, Y. (2009). Study on chronic low-grade inflammation and influential factors of polycystic ovary syndrome. *Medical Principles and Practice*, 18(2), 118-122.

88. Rudnicka, E., Kunicki, M., Suchta, K., Machura, P., Grymowicz, M., and Smolarczyk, R. (2020). Inflammatory markers in women with polycystic ovary syndrome. *BioMed Research International*, 2020, 4092470.

89. Souza dos Santos, A. C., Soares, N. P., Costa, E. C., de Sá, J. C. F., Azevedo, G. D., and Lemos, T. M. A. M. (2015). The impact of body mass on inflammatory markers and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 31(3), 225-228.

90. Tola, E. N., Yalcin, S. E., and Dugan, N. (2017). The predictive effect of inflammatory markers and lipid accumulation product index on clinical symptoms associated with polycystic ovary syndrome in nonobese adolescents and younger aged women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 214, 168-172.

91. Xiong, Y.-l., Liang, X.-y., Yang, X., Li, Y., and Wei, L.-n. (2011). Low-grade chronic inflammation in the peripheral blood and ovaries of women with polycystic ovarian syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 159(1), 148-150.

92. Orostica, L., Astorga, I., Plaza-Parrochia, F., Vera, C., Garcia, V., Carvajal, R., Gabler, F., Romero, C., and Vega, M. (2016). Proinflammatory environment and role of TNF-α in endometrial function of obese women having polycystic ovarian syndrome. *International Journal of Obesity*, 40(11), 1715-1722.

93. Pawelczak, M., Rosenthal, J., Milla, S., Liu, Y.-H., and Shah, B. (2014). Evaluation of the pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor-α in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 27(6), 356-359.

94. Knebel, B., Janssen, O., Hahn, S., Jacob, S., Gleich, J., Kotzka, J., and Muller-Wieland, D. (2008). Increased low grade inflammatory serum markers in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and their relationship to PPARγ gene variants. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 116(08), 481-486.

95. Kuang, H., Duan, Y., Li, D., Xu, Y., Ai, W., Li, W., Wang, Y., Liu, S., Li, M., and Liu, X. (2020). The role of serum inflammatory cytokines and berberine in the insulin signaling pathway among women with polycystic ovary syndrome. *PLoS One*, 15(8), e0235404.

96. Artimani, T., Karimi, J., Mehdizadeh, M., Yavangi, M., Khanlarzadeh, E., Ghorbani, M., Asadi, S., and Kheiripour, N. (2018). Evaluation of pro-oxidant-antioxidant balance (PAB) and its association with inflammatory cytokines in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecological Endocrinology*, 34(2), 148-152.

97. Amato, G., Conte, M., Mazziotti, G., Lalli, E., Vitolo, G., Tucker, A. T., Bellastella, A., Carella, C., and Izzo, A. (2003). Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome during stimulated cycles. *Obstetrics & Gynecology*, 101(6), 1177-1182.

98. Zhang, H., Wang, X., Xu, J., Zhu, Y., Chen, X., and Hu, Y. (2020). IL-18 and IL-18 binding protein concentration in ovarian follicular fluid of women with unexplained infertility to PCOS during in vitro fertilization. *Journal of Reproductive Immunology*, 138, 103083.

99. Yang, Y., Qiao, J., Li, R., and Li, M.-Z. (2011). Is interleukin-18 associated with polycystic ovary syndrome? *Reproductive Biology and Endocrinology*, 9, 7.

100. Weiping, L., Qingfeng, C., Shikun, M., Xiurong, L., Hua, Q., Xiaoshu, B., Suhua, Z., and Qifu, L. (2006). Elevated serum RBP4 is associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine*, 30(3), 283-287.

101. Escobar-Morreale, H. c. F., Botella-Carretero, J. I., Villuendas, G., Sancho, J., and San Millán, J. L. (2004). Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(2), 806-811.

102. Palacio, J., Iborra, A., Ulcova-Gallova, Z., Badia, R., and Martinez, P. (2006). The presence of antibodies to oxidative modified proteins in serum from polycystic ovary syndrome patients. *Clinical & Experimental Immunology*, 144(2), 217-222.

103. Zhou, J., Yang, M., Liu, Y., Song, Y., Lin, R., Wu, H., and Zhang, W. (2022). Clinical study on the relationship between neopterin and polycystic ovary syndrome. In: Research Square.

104. Barutcuoglu, B., Bozdemir, A. E., Dereli, D., Parildar, Z., Mutaf, M. I., Ozmen, D., and Bayindir, O. (2006). Increased serum neopterin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 36(3), 267-272.

105. Toulis, K. A., Goulis, D. G., Mintziori, G., Kintiraki, E., Eukarpidis, E., Mouratoglou, S.-A., Pavlaki, A., Stergianos, S., Poulasouchidou, M., and Tzellos, T. G. (2011). Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*, 17(6), 741-760.

106. Yamagishi, S.-i., Maeda, S., Matsui, T., Ueda, S., Fukami, K., and Okuda, S. (2012). Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1820(5), 663-671.

107. Li, W., Liu, C., Yang, Q., Zhou, Y., Liu, M., and Shan, H. (2022). Oxidative stress and antioxidant imbalance in ovulation disorder in patients with polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Nutrition*, 9, 1018674.

108. Aboeldalyl, S., James, C., Seyam, E., Ibrahim, E. M., Shawki, H. E.-D., and Amer, S. (2021). The role of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome—a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2734.

109. Rudnicka, E., Suchta, K., Grymowicz, M., Calik-Ksepka, A., Smolarczyk, K., Duszewska, A. M., Smolarczyk, R., and Meczekalski, B. (2021). Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3789.

110. Mohammad, S., Aziz, R., Al Mahri, S., Malik, S. S., Haji, E., Khan, A. H., Khatlani, T. S., and Bouchama, A. (2021). Obesity and COVID-19: what makes obese host so vulnerable? *Immunity & Ageing*, 18(1), 1.

111. Ellulu, M. S., Patimah, I., Khaza'ai, H., Rahmat, A., and Abed, Y. (2017). Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of Medical Science*, 13(4), 851-863.

112. Zhou, Y., Li, H., and Xia, N. (2021). The interplay between adipose tissue and vasculature: Role of oxidative stress in obesity. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 650214.

113. Tun, S., Spainhower, C. J., Cottrill, C. L., Lakhani, H. V., Pillai, S. S., Dilip, A., Chaudhry, H., Shapiro, J. I., and Sodhi, K. (2020). Therapeutic efficacy of antioxidants in ameliorating obesity phenotype and associated comorbidities. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1234.

114. Sjöholm, A., and Nyström, T. (2005). Endothelial inflammation in insulin resistance. *The Lancet*, 365(9459), 610-612.

115. Moreli, J. B., Santos, J. H., Rocha, C. R., Damasceno, D. C., Morceli, G., Rudge, M. V., Bevilacqua, E., and Calderon, I. M. P. (2014). DNA damage and its cellular response in mother and fetus exposed to hyperglycemic environment. *BioMed Research International*, 2014, 676758.

116. Kong, M., Xie, K., Lv, M., Li, J., Yao, J., Yan, K., Wu, X., Xu, Y., and Ye, D. (2021). Anti-inflammatory phytochemicals for the treatment of diabetes and its complications: Lessons learned and future promise. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133, 110975.

117. Verrotti, A., Prezioso, G., Scattoni, R., and Chiarelli, F. (2014). Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 5, 205.

118. Oguntibeju, O. O. (2019). Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 11(3), 45.

119. Chang, C.-C., Chen, C.-Y., Chang, G.-D., Chen, T.-H., Chen, W.-L., Wen, H.-C., Huang, C.-Y., and Chang, C.-H. (2017). Hyperglycemia and advanced glycation end products (AGEs) suppress the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *Oncotarget*, 8(33), 55039-55050.

120. Vlassara, H., and Uribarri, J. (2014). Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? *Current Diabetes Reports*, 14(1), 453.

121. Deligeoroglou, E., Vrachnis, N., Athanasopoulos, N., Iliodromiti, Z., Sifakis, S., Iliodromiti, S., Siristatidis, C., and Creatsas, G. (2012). Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 28(12), 974-978.

122. Daskalopoulos, G., Karkanaki, A., Piouka, A., Prapas, N., Panidis, D., Gkeleris, P., and G Athyros, V. (2015). Excess metabolic and cardiovascular risk is not manifested in all phenotypes of polycystic ovary syndrome: implications for diagnosis and treatment. *Current Vascular Pharmacology*, 13(6), 788-800.

123. 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.

124. Lim, S. S., Davies, M., Norman, R. J., and Moran, L. (2012). Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 18(6), 618-637.

125. Jena, D., Choudhury, A. K., Mangaraj, S., Singh, M., Mohanty, B. K., and Baliarsinha, A. K. (2018). Study of visceral and subcutaneous abdominal fat thickness and its correlation with cardiometabolic risk factors and hormonal parameters in polycystic ovary syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 22(3), 321-327.

126. Glueck, C. J., and Goldenberg, N. (2019). Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: etiology, treatment, and genetics. *Metabolism*, 92, 108-120.

127. Li, L., Feng, Q., Ye, M., He, Y., Yao, A., and Shi, K. (2017). Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: a meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 37(8), 1036-1047.

128. Diamanti-Kandarakis, E., Mara Spritzer, P., Petermann, T., and Beatriz Motta, A. (2012). Insulin resistance and polycystic ovary syndrome through life. *Current pharmaceutical design*, 18(34), 5569-5576.

129. 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.

130. Lass, N., Kleber, M., Winkel, K., Wunsch, R., and Reinehr, T. (2011). Effect of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and intima-media thickness in obese adolescent girls. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(11), 3533-3540.

131. Vigorito, C., Giallauria, F., Palomba, S., Cascella, T., Manguso, F., Lucci, R., De Lorenzo, A., Tafuri, D., Lombardi, G., and Colao, A. (2007). Beneficial effects of a three-month structured exercise training program on cardiopulmonary functional capacity in young women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(4), 1379-1384.

132. Armanini, D., Boscaro, M., Bordin, L., and Sabbadin, C. (2022). Controversies in the pathogenesis, diagnosis and treatment of PCOS: focus on insulin resistance, inflammation, and hyperandrogenism. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4110.

133. Moghetti, P. (2016). Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Current pharmaceutical design*, 22(36), 5526-5534.

134. Kakoly, N., Khomami, M., Joham, A., Cooray, S., Misso, M., Norman, R., Harrison, C., Ranasinha, S., Teede, H., and Moran, L. (2018). Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Human Reproduction Update*, 24(4), 455-467.

135. Persson, S., Elenis, E., Turkmen, S., Kramer, M. S., Yong, E.-L., and Poromaa, I. S. (2021). Higher risk of type 2 diabetes in women with hyperandrogenic polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 116(3), 862-871.

136. Song, M. J., and Choi, J. Y. (2022). Androgen dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease: Role of sex hormone binding globulin. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1053709.

137. Ding, E. L., Song, Y., Malik, V. S., and Liu, S. (2006). Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 295(11), 1288-1299.

138. Le, S., Xu, L., Schumann, M., Wu, N., Törmäkangas, T., Alén, M., Cheng, S., and Wiklund, P. (2019). Does sex hormone-binding globulin cause insulin resistance during pubertal growth? *Endocrine Connections*, 8(5), 510.

139. Biernacka-Bartnik, A., Kocełak, P., Owczarek, A. J., Choręza, P., Puzianowska-Kuźnicka, M., Markuszewski, L., Madej, P., Chudek, J., and Olszanecka-Glinianowicz, M. (2022). Prediction of Insulin Resistance and Impaired Fasting Glucose Based on Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) Levels in Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Endocrinology*, 2022, 6498768.

140. Tahara, N., Yamagishi, S. i., Matsui, T., Takeuchi, M., Nitta, Y., Kodama, N., Mizoguchi, M., and Imaizumi, T. (2012). Serum levels of advanced glycation end products (AGEs) are independent correlates of insulin resistance in nondiabetic subjects. *Cardiovascular Therapeutics*, 30(1), 42-48.

141. Tan, K. C., Shiu, S. W., Wong, Y., and Tam, X. (2011). Serum advanced glycation end products (AGEs) are associated with insulin resistance. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 27(5), 488-492.

142. Diamanti-Kandarakis, E., Katsikis, I., Piperi, C., Kandaraki, E., Piouka, A., Papavassiliou, A. G., and Panidis, D. (2008). Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clinical Endocrinology*, 69(4), 634-641.

143. Diamanti-Kandarakis, E., and Christakou, C. D. (2009). Insulin resistance in PCOS. In E. Diamanti-Kandarakis and N. R. Farid (Eds.), *Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome*. Springer New York, NY, pp. 35-61.

144. Badawi, A., Klip, A., Haddad, P., Cole, D. E., Bailo, B. G., El-Sohemy, A., and Karmali, M. (2010). Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 3, 173-186.

145. Pina, T., Armesto, S., Lopez-Mejias, R., Genre, F., Ubilla, B., Gonzalez-Lopez, M., Gonzalez-Vela, M., Corrales, A., Blanco, R., and Garcia-Unzueta, M. (2015). Anti-TNF-α therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(7), 1325-1330.

146. Gonzalez-Gay, M., De Matias, J., Gonzalez-Juanatey, C., Garcia-Porrua, C., Sanchez-Andrade, A., Martin, J., and Llorca, J. (2006). Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 24(1), 83.

147. Dokras, A. (2008). Cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome. *Seminars in Reproductive Medicine*, 26(1), 39-44.

148. Cussons, A. J., Stuckey, B. G., and Watts, G. F. (2006). Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. *Atherosclerosis*, 185(2), 227-239.

149. Hyderali, B. N., and Mala, K. (2015). Oxidative stress and cardiovascular complications in polycystic ovarian syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 191, 15-22.

150. Toulis, K. A., Goulis, D., Farmakiotis, D., Georgopoulos, N., Katsikis, I., Tarlatzis, B., Papadimas, I., and Panidis, D. (2009). Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 15(3), 297-307.

151. Sahay, S., Jain, M., Dash, D., Choubey, L., Jain, S., and Singh, T. (2017). Role of plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) in PCOS patient. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 6(9), 4052-4059.

152. Diamanti-Kandarakis, E., Spina, G., Kouli, C., and Migdalis, I. (2001). Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(10), 4666-4673.

153. Islam, H., Masud, J., Islam, Y. N., and Haque, F. K. M. (2022). An update on polycystic ovary syndrome: A review of the current state of knowledge in diagnosis, genetic etiology, and emerging treatment options. *Women's Health*, 18, 17455057221117966.

154. Kim, J. J., and Choi, Y. M. (2013). Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics & Gynecology Science*, 56(3), 137-142.

155. Wild, R. A., Rizzo, M., Clifton, S., and Carmina, E. (2011). Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 95(3), 1073-1079. e1011.

156. Valkenburg, O., Steegers-Theunissen, R. P., Smedts, H. P., Dallinga-Thie, G. M., Fauser, B. C., Westerveld, E. H., and Laven, J. S. (2008). A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(2), 470-476.

157. Choi, D.-H., Lee, W.-S., Won, M., Park, M., Park, H.-O., Kim, E., Lee, K.-A., and Bae, J. (2010). The apolipoprotein AI level is downregulated in the granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome and affects steroidogenesis. *Journal of Proteome Research*, 9(9), 4329-4336.

158. Zhang, J., Fan, P., Liu, H., Bai, H., Wang, Y., and Zhang, F. (2012). Apolipoprotein AI and B levels, dyslipidemia and metabolic syndrome in south-west Chinese women with PCOS. *Human Reproduction*, 27(8), 2484-2493.

159. Barry, J. A., Azizia, M. M., and Hardiman, P. J. (2014). Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 20(5), 748-758.

160. Gottschau, M., Kjaer, S. K., Jensen, A., Munk, C., and Mellemkjaer, L. (2015). Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecologic Oncology*, 136(1), 99-103.

161. Chittenden, B., Fullerton, G., Maheshwari, A., and Bhattacharya, S. (2009). Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reproductive Biomedicine Online*, 19(3), 398-405.

162. Sinreih, M., Knific, T., Thomas, P., Grazio, S. F., and Rižner, T. L. (2018). Membrane progesterone receptors β and γ have potential as prognostic biomarkers of endometrial cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 178, 303-311.

163. Schindler, A. E. (2009). Progestogen deficiency and endometrial cancer risk. *Maturitas*, 62(4), 334-337.

164. Allen, L. A., Shrikrishnapalasuriyar, N., and Rees, D. A. (2022). Long-term health outcomes in young women with polycystic ovary syndrome: a narrative review. *Clinical Endocrinology*, 97(2), 187-198.

165. Ding, D.-C., Chen, W., Wang, J.-H., and Lin, S.-Z. (2018). Association between polycystic ovarian syndrome and endometrial, ovarian, and breast cancer: A population-based cohort study in Taiwan. *Medicine*, 97(39), e12608.

166. Dabizzi, S., Noci, I., Borri, P., Borrani, E., Giachi, M., Balzi, M., Taddei, G. L., Marchionni, M., Scarselli, G. F., and Arcangeli, A. (2003). Luteinizing hormone increases human endometrial cancer cells invasiveness through activation of protein kinase A. *Cancer Research*, 63(14), 4281-4286.

167. Navaratnarajah, R., Pillay, O. C., and Hardiman, P. (2008). Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. *Seminars in Reproductive Medicine*, 26(1), 62-71.

168. Ruth, K. S., Day, F. R., Tyrrell, J., Thompson, D. J., Wood, A. R., Mahajan, A., Beaumont, R. N., Wittemans, L., Martin, S., and Busch, A. S. (2020). Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nature Medicine*, 26(2), 252-258.

169. Brassard, M., AinMelk, Y., and Baillargeon, J.-P. (2008). Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Medical Clinics of North America*, 92(5), 1163-1192.

170. Carson, S. A., and Kallen, A. N. (2021). Diagnosis and management of infertility: a review. *Jama*, 326(1), 65-76.

171. Morley, L. C., Tang, T., Yasmin, E., Norman, R. J., and Balen, A. H. (2017). Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(1), CD003053.

172. Joham, A. E., Teede, H. J., Ranasinha, S., Zoungas, S., and Boyle, J. (2015). Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. *Journal of Women's Health*, 24(4), 299-307.

173. 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.

174. Hou, K., Wu, Z.-X., Chen, X.-Y., Wang, J.-Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J. B., Wei, L., and Li, J. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 135.

175. Dogra, S. K., Doré, J., and Damak, S. (2020). Gut microbiota resilience: definition, link to health and strategies for intervention. *Frontiers in Microbiology*, 11, 572921.

176. Tremaroli, V., and Bäckhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489(7415), 242-249.

177. Collins, S. M., Surette, M., and Bercik, P. (2012). The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology*, 10(11), 735-742.

178. Vandenplas, Y., Carnielli, V., Ksiazyk, J., Luna, M. S., Migacheva, N., Mosselmans, J., Picaud, J., Possner, M., Singhal, A., and Wabitsch, M. (2020). Factors affecting early-life intestinal microbiota development. *Nutrition*, 78, 110812.

179. Das, B., and Nair, G. B. (2019). Homeostasis and dysbiosis of the gut microbiome in health and disease. *Journal of Biosciences*, 44(5), 117.

180. Fan, Y., and Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, 19(1), 55-71.

181. Petersen, C., and Round, J. L. (2014). Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cellular Microbiology*, 16(7), 1024-1033.

182. Yurtdaş, G., and Akdevelioğlu, Y. (2020). A new approach to polycystic ovary syndrome: the gut microbiota. *Journal of the American College of Nutrition*, 39(4), 371-382.

183. He, F.-f., and Li, Y.-m. (2020). Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *Journal of Ovarian Research*, 13(1), 1-13.

184. Rostamtabar, M., Esmaeilzadeh, S., Tourani, M., Rahmani, A., Baee, M., Shirafkan, F., Saleki, K., Mirzababayi, S. S., Ebrahimpour, S., and Nouri, H. R. (2021). Pathophysiological roles of chronic low-grade inflammation mediators in polycystic ovary syndrome. *Journal of Cellular Physiology*, 236(2), 824-838.

185. Liu, T., Zhang, L., Joo, D., and Sun, S.-C. (2017). NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2(1), 1-9.

186. Taniguchi, K., and Karin, M. (2018). NF-κB, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nature Reviews Immunology*, 18(5), 309-324.

187. Mohammad, S., and Thiemermann, C. (2021). Role of metabolic endotoxemia in systemic inflammation and potential interventions. *Frontiers in Immunology*, 11, 594150.

188. Zhang, S., Paul, S., and Kundu, P. (2022). NF-κB Regulation by Gut Microbiota Decides Homeostasis or Disease Outcome During Ageing. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 874940.

189. Stolfi, C., Maresca, C., Monteleone, G., and Laudisi, F. (2022). Implication of intestinal barrier dysfunction in gut dysbiosis and diseases. *Biomedicines*, 10(2), 289.

190. Guo, J., Shao, J., Yang, Y., Niu, X., Liao, J., Zhao, Q., Wang, D., Li, S., and Hu, J. (2021). Gut microbiota in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reproductive Sciences*, 29(1), 69-83.

191. Jobira, B., Frank, D. N., Pyle, L., Silveira, L. J., Kelsey, M. M., Garcia-Reyes, Y., Robertson, C. E., Ir, D., Nadeau, K. J., and Cree-Green, M. (2020). Obese adolescents with PCOS have altered biodiversity and relative abundance in gastrointestinal microbiota. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(6), e2134-e2144.

192. Insenser, M., Murri, M., Del Campo, R., Martinez-Garcia, M. A., Fernandez-Duran, E., and Escobar-Morreale, H. F. (2018). Gut microbiota and the polycystic ovary syndrome: influence of sex, sex hormones, and obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(7), 2552-2562.

193. Liu, R., Zhang, C., Shi, Y., Zhang, F., Li, L., Wang, X., Ling, Y., Fu, H., Dong, W., and Shen, J. (2017). Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Microbiology*, 8, 324.

194. Hassan, S., Kaakinen, M. A., Draisma, H., Zudina, L., Ganie, M. A., Rashid, A., Balkhiyarova, Z., Kiran, G. S., Vogazianos, P., and Shammas, C. (2022). Bifidobacterium is enriched in gut microbiome of Kashmiri women with polycystic ovary syndrome. *Genes*, 13(2), 379.

195. Zhang, J., Sun, Z., Jiang, S., Bai, X., Ma, C., Peng, Q., Chen, K., Chang, H., Fang, T., and Zhang, H. (2019). Probiotic Bifidobacterium lactis V9 regulates the secretion of sex hormones in polycystic ovary syndrome patients through the gut-brain axis. *Msystems*, 4(2), e00017-00019.

196. Zhou, L., Ni, Z., Yu, J., Cheng, W., Cai, Z., and Yu, C. (2020). Correlation between fecal metabolomics and gut microbiota in obesity and polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 628.

197. Li, N., Li, Y., Qian, C., Liu, Q., Cao, W., Ma, M., He, R., Chen, R., Geng, R., and Liu, Y. (2021). Dysbiosis of the saliva microbiome in patients with polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 624504.

198. Sadeghi, H. M., Adeli, I., Calina, D., Docea, A. O., Mousavi, T., Daniali, M., Nikfar, S., Tsatsakis, A., and Abdollahi, M. (2022). Polycystic ovary syndrome: a comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 583.

199. Conway, G., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Franks, S., Gambineri, A., Kelestimur, F., Macut, D., Micic, D., and Pasquali, R. (2014). The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *European Journal of Endocrinology*, 171(4), P1-P29.

200. İnternet: Endocrine Society. (2018). Hirsutism Guideline Resources. Web: https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines/hirsutism#2 adresinden 3 Nisan 2023'te alınmıştır.

201. Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., Piltonen, T., and Norman, R. J. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 33(9), 1602-1618.

202. Faghfoori, Z., Fazelian, S., Shadnoush, M., and Goodarzi, R. (2017). Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11, S429-S432.

203. Kazemi, M., Hadi, A., Pierson, R. A., Lujan, M. E., Zello, G. A., and Chilibeck, P. D. (2021). Effects of dietary glycemic index and glycemic load on cardiometabolic and reproductive profiles in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Advances in Nutrition*, 12(1), 161-178.

204. Barber, T. M., Kabisch, S., Pfeiffer, A. F., and Weickert, M. O. (2020). The health benefits of dietary fibre. *Nutrients*, 12(10), 3209.

205. Galisteo, M., Duarte, J., and Zarzuelo, A. (2008). Effects of dietary fibers on disturbances clustered in the metabolic syndrome. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 19(2), 71-84.

206. Cutler, D. A., Pride, S. M., and Cheung, A. P. (2019). Low intakes of dietary fiber and magnesium are associated with insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: A cohort study. *Food Science & Nutrition*, 7(4), 1426-1437.

207. Wu, G. (2016). Dietary protein intake and human health. *Food & Function*, 7(3), 1251-1265.

208. Naz, M. S. G., Jahanfar, S., and Tehrani, F. R. (2022). An Overview on Effects of Micronutrients and Macronutrients Interventions in Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Clinical Nutrition ESPEN*, 52, 218-228.

209. Nadjarzadeh, A., Ghadiri-Anari, A., Ramezani-Jolfaie, N., Mohammadi, M., Salehi-Abargouei, A., Namayande, S. M., Mozaffari-Khosravi, H., and Hosseini-Marnani, E. (2021). Effect of hypocaloric high-protein, low-carbohydrate diet supplemented with fennel on androgenic and anthropometric indices in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 56, 102633.

210. Lee, D. H., Tabung, F. K., and Giovannucci, E. L. (2022). Association of animal and plant protein intakes with biomarkers of insulin and insulin-like growth factor axis. *Clinical Nutrition*, 41(6), 1272-1280.

211. De Leo, V., Musacchio, M., Cappelli, V., Massaro, M., Morgante, G., and Petraglia, F. (2016). Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 14(1), 1-17.

212. Rodriguez Paris, V., Solon-Biet, S. M., Senior, A. M., Edwards, M. C., Desai, R., Tedla, N., Cox, M. J., Ledger, W. L., Gilchrist, R. B., and Simpson, S. J. (2020). Defining the impact of dietary macronutrient balance on PCOS traits. *Nature Communications*, 11(1), 5262.

213. TC Sağlık Bakanlığı. (2022). *Türkiye beslenme rehberi TÜBER 2022*. Ankara, 245-381.

214. Fritsche, K. L. (2015). The science of fatty acids and inflammation. *Advances in Nutrition*, 6(3), 293S-301S.

215. Iggman, D., and Risérus, U. (2011). Role of different dietary saturated fatty acids for cardiometabolic risk. *Clinical Lipidology*, 6(2), 209-223.

216. González, F., Considine, R. V., Abdelhadi, O. A., and Acton, A. J. (2019). Saturated fat ingestion promotes lipopolysaccharide-mediated inflammation and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(3), 934-946.

217. Yang, K., Zeng, L., Bao, T., and Ge, J. (2018). Effectiveness of omega-3 fatty acid for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1), 1-13.

218. Melo, V., Silva, T., Silva, T., Freitas, J., Sacramento, J., Vazquez, M., and Araujo, E. (2022). Omega-3 supplementation in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS)–a review of clinical trials and cohort. *Endocrine Regulations*, 56(1), 66-79.

219. Khani, B., Mardanian, F., and Fesharaki, S. J. (2017). Omega-3 supplementation effects on polycystic ovary syndrome symptoms and metabolic syndrome. *Journal of Research in Medical Sciences*, 22(1), 64.

220. Cussons, A. J., Watts, G. F., Mori, T. A., and Stuckey, B. G. (2009). Omega-3 fatty acid supplementation decreases liver fat content in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial employing proton magnetic resonance spectroscopy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(10), 3842-3848.

221. Amini, M., Bahmani, F., Foroozanfard, F., Vahedpoor, Z., Ghaderi, A., Taghizadeh, M., Karbassizadeh, H., and Asemi, Z. (2020). The effects of fish oil omega-3 fatty acid supplementation on mental health parameters and metabolic status of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 1-9.

222. Rudnicka, E., Duszewska, A. M., Kucharski, M., Tyczyński, P., and Smolarczyk, R. (2022). Oxidative Stress and Reproductive Function: Oxidative stress in polycystic ovary syndrome. *Reproduction*, 164(6), F145-F154.

223. Gharaei, R., Mahdavinezhad, F., Samadian, E., Asadi, J., Ashrafnezhad, Z., Kashani, L., and Amidi, F. (2021). Antioxidant supplementations ameliorate PCOS complications: a review of RCTs and insights into the underlying mechanisms. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 38(11), 2817-2831.

224. Brenjian, S., Moini, A., Yamini, N., Kashani, L., Faridmojtahedi, M., Bahramrezaie, M., Khodarahmian, M., and Amidi, F. (2020). Resveratrol treatment in patients with polycystic ovary syndrome decreased pro-inflammatory and endoplasmic reticulum stress markers. *American Journal of Reproductive Immunology*, 83(1), e13186.

225. Mihanfar, A., Nouri, M., Roshangar, L., and Khadem-Ansari, M. H. (2021). Polyphenols: Natural compounds with promising potential in treating polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biology*, 21(2), 100500.

226. Panti, A. A., Shehu, C. E., Saidu, Y., Tunau, K. A., Nwobodo, E. I., Jimoh, A., Bilbis, L. S., Umar, A. B., and Hassan, M. (2018). Oxidative stress and outcome of antioxidant supplementation in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 7(5), 1667.

227. Cowan, S., Lim, S., Alycia, C., Pirotta, S., Thomson, R., Gibson-Helm, M., Blackmore, R., Naderpoor, N., Bennett, C., and Ee, C. (2023). Lifestyle management in polycystic ovary syndrome–beyond diet and physical activity. *BMC Endocrine Disorders*, 23(1), 14.

228. Grodnitskaya, E. E., and Kurtser, M. A. (2012). Homocysteine metabolism in polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 28(3), 186-189.

229. Kazerooni, T., Asadi, N., Dehbashi, S., and Zolghadri, J. (2008). Effect of folic acid in women with and without insulin resistance who have hyperhomocysteinemic polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 101(2), 156-160.

230. Berker, B., Kaya, C., Aytac, R., and Satıroglu, H. (2009). Homocysteine concentrations in follicular fluid are associated with poor oocyte and embryo qualities in polycystic ovary syndrome patients undergoing assisted reproduction. *Human Reproduction*, 24(9), 2293-2302.

231. He, C., Lin, Z., Robb, S. W., and Ezeamama, A. E. (2015). Serum vitamin D levels and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 7(6), 4555-4577.

232. Krul-Poel, Y., Koenders, P., Steegers-Theunissen, R., Ten Boekel, E., Wee, M. t., Louwers, Y., Lips, P., Laven, J., and Simsek, S. (2018). Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): A cross-sectional study. *PLoS One*, 13(12), e0204748.

233. 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.

234. Wang, L., Lv, S., Li, F., Yu, X., Bai, E., and Yang, X. (2020). Vitamin D deficiency is associated with metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study in Shaanxi China. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 171.

235. Mu, Y., Cheng, D., Yin, T.-l., and Yang, J. (2021). Vitamin D and polycystic ovary syndrome: a narrative review. *Reproductive Sciences*, 28(8), 2110-2117.

236. Miao, C. Y., Fang, X. J., Chen, Y., and Zhang, Q. (2020). Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 19(4), 2641-2649.

237. Lerchbaum, E., Theiler-Schwetz, V., Kollmann, M., Wölfler, M., Pilz, S., Obermayer-Pietsch, B., and Trummer, C. (2021). Effects of vitamin D supplementation on surrogate markers of fertility in pcos women: A randomized controlled trial. *Nutrients*, 13(2), 547.

238. Tarkesh, F., Namavar Jahromi, B., Hejazi, N., and Tabatabaee, H. (2020). Beneficial health effects of Menaquinone-7 on body composition, glycemic indices, lipid profile, and endocrine markers in polycystic ovary syndrome patients. *Food Science & Nutrition*, 8(10), 5612-5621.

239. ElObeid, T., Awad, M. O., Ganji, V., and Moawad, J. (2022). The Impact of Mineral Supplementation on Polycystic Ovarian Syndrome. *Metabolites*, 12(4), 338.

240. Fazelian, S., Rouhani, M. H., Bank, S. S., and Amani, R. (2017). Chromium supplementation and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 42, 92-96.

241. Babapour, M., Mohammadi, H., Kazemi, M., Hadi, A., Rezazadegan, M., and Askari, G. (2021). Associations between serum magnesium concentrations and polycystic ovary syndrome status: a systematic review and meta-analysis. *Biological Trace Element Research*, 199(4), 1297-1305.

242. Razavi, M., Jamilian, M., Kashan, Z. F., Heidar, Z., Mohseni, M., Ghandi, Y., Bagherian, T., and Asemi, Z. (2016). Selenium supplementation and the effects on reproductive outcomes, biomarkers of inflammation, and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *Hormone and Metabolic Research*, 48(03), 185-190.

243. Jamilian, M., Foroozanfard, F., Bahmani, F., Talaee, R., Monavari, M., and Asemi, Z. (2016). Effects of zinc supplementation on endocrine outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biological Trace Element Research*, 170(2), 271-278.

244. Roberts, C. K., and Barnard, R. J. (2005). Effects of exercise and diet on chronic disease. *Journal of Applied Physiology*, 98(1), 3-30.

245. Benham, J., Yamamoto, J., Friedenreich, C., Rabi, D., and Sigal, R. (2018). Role of exercise training in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Obesity*, 8(4), 275-284.

246. Kite, C., Lahart, I. M., Afzal, I., Broom, D. R., Randeva, H., Kyrou, I., and Brown, J. E. (2019). Exercise, or exercise and diet for the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*, 8, 1-28.

247. Patten, R. K., Boyle, R. A., Moholdt, T., Kiel, I., Hopkins, W. G., Harrison, C. L., and Stepto, N. K. (2020). Exercise interventions in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Physiology*, 11, 606.

248. Colquitt, C. W., and Martin, T. S. (2017). Contraceptive methods: A review of nonbarrier and barrier products. *Journal of Pharmacy Practice*, 30(1), 130-135.

249. Christin-Maitre, S. (2013). History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best practice & research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27(1), 3-12.

250. Golobof, A., and Kiley, J. (2016). The current status of oral contraceptives: progress and recent innovations. *Seminars in Reproductive Medicine*, 34(3), 145-151.

251. Shah, D., Patil, M., and Group, N. P. W. (2018). Consensus statement on the use of oral contraceptive pills in polycystic ovarian syndrome women in India. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 11(2), 96.

252. Johansson, T., Fowler, P., Ek, W. E., Skalkidou, A., Karlsson, T., and Johansson, Å. (2022). Oral contraceptives, hormone replacement therapy, and stroke risk. *Stroke*, 53(10), 3107-3115.

253. Wahidin, M., Djuwita, R., and Adisasmita, A. (2018). Oral contraceptive and breast cancer risks: A case control study in six referral hospitals in Indonesia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(8), 2199-2203.

254. Bardaweel, S. K., Akour, A. A., Al-Muhaissen, S., AlSalamat, H. A., and Ammar, K. (2019). Oral contraceptive and breast cancer: do benefits outweigh the risks? A case–control study from Jordan. *BMC Women's Health*, 19(1), 1-7.

255. Kumle, M., Weiderpass, E., Braaten, T., Persson, I., Adami, H.-O., and Lund, E. (2002). Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 11(11), 1375-1381.

256. Vanakankovit, N., and Taneepanichskul, S. (2008). Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 91(1), 7-12.

257. Dinger, J., Möhner, S., and Heinemann, K. (2016). Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives. *Contraception*, 93(5), 378-385.

258. Papadimitriou, K., Anagnostis, P., and Goulis, D. G. (2022). The challenging role of antiandrogens in the management of polycystic ovary syndrome. In E. Diamanti-Kandarakis (Eds.), *Polycystic Ovary Syndrome*. Elsevier, pp. 297-314.

259. Bechtejew, T., Nadai, M., Nastri, C., and Martins, W. (2017). Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle-stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 50(3), 315-323.

260. Behnoud, N., Farzaneh, F., and Ershadi, S. (2019). The effect of clomiphene citrate versus letrozole on pregnancy rate in women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences*, 6(3), 335-340.

261. Misso, M. L., Wong, J. L., Teede, H. J., Hart, R., Rombauts, L., Melder, A. M., Norman, R. J., and Costello, M. F. (2012). Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 18(3), 301-312.

262. Mitwally, M. F., and Casper, R. F. (2001). Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertility and Sterility*, 75(2), 305-309.

263. Mitra, S., and Ghosh, B. C. (2021). Kefir–a fermented milk product beneficial for gastrointestinal health. *Indian Journal of Dairy Science*, 74(6), 469-478.

264. Tarım ve Orman Bakanlığı. (2022). *Türk Gıda Kodeksi Fermente Süt Ürünleri Tebliği*. Resmi Gazete, 32029.

265. Güzel-Seydim, Z., Seydim, A., Greene, A., and Bodine, A. (2000). Determination of organic acids and volatile flavor substances in kefir during fermentation. *Journal of Food composition and Analysis*, 13(1), 35-43.

266. Kurmann, J. A., Rasic, J. L., and Kroger, M. (1992). *Encyclopedia of fermented fresh milk products: an international inventory of fermented milk, cream, buttermilk, whey, and related products*. (First Edition). Springer Science & Business Media, 156.

267. Tamang, J. P., Cotter, P. D., Endo, A., Han, N. S., Kort, R., Liu, S. Q., Mayo, B., Westerik, N., and Hutkins, R. (2020). Fermented foods in a global age: East meets West. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(1), 184-217.

268. Esener, O. B. B., Balkan, B., Armutak, E., Uvez, A., Yildiz, G., Hafizoglu, M., Yilmazer, N., and Gurel-Gurevin, E. (2018). Donkey milk kefir induces apoptosis and suppresses proliferation of Ehrlich ascites carcinoma by decreasing iNOS in mice. *Biotechnic & Histochemistry*, 93(6), 424-431.

269. Grancieri, M., Verediano, T. A., Vaz Tostes, M. d. G., and Viana, M. L. (2022). Milk and Water Kefir Composition and Its Biological Health Effects. In M. H. Tunick and E. G. d. Mejía (Eds *Hispanic Foods: Chemistry of Fermented Foods*. ACS Publications, pp. 11-28.

270. Nielsen, B., Gürakan, G. C., and Ünlü, G. (2014). Kefir: a multifaceted fermented dairy product. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 6(3), 123-135.

271. Guzel-Seydim, Z. B., Gökırmaklı, Ç., and Greene, A. K. (2021). A comparison of milk kefir and water kefir: Physical, chemical, microbiological and functional properties. *Trends in Food Science & Technology*, 113, 42-53.

272. Otles, S., and Cagindi, O. (2003). Kefir: A probiotic dairy-composition, nutritional and therapeutic aspects. *Pakistan Journal of Nutrition*, 2(2), 54-59.

273. Farnworth, E. R. (2006). Kefir–a complex probiotic. *Food Science and Technology Bulletin: Functional Foods*, 2(1), 1-17.

274. Farag, M. A., Jomaa, S. A., Abd El-Wahed, A., and R. El-Seedi, H. (2020). The many faces of kefir fermented dairy products: Quality characteristics, flavour chemistry, nutritional value, health benefits, and safety. *Nutrients*, 12(2), 346.

275. Arslan, S. (2015). A review: chemical, microbiological and nutritional characteristics of kefir. *CyTA-Journal of Food*, 13(3), 340-345.

276. Tu, M.-Y., Han, K.-Y., Chang, G. R.-L., Lai, G.-D., Chang, K.-Y., Chen, C.-F., Lai, J.-C., Lai, C.-Y., Chen, H.-L., and Chen, C.-M. (2020). Kefir peptides prevent estrogen deficiency-induced bone loss and modulate the structure of the gut microbiota in ovariectomized mice. *Nutrients*, 12(11), 3432.

277. Prado, M. R., Blandón, L. M., Vandenberghe, L. P., Rodrigues, C., Castro, G. R., Thomaz-Soccol, V., and Soccol, C. R. (2015). Milk kefir: composition, microbial cultures, biological activities, and related products. *Frontiers in Microbiology*, 6, 1177.

278. Zajšek, K., Kolar, M., and Goršek, A. (2011). Characterisation of the exopolysaccharide kefiran produced by lactic acid bacteria entrapped within natural kefir grains. *International Journal of Dairy Technology*, 64(4), 544-548.

279. Nejati, F., Capitain, C. C., Krause, J. L., Kang, G.-U., Riedel, R., Chang, H.-D., Kurreck, J., Junne, S., Weller, P., and Neubauer, P. (2022). Traditional Grain-Based vs. Commercial Milk Kefirs, How Different Are They? *Applied Sciences*, 12(8), 3838.

280. Demir, H. (2020). Comparison of traditional and commercial kefir microorganism compositions and inhibitory effects on certain pathogens. *International Journal of Food Properties*, 23(1), 375-386.

281. Alraddadi, F. A., Ross, T., and Powell, S. M. (2023). Evaluation of the microbial communities in kefir grains and kefir over time. *International Dairy Journal*, 136, 105490.

282. Diosma, G., Romanin, D. E., Rey-Burusco, M. F., Londero, A., and Garrote, G. L. (2014). Yeasts from kefir grains: isolation, identification, and probiotic characterization. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 30, 43-53.

283. Zanirati, D. F., Abatemarco Jr, M., de Cicco Sandes, S. H., Nicoli, J. R., Nunes, Á. C., and Neumann, E. (2015). Selection of lactic acid bacteria from Brazilian kefir grains for potential use as starter or probiotic cultures. *Anaerobe*, 32, 70-76.

284. Kesmen, Z., and Kacmaz, N. (2011). Determination of lactic microflora of kefir grains and kefir beverage by using culture-dependent and culture-independent methods. *Journal of Food Science*, 76(5), M276-M283.

285. Hamet, M. F., Londero, A., Medrano, M., Vercammen, E., Van Hoorde, K., Garrote, G. L., Huys, G., Vandamme, P., and Abraham, A. G. (2013). Application of culture-dependent and culture-independent methods for the identification of Lactobacillus kefiranofaciens in microbial consortia present in kefir grains. *Food Microbiology*, 36(2), 327-334.

286. Korsak, N., Taminiau, B., Leclercq, M., Nezer, C., Crevecoeur, S., Ferauche, C., Detry, E., Delcenserie, V., and Daube, G. (2015). Evaluation of the microbiota of kefir samples using metagenetic analysis targeting the 16S and 26S ribosomal DNA fragments. *Journal of Dairy Science*, 98(6), 3684-3689.

287. Zamberi, N. R., Mohamad, N. E., Yeap, S. K., Ky, H., Beh, B. K., Liew, W. C., Tan, S. W., Ho, W. Y., Boo, S. Y., and Chua, Y. H. (2016). 16S metagenomic microbial composition analysis of kefir grain using MEGAN and BaseSpace. *Food Biotechnology*, 30(3), 219-230.

288. Dobson, A., O'Sullivan, O., Cotter, P. D., Ross, P., and Hill, C. (2011). High-throughput sequence-based analysis of the bacterial composition of kefir and an associated kefir grain. *FEMS Microbiology Letters*, 320(1), 56-62.

289. Garofalo, C., Osimani, A., Milanović, V., Aquilanti, L., De Filippis, F., Stellato, G., Di Mauro, S., Turchetti, B., Buzzini, P., and Ercolini, D. (2015). Bacteria and yeast microbiota in milk kefir grains from different Italian regions. *Food Microbiology*, 49, 123-133.

290. Vardjan, T., Lorbeg, P. M., Rogelj, I., and Majhenič, A. Č. (2013). Characterization and stability of lactobacilli and yeast microbiota in kefir grains. *Journal of Dairy Science*, 96(5), 2729-2736.

291. Miguel, M. G. d. C. P., Cardoso, P. G., de Assis Lago, L., and Schwan, R. F. (2010). Diversity of bacteria present in milk kefir grains using culture-dependent and culture-independent methods. *Food Research International*, 43(5), 1523-1528.

292. Nalbantoglu, U., Cakar, A., Dogan, H., Abaci, N., Ustek, D., Sayood, K., and Can, H. (2014). Metagenomic analysis of the microbial community in kefir grains. *Food Microbiology*, 41, 42-51.

293. Garrote, G. L., Abraham, A. G., and De Antoni, G. L. (2001). Chemical and microbiological characterisation of kefir grains. *Journal of Dairy Research*, 68(4), 639-652.

294. Vieira, C. P., Rosario, A. I. L., Lelis, C. A., Rekowsky, B. S. S., Carvalho, A. P. A., Rosário, D. K. A., Elias, T. A., Costa, M. P., Foguel, D., and Conte-Junior, C. A. (2021). Bioactive compounds from kefir and their potential benefits on health: A systematic review and meta-analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 9081738.

295. Rosa, D. D., Dias, M. M., Grześkowiak, Ł. M., Reis, S. A., Conceição, L. L., and Maria do Carmo, G. P. (2017). Milk kefir: nutritional, microbiological and health benefits. *Nutrition Research Reviews*, 30(1), 82-96.

296. Xu, Y., Shu, G., Liu, Y., Ma, L., Li, Y., Chen, H., and Shan, C. (2023). Lactic Acid Bacteria and Yeasts from Milk Kefir Grains: Isolation, Characterization, Screening, and Identification. *Acta Universitatis Cibiniensis. Series E: Food Technology*, 27(1), 71-82.

297. Pessione, E. (2012). Lactic acid bacteria contribution to gut microbiota complexity: lights and shadows. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2, 86.

298. Erginkaya, Z., and Konuray-Altun, G. (2022). Potential biotherapeutic properties of lactic acid bacteria in foods. *Food Bioscience*, 46, 101544.

299. Mathur, H., Beresford, T. P., and Cotter, P. D. (2020). Health benefits of lactic acid bacteria (LAB) fermentates. *Nutrients*, 12(6), 1679.

300. Demirci-Çekiç, S., Özkan, G., Avan, A. N., Uzunboy, S., Çapanoğlu, E., and Apak, R. (2022). Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 209, 114477.

301. Liu, J.-R., Lin, Y.-Y., Chen, M.-J., Chen, L.-J., and Lin, C.-W. (2005). Antioxidative activities of kefir. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 18(4), 567-573.

302. Hamida, R. S., Shami, A., Ali, M. A., Almohawes, Z. N., Mohammed, A. E., and Bin-Meferij, M. M. (2021). Kefir: A protective dietary supplementation against viral infection. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133, 110974.

303. Rosa, D. D., Grześkowiak, Ł. M., Ferreira, C. L., Fonseca, A. C. M., Reis, S. A., Dias, M. M., Siqueira, N. P., Silva, L. L., Neves, C. A., and Oliveira, L. L. (2016). Kefir reduces insulin resistance and inflammatory cytokine expression in an animal model of metabolic syndrome. *Food & Function*, 7(8), 3390-3401.

304. Hadisaputro, S., Djokomoeljanto, R., and Soesatyo, M. (2012). The effects of oral plain kefir supplementation on proinflammatory cytokine properties of the hyperglycemia Wistar rats induced by streptozotocin. *Acta Medica Indonesiana*, 44(2), 100-104.

305. Chen, Z., Shi, J., Yang, X., Nan, B., Liu, Y., and Wang, Z. (2015). Chemical and physical characteristics and antioxidant activities of the exopolysaccharide produced by Tibetan kefir grains during milk fermentation. *International Dairy Journal*, 43, 15-21.

306. Kwon, O.-K., Ahn, K.-S., Lee, M.-Y., Kim, S.-Y., Park, B.-Y., Kim, M.-K., Lee, I.-Y., Oh, S.-R., and Lee, H.-K. (2008). Inhibitory effect of kefiran on ovalbumin-induced lung inflammation in a murine model of asthma. *Archives of Pharmacal Research*, 31, 1590-1596.

307. Kumar, M. R., Yeap, S. K., Mohamad, N. E., Abdullah, J. O., Masarudin, M. J., Khalid, M., Leow, A. T. C., and Alitheen, N. B. (2021). Metagenomic and phytochemical analyses of kefir water and its subchronic toxicity study in BALB/c mice. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1), 1-15.

308. Talib, N., Mohamad, N. E., Yeap, S. K., Hussin, Y., Aziz, M. N. M., Masarudin, M. J., Sharifuddin, S. A., Hui, Y. W., Ho, C. L., and Alitheen, N. B. (2019). Isolation and characterization of Lactobacillus spp. from kefir samples in Malaysia. *Molecules*, 24(14), 2606.

309. Seo, M., Park, E., Ko, S., Choi, E., and Kim, S. (2018). Therapeutic effects of kefir grain Lactobacillus-derived extracellular vesicles in mice with 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced inflammatory bowel disease. *Journal of Dairy Science*, 101(10), 8662-8671.

310. Kang, E. A., Choi, H.-I., Hong, S. W., Kang, S., Jegal, H.-Y., Choi, E. W., Park, B.-S., and Kim, J. S. (2020). Extracellular vesicles derived from kefir grain Lactobacillus ameliorate intestinal inflammation via regulation of proinflammatory pathway and tight junction integrity. *Biomedicines*, 8(11), 522.

311. Sharifi, M., Moridnia, A., Mortazavi, D., Salehi, M., Bagheri, M., and Sheikhi, A. (2017). Kefir: a powerful probiotics with anticancer properties. *Medical Oncology*, 34(11), 183.

312. Rafie, N., Hamedani, S. G., Ghiasvand, R., and Miraghajani, M. (2015). Kefir and cancer: A systematic review of literatures. *Archives of Iranian Medicine*, 18(12), 852-857.

313. Ahmed, Z., Wang, Y., Ahmad, A., Khan, S. T., Nisa, M., Ahmad, H., and Afreen, A. (2013). Kefir and health: a contemporary perspective. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53(5), 422-434.

314. Wu, J., Zhang, Y., Ye, L., and Wang, C. (2021). The anti-cancer effects and mechanisms of lactic acid bacteria exopolysaccharides in vitro: A review. *Carbohydrate Polymers*, 253, 117308.

315. Jeong, C. H., Cheng, W. N., Kwon, H. C., Kim, D.-H., Seo, K.-H., Choi, Y., and Han, S. G. (2021). Effects of kefir on doxorubicin-induced multidrug resistance in human colorectal cancer cells. *Journal of Functional Foods*, 78(1), 104371.

316. dos Reis, S. A., da Conceição, L. L., e Dias, M. M., Siqueira, N. P., Rosa, D. D., de Oliveira, L. L., da Matta, S. L. P., and Peluzio, M. d. C. G. (2019). Kefir reduces the incidence of pre-neoplastic lesions in an animal model for colorectal cancer. *Journal of Functional Foods*, 53, 1-6.

317. de LeBlanc, A. d. M., Matar, C., Farnworth, E., and Perdigon, G. (2006). Study of cytokines involved in the prevention of a murine experimental breast cancer by kefir. *Cytokine*, 34(1-2), 1-8.

318. Gao, J., Gu, F., Ruan, H., Chen, Q., He, J., and He, G. (2013). Induction of apoptosis of gastric cancer cells SGC7901 in vitro by a cell-free fraction of Tibetan kefir. *International Dairy Journal*, 30(1), 14-18.

319. Alsha'ar, I. A., Aloklah, B., Al-Deen, R. B., Aljamali, M., Alkadry, R., and Albiski, F. (2017). In Vitro Anticancer Properties of Kefir and Kefir Products Produced by a Novel Method in Syria. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, 6(5), 2319-2670.

320. Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V. S., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., Marco, A., Shekhawat, N. S., Montales, M. T., and Kuriakose, K. (2017). Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 6.

321. Maeda, H., Zhu, X., Omura, K., Suzuki, S., and Kitamura, S. (2004). Effects of an exopolysaccharide (kefiran) on lipids, blood pressure, blood glucose, and constipation. *Biofactors*, 22(1-4), 197-200.

322. Al-Salami, H., Butt, G., Fawcett, J. P., Tucker, I. G., Golocorbin-Kon, S., and Mikov, M. (2008). Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of gliclazide in diabetic rats. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmokinetics*, 33(2), 101.

323. Ostadrahimi, A., Taghizadeh, A., Mobasseri, M., Farrin, N., Payahoo, L., Gheshlaghi, Z. B., and Vahedjabbari, M. (2015). Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iranian Journal of Public Health*, 44(2), 228.

324. Salari, A., Ghodrat, S., Gheflati, A., Jarahi, L., Hashemi, M., and Afshari, A. (2021). Effect of kefir beverage consumption on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 44, 101443.

325. Yamane, T., Sakamoto, T., Nakagaki, T., and Nakano, Y. (2018). Lactic acid bacteria from kefir increase cytotoxicity of natural killer cells to tumor cells. *Foods*, 7(4), 48.

326. Yusuf, D., Nuraida, L., Dewanti-Hariyadi, R., and Hunaefi, D. (2020). In Vitro Characterization of Lactic Acid Bacteria from Indonesian Kefir Grains asProbiotics with Cholesterol-Lowering Effect. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 30(5), 726-732.

327. Kawase, M., Hashimoto, H., Hosoda, M., Morita, H., and Hosono, A. (2000). Effect of administration of fermented milk containing whey protein concentrate to rats and healthy men on serum lipids and blood pressure. *Journal of Dairy Science*, 83(2), 255-263.

328. Lee, D. K., Jang, S., Baek, E. H., Kim, M. J., Lee, K. S., Shin, H. S., Chung, M. J., Kim, J. E., Lee, K. O., and Ha, N. J. (2009). Lactic acid bacteria affect serum cholesterol levels, harmful fecal enzyme activity, and fecal water content. *Lipids in Health and Disease*, 8(1), 1-8.

329. Albano, C., Morandi, S., Silvetti, T., Casiraghi, M., Manini, F., and Brasca, M. (2018). Lactic acid bacteria with cholesterol-lowering properties for dairy applications: In vitro and in situ activity. *Journal of Dairy Science*, 101(12), 10807-10818.

330. Cao, K., Zhang, K., Ma, M., Ma, J., Tian, J., and Jin, Y. (2021). Lactobacillus mediates the expression of NPC1L1, CYP7A1, and ABCG5 genes to regulate cholesterol. *Food Science & Nutrition*, 9(12), 6882-6891.

331. Daliri, E. B.-M., Lee, B. H., Park, B.-J., Kim, S.-H., and Oh, D.-H. (2018). Antihypertensive peptides from whey proteins fermented by lactic acid bacteria. *Food science and biotechnology*, 27, 1781-1789.

332. Fujimura, Y., Shimura, M., Nagai, H., and Hamada-Sato, N. (2021). Evaluation of angiotensin-converting enzyme-inhibitory activity in abalone viscera fermented by Lactobacillus casei 001. *Journal of Functional Foods*, 82, 104474.

333. Fuglsang, A., Rattray, F. P., Nilsson, D., and Nyborg, N. C. (2003). Lactic acid bacteria: inhibition of angiotensin converting enzyme in vitro and in vivo. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 83(1), 27-34.

334. Lizárraga-Velázquez, C. E., Leyva-López, N., Hernández, C., Gutiérrez-Grijalva, E. P., Salazar-Leyva, J. A., Osuna-Ruíz, I., Martínez-Montaño, E., Arrizon, J., Guerrero, A., and Benitez-Hernández, A. (2020). Antioxidant molecules from plant waste: Extraction techniques and biological properties. *Processes*, 8(12), 1566.

335. Omboni, S., and Volpe, M. (2019). Angiotensin receptor blockers versus angiotensin converting enzyme inhibitors for the treatment of arterial hypertension and the role of olmesartan. *Advances in Therapy*, 36(2), 278-297.

336. Richards, L. B., Li, M., van Esch, B. C., Garssen, J., and Folkerts, G. (2016). The effects of short-chain fatty acids on the cardiovascular system. *PharmaNutrition*, 4(2), 68-111.

337. Annunziata, G., Arnone, A., Ciampaglia, R., Tenore, G. C., and Novellino, E. (2020). Fermentation of foods and beverages as a tool for increasing availability of bioactive compounds. Focus on short-chain fatty acids. *Foods*, 9(8), 999.

338. Hu, R., Zeng, F., Wu, L., Wan, X., Chen, Y., Zhang, J., and Liu, B. (2019). Fermented carrot juice attenuates type 2 diabetes by mediating gut microbiota in rats. *Food & Function*, 10(5), 2935-2946.

339. Olšovská, J., Vrzal, T., Štěrba, K., Slabý, M., Kubizniaková, P., and Čejka, P. (2019). The chemical profiling of fatty acids during the brewing process. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99(4), 1772-1779.

340. Xiong, R.-G., Zhou, D.-D., Wu, S.-X., Huang, S.-Y., Saimaiti, A., Yang, Z.-J., Shang, A., Zhao, C.-N., Gan, R.-Y., and Li, H.-B. (2022). Health benefits and side effects of short-chain fatty acids. *Foods*, 11(18), 2863.

341. Zhao, Y., Liu, J., Hao, W., Zhu, H., Liang, N., He, Z., Ma, K. Y., and Chen, Z.-Y. (2017). Structure-specific effects of short-chain fatty acids on plasma cholesterol concentration in male syrian hamsters. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(50), 10984-10992.

342. Shah, S., Fillier, T., Pham, T. H., Thomas, R., and Cheema, S. K. (2021). Intraperitoneal Administration of Short-Chain Fatty Acids Improves Lipid Metabolism of Long–Evans Rats in a Sex-Specific Manner. *Nutrients*, 13(3), 892.

343. Kaye, D. M., Shihata, W. A., Jama, H. A., Tsyganov, K., Ziemann, M., Kiriazis, H., Horlock, D., Vijay, A., Giam, B., and Vinh, A. (2020). Deficiency of prebiotic fiber and insufficient signaling through gut metabolite-sensing receptors leads to cardiovascular disease. *Circulation*, 141(17), 1393-1403.

344. Kim, D.-H., Chon, J.-W., Kim, H., and Seo, K.-H. (2015). Modulation of intestinal microbiota in mice by kefir administration. *Food Science and Biotechnology*, 24(4), 1397-1403.

345. Kim, D.-H., Jeong, D., Kang, I.-B., Lim, H.-W., Cho, Y., and Seo, K.-H. (2019). Modulation of the intestinal microbiota of dogs by kefir as a functional dairy product. *Journal of Dairy Science*, 102(5), 3903-3911.

346. Yılmaz, İ., Dolar, M. E., and Özpınar, H. (2019). Effect of administering kefir on the changes in fecal microbiota and symptoms of inflammatory bowel disease: A randomized controlled trial. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(3), 242-253.

347. Bellikci-Koyu, E., Sarer-Yurekli, B. P., Akyon, Y., Aydin-Kose, F., Karagozlu, C., Ozgen, A. G., Brinkmann, A., Nitsche, A., Ergunay, K., and Yilmaz, E. (2019). Effects of regular kefir consumption on gut microbiota in patients with metabolic syndrome: a parallel-group, randomized, controlled study. *Nutrients*, 11(9), 2089.

348. Claire C. Gordon, W. C. C., Alex F. Roche. (1988). Stature, Recumbent Length, and Weight. In T. G. Lohman, A. F. Roche, and R. Martorell (Eds.), *Anthropometric Standardization Reference Manual*. A Division of Human Kinetics Publishers, pp. 3-8.

349. 349. World Health Organization. (2000). *Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation*. Geneva, 894.

350. World Health Organization. (2011). *Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation*. Geneva.

351. Ashwell, M., and Hsieh, S. D. (2005). Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 56(5), 303-307.

352. 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.

353. Ware Jr, J. E., and Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*, 30(6), 473-483.

354. Koçyigit, H., Aydemir, Ö., Fişek, G., Ölmez, N., and Memiş, A. (1999). Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*, 12(2), 102-106.

355. Martin, K. A., Anderson, R. R., Chang, R. J., Ehrmann, D. A., Lobo, R. A., Murad, M. H., Pugeat, M. M., and Rosenfield, R. L. (2018). Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(4), 1233-1257.

356. Martin, K. A., Chang, R. J., Ehrmann, D. A., Ibanez, L., Lobo, R. A., Rosenfield, R. L., Shapiro, J., Montori, V. M., and Swiglo, B. A. (2008). Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(4), 1105-1120.

357. Rakıcıoğlu, N., Acar Tek, N., Ayaz, A. ve Pekcan, G. (2014). *Yemek ve besin fotoğraf kataloğu ölçü ve miktarlar* (Dördüncü Baskı). İstanbul: Ata Ofset, 1-131.

358. Merdol, T. (2014). *Toplu beslenme servisi yapılan kurumlar için standart yemek tarifeleri* (Beşinci Baskı). Ankara: Hatiboğlu Yayınları, 12-89.

359. Baysal, A., Kutluay Merdol,. T., Ciğerim, N., Sacır, H., ve Başoğlu, S. (2005). *Türk Mutfağından Örnekler* (Dördüncü Baskı). Ankara: Hatiboğlu Yayınevi, 1-352.

360. TC Sağlık Bakanlığı. (2020). *Toplu Beslenme Sistemleri (Toplu Tüketim Yerleri) için Ulusal Menü Planlama ve Uygulama Rehberi.* Ankara: Anıl Reklam Matbaa, 365-398.

361. Beslenme Bilgi Sistemleri Paket Programları (BeBis 8.2.). (2004). *Nutrition Data Base Software The German Food Code and Nutrient Data Base (BLS II.3, 1999) with additions from USDA-sr and other sources*. Turkey: İstanbul.

362. Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37(4), 277-285.

363. Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1103-1111.

364. Kosecik, M., Erel, O., Sevinc, E., and Selek, S. (2005). Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *International Journal of Cardiology*, 100(1), 61-64.

365. Harma, M., and Erel, O. (2003). Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Medical Weekly*, 133(4142), 563-566.

366. Bolyen, E., Rideout, J. R., Dillon, M. R., Bokulich, N. A., Abnet, C. C., Al-Ghalith, G. A., Alexander, H., Alm, E. J., Arumugam, M., and Asnicar, F. (2019). Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nature Biotechnology*, 37(8), 852-857.

367. Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Rosen, M. J., Han, A. W., Johnson, A. J. A., and Holmes, S. P. (2016). DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nature Methods*, 13(7), 581-583.

368. Werner, J. J., Koren, O., Hugenholtz, P., DeSantis, T. Z., Walters, W. A., Caporaso, J. G., Angenent, L. T., Knight, R., and Ley, R. E. (2012). Impact of training sets on classification of high-throughput bacterial 16s rRNA gene surveys. *The ISME Journal*, 6(1), 94-103.

369. Schloss, P. D. (2021). Amplicon sequence variants artificially split bacterial genomes into separate clusters. *MSphere*, 6(4), e0019121.

370. Team, R. (2013). R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing.

371. McMurdie, P. J., and Holmes, S. (2013). phyloseq: an R package for reproducible interactive analysis and graphics of microbiome census data. *PLoS One*, 8(4), e61217.

372. Kruskal, W. H., and Wallis, W. A. (1952). Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American statistical Association*, 47(260), 583-621.

373. Lozupone, C., and Knight, R. (2005). UniFrac: a new phylogenetic method for comparing microbial communities. *Applied and Environmental Microbiology*, 71(12), 8228-8235.

374. Lozupone, C. A., Hamady, M., Kelley, S. T., and Knight, R. (2007). Quantitative and qualitative β diversity measures lead to different insights into factors that structure microbial communities. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(5), 1576-1585.

375. Segata, N., Izard, J., Waldron, L., Gevers, D., Miropolsky, L., Garrett, W. S., and Huttenhower, C. (2011). Metagenomic biomarker discovery and explanation. *Genome Biology*, 12(6), R60.

376. Cooper, H. E., Spellacy, W., Prem, K., and Cohen, W. (1968). Hereditary factors in the Stein-Leventhal syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 100(3), 371-387.

377. Vink, J., Sadrzadeh, S., Lambalk, C., and Boomsma, D. (2006). Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(6), 2100-2104.

378. Kahsar-Miller, M. D., Nixon, C., Boots, L. R., Go, R. C., and Azziz, R. (2001). Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertility and sterility*, 75(1), 53-58.

379. Mykhalchenko, K., Lizneva, D., Trofimova, T., Walker, W., Suturina, L., Diamond, M. P., and Azziz, R. (2017). Genetics of polycystic ovary syndrome. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 17(7), 723-733.

380. Jain, T., Negris, O., Brown, D., Galic, I., Salimgaraev, R., and Zhaunova, L. (2021). Characterization of polycystic ovary syndrome among Flo app users around the world. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 19(1), 1-11.

381. Zubair, O. A. (2018). Personal experience of dietary habits and its manipulation effects appeared on polycystic ovary syndrome patients. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(4), 759-764.

382. Kaundal, A., Renjhen, P., and Kumari, R. (2022). Awareness of lifestyle modifications in the management of PCOS: a population-based descriptive cross-sectional study. In Research Square.

383. Kim, T., Yun, J.-W., Son, M., Kim, C.-B., and Choe, S.-A. (2023). Age at menarche of adolescent girls and the neighbourhood socioeconomic status of their school area. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 28(1), 65-71.

384. Biro, F. M., Pajak, A., Wolff, M. S., Pinney, S. M., Windham, G. C., Galvez, M. P., Greenspan, L. C., Kushi, L. H., and Teitelbaum, S. L. (2018). Age of menarche in a longitudinal US cohort. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 31(4), 339-345.

385. Rigon, F., Bianchin, L., Bernasconi, S., Bona, G., Bozzola, M., Buzi, F., Cicognani, A., De Sanctis, C., De Sanctis, V., and Radetti, G. (2010). Update on age at menarche in Italy: toward the leveling off of the secular trend. *Journal of Adolescent Health*, 46(3), 238-244.

386. Stice, E., Presnell, K., and Bearman, S. K. (2001). Relation of early menarche to depression, eating disorders, substance abuse, and comorbid psychopathology among adolescent girls. *Developmental Psychology*, 37(5), 608.

387. Mishra, G. D., Pandeya, N., Dobson, A. J., Chung, H.-F., Anderson, D., Kuh, D., Sandin, S., Giles, G. G., Bruinsma, F., and Hayashi, K. (2017). Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Human Reproduction*, 32(3), 679-686.

388. Wahab, A., Wilopo, S. A., Hakimi, M., and Ismail, D. (2018). Declining age at menarche in Indonesia: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 32(6), 20180021.

389. Talma, H., Schönbeck, Y., van Dommelen, P., Bakker, B., van Buuren, S., and HiraSing, R. A. (2013). Trends in menarcheal age between 1955 and 2009 in the Netherlands. *PLoS One*, 8(4), e60056.

390. Glueck, C. J., Morrison, J. A., Wang, P., and Woo, J. G. (2013). Early and late menarche are associated with oligomenorrhea and predict metabolic syndrome 26 years later. *Metabolism*, 62(11), 1597-1606.

391. Ibitoye, M., Choi, C., Tai, H., Lee, G., and Sommer, M. (2017). Early menarche: A systematic review of its effect on sexual and reproductive health in low-and middle-income countries. *PLoS One*, 12(6), e0178884.

392. Sadrzadeh, S., Klip, W., Broekmans, F., Schats, R., Willemsen, W., Burger, C., Van Leeuwen, F., and Lambalk, C. (2003). Birth weight and age at menarche in patients with polycystic ovary syndrome or diminished ovarian reserve, in a retrospective cohort. *Human reproduction*, 18(10), 2225-2230.

393. Carroll, J., Saxena, R., and Welt, C. K. (2012). Environmental and genetic factors influence age at menarche in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 25(5-6), 459-466.

394. Pendergast, F. J., Livingstone, K. M., Worsley, A., and McNaughton, S. A. (2016). Correlates of meal skipping in young adults: a systematic review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 13(1), 125.

395. Monzani, A., Ricotti, R., Caputo, M., Solito, A., Archero, F., Bellone, S., and Prodam, F. (2019). A systematic review of the association of skipping breakfast with weight and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. What should we better investigate in the future? *Nutrients*, 11(2), 387.

396. Takagi, H., Hari, Y., Nakashima, K., Kuno, T., Ando, T., and Group, A. (2019). Meta-analysis of relation of skipping breakfast with heart disease. *The American Journal of Cardiology*, 124(6), 978-986.

397. Schlundt, D. G., Hill, J. O., Sbrocco, T., Pope-Cordle, J., and Sharp, T. (1992). The role of breakfast in the treatment of obesity: a randomized clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 55(3), 645-651.

398. Hasan, M., Sultana, S., Sohan, M., Parvin, S., Rahman, M. A., Hossain, M. J., Rahman, M. S., and Islam, M. R. (2022). Prevalence and associated risk factors for mental health problems among patients with polycystic ovary syndrome in Bangladesh: A nationwide cross—Sectional study. *PLoS One*, 17(6), e0270102.

399. Hajivandi, L., Noroozi, M., Mostafavi, F., and Ekramzadeh, M. (2020). Food habits in overweight and obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome (PCOS): a qualitative study in Iran. *BMC Pediatrics*, 20(1), 1-7.

400. Amrein, M. A., Scholz, U., and Inauen, J. (2021). Compensatory health beliefs and unhealthy snack consumption in daily life. *Appetite*, 157, 104996.

401. Martínez-González, M. Á., de la Fuente-Arrillaga, C., López-del-Burgo, C., Vázquez-Ruiz, Z., Benito, S., and Ruiz-Canela, M. (2011). Low consumption of fruit and vegetables and risk of chronic disease: a review of the epidemiological evidence and temporal trends among Spanish graduates. *Public Health Nutrition*, 14(12A), 2309-2315.

402. Arya, G., and Mishra, S. (2013). Effect of junk food & beverages on Adolescent's health. *IOSR Journal of Nursing and Health Science*, 1(6), 26-32.

403. 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.

404. Onyenweaku, E. O., Oko, G. E., and A Fila, W. (2019). Snack consumption pattern of adults in the university of calabar & its health implications. *European Journal of Nutrition & Food Safety*, 10(1), 43-49.

405. Çıtar Dazıroğlu, M. E., and Acar Tek, N. (2023). Water Consumption: Effect on Energy Expenditure and Body Weight Management. *Current Obesity Reports*, 12(2), 99-107.

406. Sawka, M. (2005). Water. In Institute of Medicine, *Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate.* Washington, DC: The National Academies Press, 73-185.

407. Benelam, B., and Wyness, L. (2010). Hydration and health: a review. *Nutrition Bulletin*, 35(1), 3-25.

408. Geng, J., Ni, Q., Sun, W., Li, L., and Feng, X. (2022). The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 147, 112678.

409. Barber, T. M., and Franks, S. (2021). Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 95(4), 531-541.

410. Lim, S., Norman, R. J., Davies, M., and Moran, L. (2013). The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 14(2), 95-109.

411. Choi, J.-W., Kang, H. W., Lim, W.-C., Kim, M.-K., Lee, I.-Y., and Cho, H.-Y. (2017). Kefir prevented excess fat accumulation in diet-induced obese mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 81(5), 958-965.

412. da Silva Ghizi, A. C., de Almeida Silva, M., de Andrade Moraes, F. S., da Silva, C. L., Endringer, D. C., Scherer, R., Lenz, D., de Lima, E. M., Brasil, G. A., and Maia, J. F. (2021). Kefir improves blood parameters and reduces cardiovascular risks in patients with metabolic syndrome. *PharmaNutrition*, 16, 100266.

413. Miles, L. (2007). Physical activity and health. *Nutrition Bulletin*, 32(4), 314-363.

414. Blair, S. N. (2009). Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. *British Journal of Sports Medicine*, 43(1), 1-2.

415. Guthold, R., Ono, T., Strong, K. L., Chatterji, S., and Morabia, A. (2008). Worldwide variability in physical inactivity: a 51-country survey. *American Journal of Preventive Medicine*, 34(6), 486-494.

416. Dumith, S. C., Hallal, P. C., Reis, R. S., and Kohl III, H. W. (2011). Worldwide prevalence of physical inactivity and its association with human development index in 76 countries. *Preventive Medicine*, 53(1-2), 24-28.

417. TC Sağlık Bakanlığı. (2014). *Türkiye fiziksel aktivite rehberi*. Ankara.

418. Tay, C. T., Moran, L. J., Harrison, C. L., Brown, W. J., and Joham, A. E. (2020). Physical activity and sedentary behaviour in women with and without polycystic ovary syndrome: An Australian population-based cross-sectional study. *Clinical Endocrinology*, 93(2), 154-162.

419. Eleftheriadou, M., Michala, L., Stefanidis, K., Iliadis, I., Lykeridou, A., and Antsaklis, A. (2012). Exercise and sedentary habits among adolescents with PCOS. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 25(3), 172-174.

420. Mizgier, M., Jarząbek-Bielecka, G., Formanowicz, D., Jodłowska-Siewert, E., Mruczyk, K., Cisek-Woźniak, A., Kędzia, W., and Opydo-Szymaczek, J. (2021). Dietary and Physical Activity Habits in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)-HAstudy. *Journal of Clinical Medicine*, 10(16), 3469.

421. Azziz, R. (2008). Polycystic ovary syndrome is a family affair. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(5), 1579-1581.

422. Lamb, J. D., Johnstone, E. B., Rousseau, J.-A., Jones, C. L., Pasch, L. A., Cedars, M. I., and Huddleston, H. G. (2011). Physical activity in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, predictors, and positive health associations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 204(4), 352.e1-6.

423. Gaetano, A. (2016). Relationship between physical inactivity and effects on individual health status. *Journal of Physical Education and Sport*, 16(2), 1069-1074.

424. Trent, M. E., Rich, M., Austin, S. B., and Gordon, C. M. (2002). Quality of life in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 156(6), 556-560.

425. Moreira, S. d. N. T., Sa, J. C. F. d., Costa, E. C., and Azevedo, G. D. d. (2013). Quality of life and psychosocial aspects of polycystic ovary syndrome: a quali-quantitative approach. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 35(11), 503-510.

426. Podfigurna-Stopa, A., Luisi, S., Regini, C., Katulski, K., Centini, G., Meczekalski, B., and Petraglia, F. (2015). Mood disorders and quality of life in polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 31(6), 431-434.

427. Sidra, S., Tariq, M. H., Farrukh, M. J., and Mohsin, M. (2019). Evaluation of clinical manifestations, health risks, and quality of life among women with polycystic ovary syndrome. *PLoS One*, 14(10), e0223329.

428. Hahn, S., Janssen, O. E., Tan, S., Pleger, K., Mann, K., Schedlowski, M., Kimmig, R., Benson, S., Balamitsa, E., and Elsenbruch, S. (2005). Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 153(6), 853-860.

429. Chachamovich, J. R., Chachamovich, E., Ezer, H., Fleck, M. P., Knauth, D., and Passos, E. P. (2010). Investigating quality of life and health-related quality of life in infertility: a systematic review. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 31(2), 101-110.

430. Shahid, R., Awan, K. A., Iqbal, M. J., Munir, H., and Saeed, I. (2022). Diet and lifestyle modifications for effective management of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Journal of Food Biochemistry*, 46(7), e14117.

431. Galilea-Zabalza, I., Buil-Cosiales, P., Salas-Salvadó, J., Toledo, E., Ortega-Azorín, C., Díez-Espino, J., Vázquez-Ruiz, Z., Zomeño, M. D., Vioque, J., and Martínez, J. A. (2018). Mediterranean diet and quality of life: Baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-PLUS trial. *PLoS One*, 13(6), e0198974.

432. Rondanelli, M., Opizzi, A., Antoniello, N., Boschi, F., Iadarola, P., Pasini, E., Aquilani, R., and Dioguardi, F. S. (2011). Effect of essential amino acid supplementation on quality of life, amino acid profile and strength in institutionalized elderly patients. *Clinical Nutrition*, 30(5), 571-577.

433. Manoy, P., Yuktanandana, P., Tanavalee, A., Anomasiri, W., Ngarmukos, S., Tanpowpong, T., and Honsawek, S. (2017). Vitamin D supplementation improves quality of life and physical performance in osteoarthritis patients. *Nutrients*, 9(8), 799.

434. Özcan, H., Oskay, Ü., and Bodur, A. F. (2019). Effects of kefir on quality of life and sleep disturbances in postmenopausal women. *Holistic Nursing Practice*, 33(4), 207-213.

435. Can, G., Topuz, E., Derin, D., Durna, Z., and Aydiner, A. (2009). Effect of kefir on the quality of life of patients being treated for colorectal cancer. *Oncology Nursing Forum*, 36(6), E335-342.

436. Himelein, M. J., and Thatcher, S. S. (2006). Polycystic ovary syndrome and mental health: a review. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 61(11), 723-732.

437. Yin, X., Ji, Y., Chan, C. L. W., and Chan, C. H. Y. (2021). The mental health of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Women's Mental Health*, 24(1), 11-27.

438. Aslam, H., Green, J., Jacka, F. N., Collier, F., Berk, M., Pasco, J., and Dawson, S. L. (2020). Fermented foods, the gut and mental health: a mechanistic overview with implications for depression and anxiety. *Nutritional Neuroscience*, 23(9), 659-671.

439. Noori, N., Bangash, M. Y., Motaghinejad, M., Hosseini, P., and Noudoost, B. (2014). Kefir protective effects against nicotine cessation-induced anxiety and cognition impairments in rats. *Advanced Biomedical Research*, 3, 251.

440. Brady, C., Mousa, S. S., and Mousa, S. A. (2009). Polycystic ovary syndrome and its impact on women's quality of life: More than just an endocrine disorder. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 1, 9-15.

441. Eleftheriadou, M., Stefanidis, K., Lykeridou, K., Iliadis, I., and Michala, L. (2015). Dietary habits in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 31(4), 269-271.

442. Zhang, J., Liu, Y., Liu, X., Xu, L., Zhou, L., Tang, L., Zhuang, J., Guo, W., and Hu, R. (2015). High intake of energy and fat in Southwest Chinese women with PCOS: a population-based case-control study. *PLoS One*, 10(5), e0127094.

443. da Cunha, N. B., Ribeiro, C. T., Silva, C. M., de Sá Rosa, A. C. J., and De-Souza, D. A. (2019). Dietary intake, body composition and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Nutrition*, 38(5), 2342-2348.

444. 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.

445. Shishehgar, F., Tehrani, F. R., Mirmiran, P., Hajian, S., Baghestani, A. R., and Moslehi, N. (2016). Comparison of dietary intake between polycystic ovary syndrome women and controls. *Global Journal of Health Science*, 8(9), 54801.

446. 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.

447. Cetik, S., Acikgoz, A., and Yildiz, B. O. (2022). Investigation of taste function and eating behavior in women with polycystic ovary syndrome. *Appetite*, 168, 105776.

448. Szczuko, M., Skowronek, M., Zapalowska-Chwyc, M., and Starczewski, A. (2016). Quantitative assessment of nutrition in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 67(4), 419-426.

449. Huijgen, N. A., Laven, J. S., Labee, C. T., Louwers, Y. V., Willemsen, S. P., and Steegers-Theunissen, R. P. (2015). Are dieting and dietary inadequacy a second hit in the association with polycystic ovary syndrome severity? *PLoS One*, 10(11), e0142772.

450. Bode, D., Seehusen, D. A., and Baird, D. (2012). Hirsutism in women. *American Family Physician*, 85(4), 373-380.

451. Ekici, Ö., Aslan, E., Aladağ, T., Güzel, H., Korkmaz, Ö. A., Bostancı, A., Sadi, G., and Pektaş, M. B. (2022). Masseter muscle and gingival tissue inflammatory response following treatment with high-fructose corn syrup in rats: Anti-inflammatory and antioxidant effects of kefir. *Journal of Food Biochemistry*, 46(3), e13732.

452. Spritzer, P. M., Ramos, R. B., Marchesan, L. B., de Oliveira, M., and Carmina, E. (2021). Metabolic profile of women with PCOS in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 13(1), 1-16.

453. Diamanti-Kandarakis, E., and Dunaif, A. (2012). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine Reviews*, 33(6), 981-1030.

454. Heshmati, J., Sepidarkish, M., Morvaridzadeh, M., Farsi, F., Tripathi, N., Razavi, M., and Rezaeinejad, M. (2021). The effect of cinnamon supplementation on glycemic control in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Food Biochemistry*, 45(1), e13543.

455. Wang, Z., Groen, H., Cantineau, A. E., van Elten, T. M., Karsten, M. D., van Oers, A. M., Mol, B. W., Roseboom, T. J., and Hoek, A. (2021). Dietary intake, eating behavior, physical activity, and quality of life in infertile women with PCOS and obesity compared with non-PCOS obese controls. *Nutrients*, 13(10), 3526.

456. El-Bashiti, T. A., Zabut, B. M., and Safia, F. F. A. (2019). Effect of probiotic fermented milk (Kefir) on some blood biochemical parameters among newly diagnosed type 2 diabetic adult males in Gaza governorate. *Current Research in Nutrition and Food Science Journal*, 7(2), 568-575.

457. Bourrie, B. C., Cotter, P. D., and Willing, B. P. (2018). Traditional kefir reduces weight gain and improves plasma and liver lipid profiles more successfully than a commercial equivalent in a mouse model of obesity. *Journal of Functional Foods*, 46, 29-37.

458. Angelis-Pereira, M. C. d., Barcelos, M. d. F. P., Sousa, M. S. B., and Pereira, J. d. A. R. (2013). Effects of the kefir and banana pulp and skin flours on hypercholesterolemic rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 28(7), 481-486.

459. Bourrie, B. C., Richard, C., and Willing, B. P. (2020). Kefir in the prevention and treatment of obesity and metabolic disorders. *Current Nutrition Reports*, 9(3), 184-192.

460. Zheng, Y., Lu, Y., Wang, J., Yang, L., Pan, C., and Huang, Y. (2013). Probiotic properties of Lactobacillus strains isolated from Tibetan kefir grains. *PLoS One*, 8(7), e69868.

461. Huang, Y., Wu, F., Wang, X., Sui, Y., Yang, L., and Wang, J. (2013). Characterization of Lactobacillus plantarum Lp27 isolated from Tibetan kefir grains: A potential probiotic bacterium with cholesterol-lowering effects. *Journal of Dairy Science*, 96(5), 2816-2825.

462. Huang, Y., Wang, X., Wang, J., Wu, F., Sui, Y., Yang, L., and Wang, Z. (2013). Lactobacillus plantarum strains as potential probiotic cultures with cholesterol-lowering activity. *Journal of Dairy Science*, 96(5), 2746-2753.

463. Wang, Y., Xu, N., Xi, A., Ahmed, Z., Zhang, B., and Bai, X. (2009). Effects of Lactobacillus plantarum MA2 isolated from Tibet kefir on lipid metabolism and intestinal microflora of rats fed on high-cholesterol diet. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 84(2), 341-347.

464. Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., Rajkovic, J., Tsouh Fokou, P. V., Azzini, E., and Peluso, I. (2020). Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Frontiers in Physiology*, 11, 694.

465. Ozcan, A., Kaya, N., Atakisi, O., Karapehlivan, M., Atakisi, E., and Cenesiz, S. (2009). Effect of kefir on the oxidative stress due to lead in rats. *Journal of Applied Animal Research*, 35(1), 91-93.

466. Erdogan, F. S., Ozarslan, S., Guzel-Seydim, Z. B., and Taş, T. K. (2019). The effect of kefir produced from natural kefir grains on the intestinal microbial populations and antioxidant capacities of Balb/c mice. *Food Research International*, 115, 408-413.

467. Du, G., Chang, S., Guo, Q., Yan, X., Chen, H., Shi, K., Yuan, Y., and Yue, T. (2022). Protective effects of Tibetan kefir in mice with ochratoxin A-induced cecal injury. *Food Research International*, 158, 111551.

468. Albuquerque Pereira, M. d. F., Morais de Ávila, L. G., Ávila Alpino, G. d. C., dos Santos Cruz, B. C., Almeida, L. F., Macedo Simões, J., Ladeira Bernardes, A., Xisto Campos, I., de Oliveira Barros Ribon, A., and de Oliveira Mendes, T. A. (2023). Milk kefir alters fecal microbiota impacting gut and brain health in mice. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 107, 5161-5178.

469. Sproston, N. R., and Ashworth, J. J. (2018). Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in Immunology*, 9, 754.

470. Chen, H.-L., Hung, K.-F., Yen, C.-C., Laio, C.-H., Wang, J.-L., Lan, Y.-W., Chong, K.-Y., Fan, H.-C., and Chen, C.-M. (2019). Kefir peptides alleviate particulate matter< 4 μm (PM4. 0)-induced pulmonary inflammation by inhibiting the NF-κB pathway using luciferase transgenic mice. *Scientific Reports*, 9(1), 1-13.

471. Chen, Y.-H., Chen, H.-L., Fan, H.-C., Tung, Y.-T., Kuo, C.-W., Tu, M.-Y., and Chen, C.-M. (2020). Anti-inflammatory, antioxidant, and antifibrotic effects of kefir peptides on salt-induced renal vascular damage and dysfunction in aged stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Antioxidants*, 9(9), 790.

472. Tung, M.-C., Lan, Y.-W., Li, H.-H., Chen, H.-L., Chen, S.-Y., Chen, Y.-H., Lin, C.-C., Tu, M.-Y., and Chen, C.-M. (2020). Kefir peptides alleviate high-fat diet-induced atherosclerosis by attenuating macrophage accumulation and oxidative stress in ApoE knockout mice. *Scientific Reports*, 10(1), 8802.

473. Aires, R., Amorim, F. G., Côco, L. Z., da Conceição, A. P., Zanardo, T. É. C., Taufner, G. H., Nogueira, B. V., Vasquez, E. C., Pereira, T. M. C., and Campagnaro, B. P. (2022). Use of kefir peptide (Kef-1) as an emerging approach for the treatment of oxidative stress and inflammation in 2K1C mice. *Food & Function*, 13(4), 1965-1974.

474. Dailin, D. J., Elsayed, E. A., Malek, R. A., Hanapi, S. Z., Selvamani, S., Ramli, S., Sukmawati, D., Sayyed, R., and El Enshasy, H. A. (2020). Efficient kefiran production by Lactobacillus kefiranofaciens ATCC 43761 in submerged cultivation: Influence of osmotic stress and nonionic surfactants, and potential bioactivities. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(12), 8513-8523.

475. Meulmeester, F. L., Luo, J., Martens, L. G., Mills, K., van Heemst, D., and Noordam, R. (2022). Antioxidant Supplementation in Oxidative Stress-Related Diseases: What Have We Learned from Studies on Alpha-Tocopherol? *Antioxidants*, 11(12), 2322.

476. Kim, S., Lee, J. Y., Jeong, Y., and Kang, C.-H. (2022). Antioxidant activity and probiotic properties of lactic acid bacteria. *Fermentation*, 8(1), 29.

477. Yoon, J.-W., Ahn, S.-I., Jhoo, J.-W., and Kim, G.-Y. (2019). Antioxidant activity of yogurt fermented at low temperature and its anti-inflammatory effect on DSS-induced colitis in mice. *Food Science of Animal Resources*, 39(1), 162.

478. Nisa, K., Rosyida, V., Nurhayati, S., Indrianingsih, A., Darsih, C., and Apriyana, W. (2019). Total phenolic contents and antioxidant activity of rice bran fermented with lactic acid bacteria. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 251(1), 012020.

479. Uskova, M., and Kravchenko, L. (2009). Antioxidant properties of lactic acid bacteria--probiotic and yogurt strains. *Voprosy Pitaniia*, 78(2), 18-23.

480. Rahman, T., Hosen, I., Islam, M., and Shekhar, H. U. (2012). Oxidative stress and human health. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 3(07), 997-1019.

481. Ghosh, S., Whitley, C. S., Haribabu, B., and Jala, V. R. (2021). Regulation of intestinal barrier function by microbial metabolites. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 11(5), 1463-1482.

482. Tajik, N., Frech, M., Schulz, O., Schälter, F., Lucas, S., Azizov, V., Dürholz, K., Steffen, F., Omata, Y., Rings, A., Bertog, M., Rizzo, A., Iljazovic, A., Basic, M., Kleyer, A., Culemann, S., Krönke, G., Luo, Y., Überla, K., Gaipl, U. S., Frey, B., Strowing, T., Sarter, K., Bischoff, S. C., Wirtz, S., Cañete, J. D., Ciccia, F., Schett, G., and Zaiss, M. M. (2020). Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nature Communications*, 11(1), 1995.

483. Serek, P., and Oleksy-Wawrzyniak, M. (2021). The effect of bacterial infections, probiotics and zonulin on intestinal barrier integrity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11359.

484. Sturgeon, C., and Fasano, A. (2016). Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*, 4(4), e1251384.

485. Tripathi, A., Lammers, K. M., Goldblum, S., Shea-Donohue, T., Netzel-Arnett, S., Buzza, M. S., Antalis, T. M., Vogel, S. N., Zhao, A., and Yang, S. (2009). Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(39), 16799-16804.

486. Fasano, A. (2012). Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10(10), 1096-1100.

487. Avcıoğlu, U., and Eruzun, H. (2023). Serum Zonulin Levels as an Early Biomarker in Predicting the Severity and Complications of Acute Pancreatitis. *The Eurasian Journal of Medicine*, 55(1), 78.

488. Schoultz, I., and Keita, Å. V. (2020). The intestinal barrier and current techniques for the assessment of gut permeability. *Cells*, 9(8), 1909.

489. Esnafoglu, E., Cırrık, S., Ayyıldız, S. N., Erdil, A., Ertürk, E. Y., Daglı, A., and Noyan, T. (2017). Increased serum zonulin levels as an intestinal permeability marker in autistic subjects. *The Journal of Pediatrics*, 188, 240-244.

490. Ganda Mall, J.-P., Östlund-Lagerström, L., Lindqvist, C. M., Algilani, S., Rasoal, D., Repsilber, D., Brummer, R. J., Keita, Å. V., and Schoultz, I. (2018). Are self-reported gastrointestinal symptoms among older adults associated with increased intestinal permeability and psychological distress? *BMC Geriatrics*, 18(1), 1-9.

491. Sapone, A., De Magistris, L., Pietzak, M., Clemente, M. G., Tripathi, A., Cucca, F., Lampis, R., Kryszak, D., Cartenì, M., and Generoso, M. (2006). Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes*, 55(5), 1443-1449.

492. Zhang, D., Zhang, L., Yue, F., Zheng, Y., and Russell, R. (2015). Serum zonulin is elevated in women with polycystic ovary syndrome and correlates with insulin resistance and severity of anovulation. *European Journal of Endocrinology*, 172(1), 29-36.

493. Pražnikar, Z. J., Kenig, S., Vardjan, T., Bizjak, M. Č., and Petelin, A. (2020). Effects of kefir or milk supplementation on zonulin in overweight subjects. *Journal of Dairy Science*, 103(5), 3961-3970.

494. Silva, Y. P., Bernardi, A., and Frozza, R. L. (2020). The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 25.

495. Chang, Y., Jeong, C., Cheng, W., Choi, Y., Shin, D., Lee, S., and Han, S. (2021). Quality characteristics of yogurts fermented with short-chain fatty acid-producing probiotics and their effects on mucin production and probiotic adhesion onto human colon epithelial cells. *Journal of Dairy Science*, 104(7), 7415-7425.

496. Feng, Y., Wang, Y., Wang, P., Huang, Y., and Wang, F. (2018). Short-chain fatty acids manifest stimulative and protective effects on intestinal barrier function through the inhibition of NLRP3 inflammasome and autophagy. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 49(1), 190-205.

497. Tong, L., Zhang, S., Liu, Q., Huang, C., Hao, H., Tan, M. S., Yu, X., Lou, C. K. L., Huang, R., and Zhang, Z. (2023). Milk-derived extracellular vesicles protect intestinal barrier integrity in the gut-liver axis. *Science Advances*, 9(15), eade5041.

498. Tremellen, K., and Pearce, K. (2012). Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA)–a novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome. *Medical Hypotheses*, 79(1), 104-112.

499. Lindheim, L., Bashir, M., Münzker, J., Trummer, C., Zachhuber, V., Leber, B., Horvath, A., Pieber, T. R., Gorkiewicz, G., and Stadlbauer, V. (2017). Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a pilot study. *PLoS One*, 12(1), e0168390.

500. Zeng, B., Lai, Z., Sun, L., Zhang, Z., Yang, J., Li, Z., Lin, J., and Zhang, Z. (2019). Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS): a pilot study. *Research in Microbiology*, 170(1), 43-52.

501. Wernroth, M.-L., Peura, S., Hedman, A. M., Hetty, S., Vicenzi, S., Kennedy, B., Fall, K., Svennblad, B., Andolf, E., and Pershagen, G. (2022). Development of gut microbiota during the first 2 years of life. *Scientific Reports*, 12(1), 9080.

502. Butel, M.-J., Waligora-Dupriet, A.-J., and Wydau-Dematteis, S. (2018). The developing gut microbiota and its consequences for health. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 9(6), 590-597.

503. Akbaba, T. H., and Balcı-Peynircioğlu, B. (2018). Potential impacts of gut microbiota on immune system related diseases: Current studies and future challenges. *Acta Medica*, 49(2), 31-37.

504. Avelar Rodriguez, D., Peña Vélez, R., Toro Monjaraz, E. M., Ramirez Mayans, J., and Ryan, P. M. (2019). The gut microbiota: a clinically impactful factor in patient health and disease. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 1(3), 188-199.

505. Kabakci, R., Çufaoğlu, G., and Şen, G. (2022). Effect of kefir consumption on intestinal microbiota and some blood parameters inAngora cats. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 46(3), 376-384.

506. Hsu, Y.-J., Huang, W.-C., Lin, J.-S., Chen, Y.-M., Ho, S.-T., Huang, C.-C., and Tung, Y.-T. (2018). Kefir supplementation modifies gut microbiota composition, reduces physical fatigue, and improves exercise performance in mice. *Nutrients*, 10(7), 862.

507. Vacca, M., Celano, G., Calabrese, F. M., Portincasa, P., Gobbetti, M., and De Angelis, M. (2020). The controversial role of human gut lachnospiraceae. *Microorganisms*, 8(4), 573.

508. Liu, X., Mao, B., Gu, J., Wu, J., Cui, S., Wang, G., Zhao, J., Zhang, H., and Chen, W. (2021). Blautia—a new functional genus with potential probiotic properties? *Gut Microbes*, 13(1), 1-21.

509. Benítez-Páez, A., Gómez del Pugar, E. M., López-Almela, I., Moya-Pérez, Á., Codoñer-Franch, P., and Sanz, Y. (2020). Depletion of Blautia species in the microbiota of obese children relates to intestinal inflammation and metabolic phenotype worsening. *Msystems*, 5(2), e00857-00819.

510. Kersters, K., De Vos, P., Gillis, M., Swings, J., Vandamme, P., and Stackebrandt, E. (2006). Introduction to the Proteobacteria. In M. Dworkin, S. Falkow, E. Rosenberg, K.- H. Schleifer, and E. Stackebrandt (Eds.), *The Prokaryotes*. Springer, 3-37.

511. Rizzatti, G., Lopetuso, L., Gibiino, G., Binda, C., and Gasbarrini, A. (2017). Proteobacteria: a common factor in human diseases. *BioMed Research International*, 2017, 9351507.

512. Shin, N.-R., Whon, T. W., and Bae, J.-W. (2015). Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends in Biotechnology*, 33(9), 496-503.

513. Matsuoka, K., and Kanai, T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. in *Seminars in Immunopathology*. 37(1), 47-55.

514. Chen, T., Ding, R., Chen, X., Lu, Y., Shi, J., Lü, Y., Tang, B., Zhang, W., Ye, C., and Yuan, M. (2021). Firmicutes and Blautia in gut microbiota lessened in chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma patients: a pilot study. *Bioengineered*, 12(1), 8233-8246.

515. Stojanov, S., Berlec, A., and Štrukelj, B. (2020). The influence of probiotics on the firmicutes/bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. *Microorganisms*, 8(11), 1715.

516. Magne, F., Gotteland, M., Gauthier, L., Zazueta, A., Pesoa, S., Navarrete, P., and Balamurugan, R. (2020). The firmicutes/bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients*, 12(5), 1474.

517. Hidalgo-Cantabrana, C., Delgado, S., Ruiz, L., Ruas-Madiedo, P., Sánchez, B., and Margolles, A. (2018). Bifidobacteria and their health-promoting effects. *Microbiology Spectrum*, 5(3), 73-98.

518. Ayivi, R. D., Gyawali, R., Krastanov, A., Aljaloud, S. O., Worku, M., Tahergorabi, R., Silva, R. C. d., and Ibrahim, S. A. (2020). Lactic acid bacteria: Food safety and human health applications. *Dairy*, 1(3), 202-232.

519. Park, S., Saravanakumar, K., Sathiyaseelan, A., Park, S., Hu, X., and Wang, M.-H. (2022). Cellular antioxidant properties of nontoxic exopolysaccharide extracted from Lactobacillales (Weissella cibaria) isolated from Korean kimchi. *LWT*, 154(12), 112727.

520. He, Y., Wang, Q., Li, X., Wang, G., Zhao, J., Zhang, H., and Chen, W. (2020). Lactic acid bacteria alleviate polycystic ovarian syndrome by regulating sex hormone related gut microbiota. *Food & Function*, 11(6), 5192-5204.

521. Gaspardo, A., Zannoni, A., Turroni, S., Barone, M., Sabetti, M. C., Zanoni, R. G., Forni, M., Brigidi, P., and Pietra, M. (2020). Influence of Lactobacillus kefiri on intestinal microbiota and fecal IgA content of healthy dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 146.

522. Binda, C., Lopetuso, L. R., Rizzatti, G., Gibiino, G., Cennamo, V., and Gasbarrini, A. (2018). Actinobacteria: a relevant minority for the maintenance of gut homeostasis. *Digestive and Liver Disease*, 50(5), 421-428.

523. Ilinskaya, O. N., Ulyanova, V. V., Yarullina, D. R., and Gataullin, I. G. (2017). Secretome of intestinal Bacilli: A natural guard against pathologies. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1666.

524. Elshaghabee, F. M., Rokana, N., Gulhane, R. D., Sharma, C., and Panwar, H. (2017). Bacillus as potential probiotics: status, concerns, and future perspectives. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1490.

525. Onyeaka, H. N., and Nwabor, O. F. (2022). Lactic acid bacteria and bacteriocins as biopreservatives. In H. N. Onyeaka and O. F. Nwabor (Eds.), *Food Preservation and Safety of Natural Products*. Academic Press, pp. 147-162.

526. Linares, D. M., Gómez, C., Renes, E., Fresno, J. M., Tornadijo, M. E., Ross, R. P., and Stanton, C. (2017). Lactic acid bacteria and bifidobacteria with potential to design natural biofunctional health-promoting dairy foods. *Frontiers in Microbiology*, 8, 846.

527. Śliżewska, K., Markowiak-Kopeć, P., and Śliżewska, W. (2021). The role of probiotics in cancer prevention. *Cancers*, 13(1), 20.

528. Zhou, L., Ni, Z., Cheng, W., Yu, J., Sun, S., Zhai, D., Yu, C., and Cai, Z. (2020). Characteristic gut microbiota and predicted metabolic functions in women with PCOS. *Endocrine Connections*, 9(1), 63-73.

529. Willems, A. (2015). Holdemania. *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*, 1-5.

530. Surono, I. S., Wardana, A. A., Waspodo, P., Saksono, B., Verhoeven, J., and Venema, K. (2020). Effect of functional food ingredients on gut microbiota in a rodent diabetes model. *Nutrition & Metabolism*, 17, 77.

531. Kaakoush, N. O. (2015). Insights into the role of Erysipelotrichaceae in the human host. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 5, 84.

532. Chen, W., Liu, F., Ling, Z., Tong, X., and Xiang, C. (2012). Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One*, 7(6), e39743.

533. Schaubeck, M., Clavel, T., Calasan, J., Lagkouvardos, I., Haange, S. B., Jehmlich, N., Basic, M., Dupont, A., Hornef, M., and Von Bergen, M. (2016). Dysbiotic gut microbiota causes transmissible Crohn's disease-like ileitis independent of failure in antimicrobial defence. *Gut*, 65(2), 225-237.

534. Dinh, D. M., Volpe, G. E., Duffalo, C., Bhalchandra, S., Tai, A. K., Kane, A. V., Wanke, C. A., and Ward, H. D. (2015). Intestinal microbiota, microbial translocation, and systemic inflammation in chronic HIV infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 211(1), 19-27.

535. Lim, J., Kale, M., Kim, D.-H., Kim, H.-S., Chon, J.-W., Seo, K.-H., Lee, H. G., Yokoyama, W., and Kim, H. (2017). Antiobesity effect of exopolysaccharides isolated from kefir grains. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(46), 10011-10019.

536. St-Onge, M.-P., Farnworth, E. R., Savard, T., Chabot, D., Mafu, A., and Jones, P. J. (2002). Kefir consumption does not alter plasma lipid levels or cholesterol fractional synthesis rates relative to milk in hyperlipidemic men: a randomized controlled trial [ISRCTN10820810]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2, 1.

537. Zhu, Y., Zhou, J.-M., Liu, W., Pi, X., Zhou, Q., Li, P., Zhou, T., and Gu, Q. (2021). Effects of exopolysaccharide from Lactobacillus rhamnosus on human gut microbiota in in vitro fermentation model. *LWT*, 139(4), 110524.

# EKLER

EK-1. Gönüllü Onam Formu

**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

**Araştırmanın Adı:** Polikistik Over Sendromunda Düzenli Kefir Tüketiminin İntestinal Mikrobiyota ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisi

**Sorumlu Araştırıcının Adı:** Dr.Öğr.Üyesi Münire Funda Cevher Akdulum

**Diğer Araştırıcıların Adı:** Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK
Prof.Dr. Ayşe Meltem Yalınay,
Doç.Dr. Canan YILMAZ,
Arş.Gör. Merve Esra Çıtar Dazıroğlu

"Polikistik Over Sendromunda Düzenli Kefir Tüketiminin İntestinal Mikrobiyota ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisi" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, **araştırma** amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

EK-1. (devam) Gönüllü Onam Formu

1. Araştırmanın adı:

Polikistik Over Sendromunda Düzenli Kefir Tüketiminin İntestinal Mikrobiyota ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisi

2. Çalışmanın bir araştırma olduğu:

Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır.

3. Araştırmanın amacı:

Bu çalışmada temel olarak, polikistik over sendromu olan kadınlarda kefir tüketiminin bağırsak ve genel sağlık durumunuz üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

4. Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre:

Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre 8 haftadır.

5. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı:

Bu çalışmaya, 17 polikistik over sendromu olan kadının katılması planlanmaktadır.

6. Araştırmada uygulanacak tedaviler:

Gönüllülere 8 hafta süreyle kefir verilecektir. Verilecek bu kefirler araştırmacı tarafından karşılanacak olup her hafta 250 ml'lik 7 şişe gönüllülere ulaştırılacaktır. Çalışma süresince gönüllülerin her gün kefir tüketmeleri dışında herhangi bir müdahale yapılmayacaktır. Gönüllülerin rutin beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarına devam etmeleri istenecektir.

7. Varsa farklı tedaviler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığının bulunduğu:

Yoktur.

8. Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dâhil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü:

Bu çalışmanın devam ettiği 8 hafta boyunca her hafta yaşadığınız yere araştırmacı tarafından 250 ml'lik 7 şişe kefir teslim edilecektir. Sizlerden her gün bu kefirlerden bir şişe içmeniz istenecek, bunun dışında sizlere herhangi bir müdahale yapılmayacaktır. Bu süreçte günlük beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarınızı devam ettirmeniz gerekmektedir. Çalışmanın başlangıcında hastanede araştırmacı tarafından sizlere bazı anket formları uygulanacak, bazı beden ölçümleriniz yapılacak (boy uzunluğu, vücut ağırlığı, boyun çevresi gibi), kan ve gaita örnekleriniz alınacaktır. Çalışmanın ilk haftası ve 4.haftasında da araştırmacı tarafından telefonla aranarak beslenmeniz ve kefir tüketiminize uyum ile ilgili bazı sorular sorulacaktır. Çalışmanın sonu olan 8.haftada da yine çalışma başlangıcında yapılanlar hastanede tekrarlanacaktır. (Kan örnekleri Gazi Hastanesi'nde alınacak, gaita örnekleri ise sizlere anlatılan şekilde, kaşıklı steril gaita toplama kaplarına kendi gaitanızdan koymanız yolu ile alınacaktır.)

9. Araştırmanın deneysel kısımları:

Bu çalışmada düzenli kefir tüketiminin polikistik over sendromunda bağırsak sağlığı ile genel sağlık durumun üzerinde etki gösterip göstermediği araştırılacaktır.

EK-1. (devam) Gönüllü Onam Formu

10. Gönüllünün maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar:

Bu çalışmanın olası bir yan etkisi veya riski yoktur. Verilecek kefir ve gerekli analizler için tüm harcamalar tarafımızdan karşılanacaktır. Araştırmadan dolayı gönüllülerin göreceği olası bir zararda bunun sorumluluğunun ve giderilmesi için gerekli her türlü tıbbi müdahale yapılacak ve bu konudaki tüm harcamalar tarafımızca üstlenilecektir.

11. Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirileceği:

Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirilecektir.

12. Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve bunların olası yarar ve riskleri:

Polikistik over sendromunun tedavisi ve yönetimi, hastaya özgü yaşam tarzı değişikliği ve/veya ilaç tedavisi olacak şekilde planlanabilmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri içerisinde genel olarak vücut ağırlığı yönetimi ve sağlıklı beslenme önerileri yer almakta, ilaç tedavisi için ise doğum kontrol hapları ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmada da düzenli kefir tüketiminin teşvik edilmesi, sağlıklı beslenme önerileri doğrultusunda gönüllülerin yaşam tarzlarında değişiklik sağlamaya yönelik olup bu uygulama araştırma amaçlıdır.

13. İlgili mevzuat gereğince gerekiyorsa gönüllüye verilecek tazminat (sigorta) ve / veya sağlanacak tedaviler:

Araştırmadan dolayı gönüllülerin göreceği olası bir zararda bunun sorumluluğunun ve giderilmesi için gerekli her türlü tıbbi müdahale yapılacak ve bu konudaki tüm harcamalar tarafımızca üstlenilecektir.

14. Varsa, gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler hakkındaki bilgiler:

Gönüllülere ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

15. Gönüllülerin sorumlulukları:

Çalışma süresince her gün kefir tüketmeniz ve size söylenen tarihlerde kan ve gaita örnekleri vermeniz gerekmektedir. Bu süreçte gebe kalma ve herhangi bir ilaç kullanımına başlama durumlarında derhal araştırmacıyı bilgilendiriniz.

16. Gönüllünün araştırmaya katılımının isteğe bağlı olduğu ve gönüllünün istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebileceği veya araştırmadan çekilebileceği:

Gönüllünün araştırmaya katılımı isteğe bağlıdır ve gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir.

17. Gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliğinin gizli kalacağı:

EK-1. (devam) Gönüllü Onam Formu

Gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak ve kamuoyuna açıklanamayacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliğinin gizli kalacaktır.

18. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimlerinin bulunabileceği, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcisinin söz konusu erişime izin vermiş olacağı:

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilir, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcisinin söz konusu erişimine izin vermiş olacaksınız.

19. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya kanuni temsilcisinin zamanında bilgilendirileceği:

Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya kanuni temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.

20. Gönüllünün; araştırma, kendi hakları veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişiler ile bu kişilere ait günün 24 saatinde erişebileceği telefon numaraları:

| | |
|---|---|
| **ADI** | : Merve Esra ÇITAR DAZIROĞLU |
| **GÖREVİ** | : Araştırma Görevlisi |
| **TELEFON** | : 0XX XXX XX XX |

1. Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:

Yanlış ve eksik bilgi beyan edenlerin araştırmaya katılımı sonlandırılacaktır.

2. Çalışma sonrası araştırma ürünlerine erişim:

Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

3. Gönüllülerden alınacak biyolojik materyallerin ne olduğu, hangi amaçla alındığı ve analizlerinin nerede yapılacağına dair bilgiler:

Bu çalışmada sizden çalışma başlangıcında ve çalışma sonunda kan ve gaita örneği alınacaktır. Çalışmanın amacına bağlı olarak, alınacak kan örneklerinden genel sağlığına ilişkin bazı değerlendirmeler yapılacaktır. Bu doğrultuda kan örneklerinizden FSH, LH, estradiol, testosteron, TSH, açlık kan glukozu, açlık insülini, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol, CRP, zonulin, malondialdehit, IL-6 ve TNF-α, TAS ve TOS gibi parametrelere bakılacaktır. Alınacak gaita örneklerinden ise bağırsak sağlığınıza ilişkin değerlendirme yapılacaktır. Analizler laboratuvar ortamında gerçekleştirilecektir.

EK-1. (devam) Gönüllü Onam Formu

**(Katılımcının/Hastanın Beyanı)**

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

***Katılımcı***

Adı, soyadı:
İmza:
Tarih:

***Görüşme tanığı (Gerekiyor ise)***

Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

***Katılımcı ile görüşen araştırmacı***

Adı soyadı,
unvanı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

EK-2. Etik Kurul İzni

Sayı 04 Tarih: 01.03.2022

Konu: Toplantı Kararları

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Müzire Funda Caner Akdulum

Proje Yürüttücüsü

Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.02.2022 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim

**Prof. Dr. Ebru ARHAN**
**GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

EK-2. (devam) Etik Kurul İzni

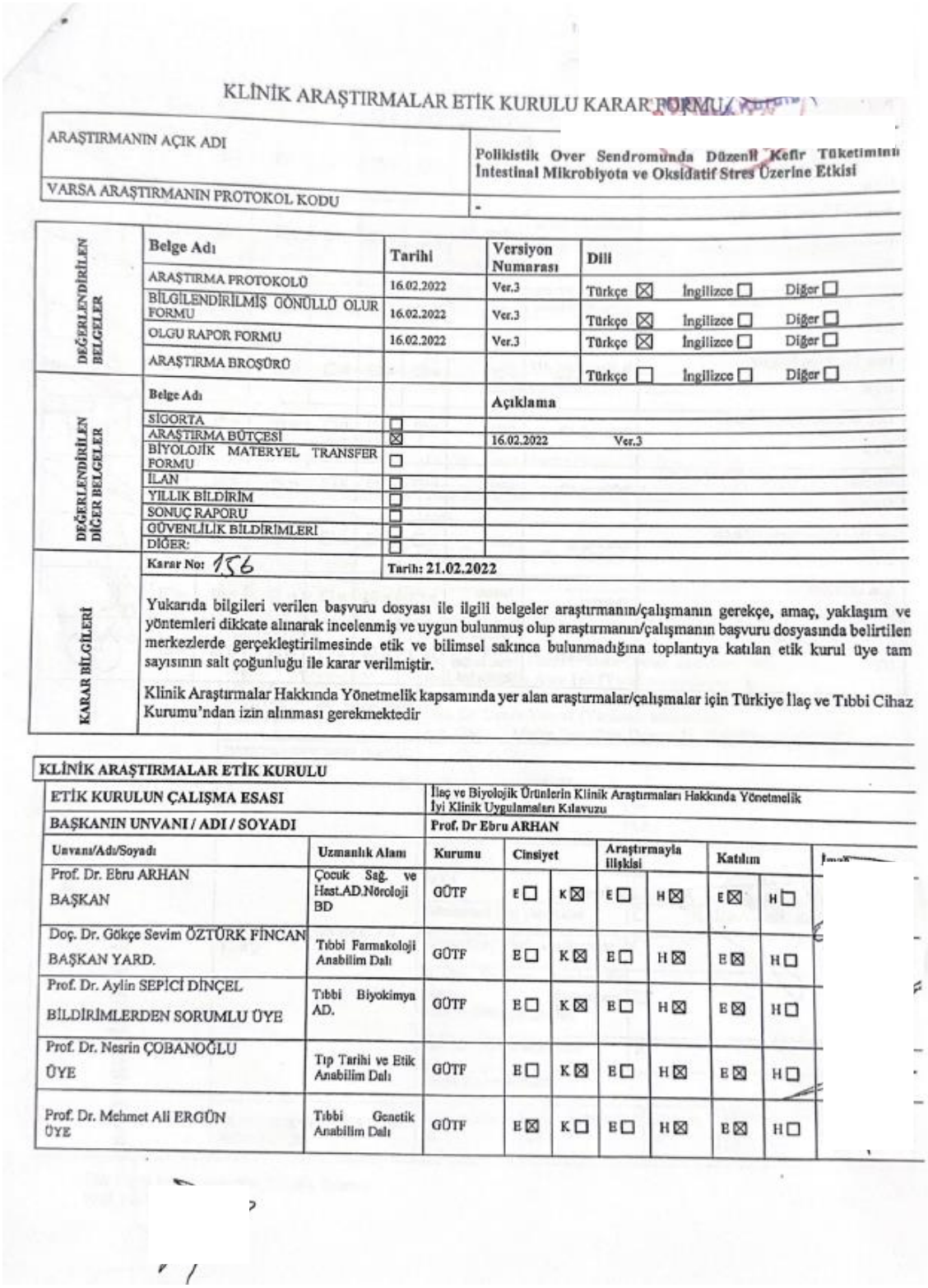
| | |
|---|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Polikistik Over Sendromunda Düzenli Kefir Tüketiminin İntestinal Mikrobiyota ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | - |

| | | |
|---|---|---|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |
| | IK ADRESİ: | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı<br>Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Ofisi Kat:6<br>06500 Beşevler - ANKARA |
| | TELEFON | 031 202 69 58 |
| | FAKS | 0 312 202 46 73 |
| | E-POSTA | tipetikkurul @gazi.edu.tr |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Dr. Öğr. Üyesi Münire Funda CEVHER AKDULUM | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi | | | |
| | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI | - | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | | | | |
| | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) | Dr. Öğr. Üyesi ,Münire Funda Cevher Akdulum (Proje Yürütücüsü)<br>Prof. Dr. Nilüfer Acar Tek (Yardımcı araştırmacı)<br>Prof. Dr. Ayşe Meltem Yalınay (Yardımcı araştırmacı)<br>Doç. Dr. Canan Yılmaz (Yardımcı araştırmacı)<br>Arş. Gör. . Merve Esra Çıtar Dazıroğlu (Yardımcı araştırmacı) | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | | | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ | | ☐ | | |
| | | FAZ 2 | ☐ | | |
| | | FAZ 3 | ☐ | | |
| | | FAZ 4 | ☐ | | |
| | | Gözlemsel ilaç çalışması | ☐ | | |
| | | Tıbbi cihaz klinik araştırması | ☐ | | |
| | | İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | ☐ | | |
| | | İlaç dışı klinik araştırma | ☒ | | |
| | | Diğer ise belirtiniz: | | | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ ☒ | ÇOK MERKEZLİ ☐ | ULUSAL ☒ | ULUSLARARASI ☐ |

Etik Kurul Başkanının Adı Soyadı, İmzası:
Prof. Dr. Ebru ARHAN

EK-2. (devam) Etik Kurul İzni



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|---|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Polikistik Over Sendromunda Düzenli Kefir Tüketiminin İntestinal Mikrobiyota ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | - |

| | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili |
|---|---|---|---|---|
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | 16.02.2022 | Ver.3 | Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | 16.02.2022 | Ver.3 | Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | OLGU RAPOR FORMU | 16.02.2022 | Ver.3 | Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐ |

| | Belge Adı | | Açıklama |
|---|---|---|---|
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | SİGORTA | ☐ | |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | ☒ | 16.02.2022 Ver.3 |
| | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | ☐ | |
| | İLAN | ☐ | |
| | YILLIK BİLDİRİM | ☐ | |
| | SONUÇ RAPORU | ☐ | |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | ☐ | |
| | DİĞER: | ☐ | |

| | | |
|---|---|---|
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: 156 | Tarih: 21.02.2022 |

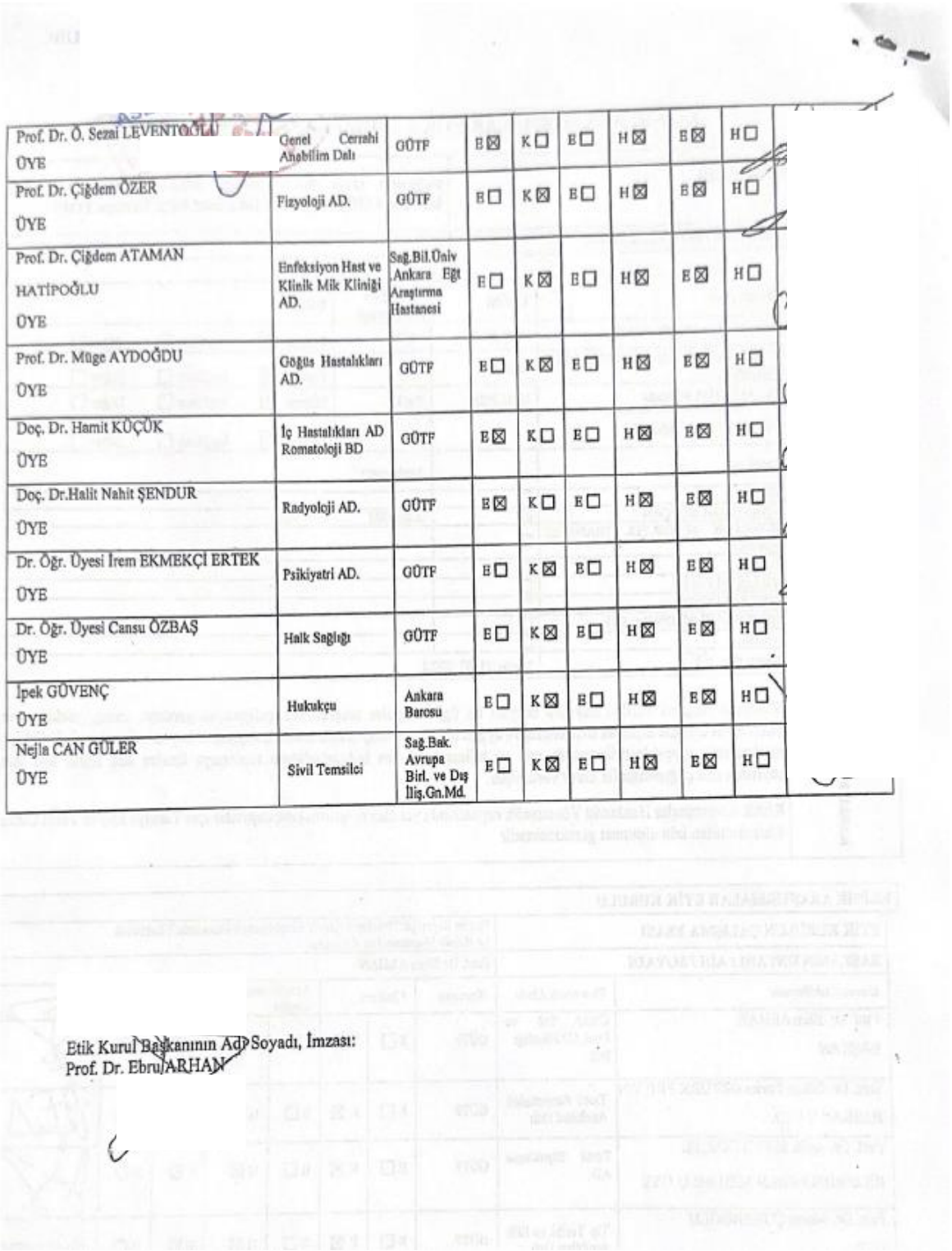
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | |
|---|---|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI | Prof. Dr Ebru ARHAN |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırmayla ilişkisi | | Katılım | | İmza |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN | Çocuk Sağ. ve Hast.AD.Nöroloji BD | GÜTF | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD. | Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı | GÜTF | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE | Tıbbi Biyokimya AD. | GÜTF | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE | Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı | GÜTF | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE | Tıbbi Genetik Anabilim Dalı | GÜTF | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |

EK-2. (devam) Etik Kurul İzni



| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU<br>ÜYE | Genel Cerrahi Anabilim Dalı | GÜTF | E☒ | K☐ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| Prof. Dr. Çiğdem ÖZER<br>ÜYE | Fizyoloji AD. | GÜTF | E☐ | K☒ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU<br>ÜYE | Enfeksiyon Hast ve Klinik Mik Kliniği AD. | Sağ.Bil.Üniv Ankara Eğt Araştırma Hastanesi | E☐ | K☒ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| Prof. Dr. Müge AYDOĞDU<br>ÜYE | Göğüs Hastalıkları AD. | GÜTF | E☐ | K☒ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK<br>ÜYE | İç Hastalıkları AD Romatoloji BD | GÜTF | E☒ | K☐ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| Doç. Dr.Halit Nahit ŞENDUR<br>ÜYE | Radyoloji AD. | GÜTF | E☒ | K☐ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| Dr. Öğr. Üyesi İrem EKMEKÇİ ERTEK<br>ÜYE | Psikiyatri AD. | GÜTF | E☐ | K☒ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| Dr. Öğr. Üyesi Cansu ÖZBAŞ<br>ÜYE | Halk Sağlığı | GÜTF | E☐ | K☒ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| İpek GÜVENÇ<br>ÜYE | Hukukçu | Ankara Barosu | E☐ | K☒ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |
| Nejla CAN GÜLER<br>ÜYE | Sivil Temsilci | Sağ.Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş.Gn.Md. | E☐ | K☒ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ |

Etik Kurul Başkanının Adı Soyadı, İmzası:
Prof. Dr. Ebru ARHAN

EK-3. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İzni

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı : E-66175679-514.11.01-731496 13.04.2022
Konu : Klinik Araştırma [21-AKD-190]

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Münire Funda CEVHER AKDULUM
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
ANKARA

İlgi: a) Kurum evrak kayıt 17.12.2021 tarihli ve E-85521274-000-1319325 sayılı yazınız
b) Kurum evrak kayıt 06.01.2022 tarihli ve E-66175679-514.11.03-641783 sayılı yazı
c) Kurum evrak kayıt 10.03.2022 tarihli ve E-85521274-000-1490803 sayılı yazınız

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzu at gereğince incelenmiş olup;

| | |
|---|---|
| Araştırmanın Adı: | Polikistik Over Sendromunda Düzenli Kefir Tüketiminin Intestinal Mikrobiyota ve Oksidatif Stres Uzerine Etkisi |
| Koordinatör: | Dr. Öğr. Uyesi Münire Funda CEVHER AKDULUM |
| Koordinatör Merkez: | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı |
| Onay Veren Etik Kurulun Adı: | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi KAEK |

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,
Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,
Araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,
Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ilgili etik kurula bildirilmesi,
Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,
Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,
Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,
Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,
Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,
Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: Z1AxRG83ak1URG83ak1URG83S3k0 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: halkla.iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: https://www.titck.gov.tr
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr

EK-3. (devam) Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İzni

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunca başvuru yapılması gerekmektedir.

| Dokümanın Adı | Tarih | Versiyon No |
|---|---|---|
| Protokol | 16.02.2022 | 3 |
| Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu | 16.02.2022 | 3 |
| Olgu Rapor Formu | 16.02.2022 | 3 |
| Bütçe | 16.02.2022 | - |
| Etik Kurul Kararı | 21.02.2022 | 156 |

İlgi (a) yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

**İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.**

Yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Zeliha BAYRAM
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı V.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: Z1AxRG83ak1URG83ak1URG8353k0 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: hallda.iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: https://www.titck.gov.tr
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr

EK 4. Kefir Takip Çizelgesi Örnek Formu

*İsim:*

| Haftalar | CUMA | CUMARTESİ | PAZAR | PAZARTESİ | SALI | ÇARŞAMBA | PERŞEMBE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1.Hafta** | 04.11.2022 | 05.11.2022 | 06.11.2022 | 07.11.2022 | 08.11.2022 | 09.11.2022 | 10.11.2022 |
| **2.Hafta** | 11.11.2022 | 12.11.2022 | 13.11.2022 | 14.11.2022 | 15.11.2022 | 16.11.2022 | 17.11.2022 |
| **3.Hafta** | 18.11.2022 | 19.11.2022 | 20.11.2022 | 21.11.2022 | 22.11.2022 | 23.11.2022 | 24.11.2022 |
| **4.Hafta** | 25.11.2022 | 26.11.2022 | 27.11.2022 | 28.11.2022 | 29.11.2022 | 30.11.2022 | 01.12.2022 |
| **5.Hafta** | 02.12.2022 | 03.12.2022 | 04.12.2022 | 05.12.2022 | 06.12.2022 | 07.12.2022 | 08.12.2022 |
| **6.Hafta** | 09.12.2022 | 10.12.2022 | 11.12.2022 | 12.12.2022 | 13.12.2022 | 14.12.2022 | 15.12.2022 |
| **7.Hafta** | 16.12.2022 | 17.12.2022 | 18.12.2022 | 19.12.2022 | 20.12.2022 | 21.12.2022 | 22.12.2022 |
| **8.Hafta** | 23.12.2022 | 24.12.2022 | 25.12.2022 | 26.12.2022 | 27.12.2022 | 28.12.2022 | 29.12.2022 |

EK-5. Anket Formu

Anket No:

## POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA DÜZENLİ KEFİR TÜKETİMİNİN İNTESTİNAL MİKROBİYOTA VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ

Sayın katılımcı,

Bu araştırma polikistik over sendromunda düzenli kefir tüketiminin intestinal mikrobiyota ve oksidatif stres üzerine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla planlanıp yürütülecektir. Bu çalışmadan elde edilecek bütün veriler yalnızca bilimsel amaçlı olarak kullanılacak ve kişisel bilgileriniz tamamen gizli tutulacaktır.

Katılımınız için teşekkür ederiz.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **A. GENEL BİLGİLER** | | | | |
| **1.** Doğum tarihiniz: | …/…/……. | | | |
| **2.** Eğitim durumunuz: | 1-Okur-yazar değil | 2-Okur-yazar | 3-İlkokul | |
| | 4-Ortaokul | 5-Lise | 6-Yüksekokul/üniversite | |
| **3.** Mesleğiniz: | 1-Ev hanımı | 2-Emekli | 3-Memur | |
| | 4-İşçi | 5-Serbest meslek | 6-Diğer | |
| **4.** Medeni durumunuz: | 1-Evli | 2-Bekar | 3-Boşanmış | 4-Eşi vefat etmiş |
| **5.** Çocuğunuz var mı? | 1-Var (……. tane) …. yıl | 2-Yok | | |
| **B. SAĞLIK BİLGİLERİ** | | | | |
| **6.** İlk adet yaşınız nedir? | ……. Yıl | | | |
| **7.** Polikistik over sendromu hastalığınızın tanısı ilk ne zaman konuldu? | …… yılı | | | |
| **8.** Akrabaların içerisinde polikistik over sendromu tanısı almış biri var mı? Varsa, yakınlık derecesi nedir? | 1-Var (…….) | 2-Yok | | |
| **9.** Polikistik over sendromunun hangi belirtilerini yaşıyorsunuz? (Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz.) | 1-Adet düzensizliği | 2-Tüylenme | 3-Akne | |
| | 4-İnfertilite | 5-Cilt yağlanması | 6-Diğer | |
| **10.** Polikistik over sendromunuz için ne sıklıkla doktor kontrolüne gidiyorsunuz? | 1-Her ay | 2-2-3 ayda 1 | 3-4-6 ayda 1 | |
| | 4-7-12 ayda 1 | Birkaç yılda 1 | | |
| **11.** Polikistik over sendromunun kontrolüne ilişkin doğum kontrol hapını ne sıklıkta kullanıyorsunuz? | 1-Kullanmıyorum | 2- Düzensiz kullanıyorum | | |
| | 3-6 ay kullanıp 6 ay bırakıyorum | 4- Diğer (…….) | | |
| **12.** Polikistik over sendromu dışında hekim tarafından tanısı konulmuş başka bir hastalığınız var mı? Varsa belirtiniz. | 1-Var (…….) | 2-Yok | | |
| **13.** Düzenli kullandığınız bir ilaç var mı? Varsa belirtiniz. | 1-Var (…….) | 2-Yok | | |
| **C. BESLENME ALIŞKANLIKLARI** | | | | |
| **14.** Genellikle günde kaç öğün yemek yersiniz? | Ana öğün ……. defa | Ara öğün ……. defa | | |
| **15.** Ara öğünlerde genelde hangisini tercih edersiniz? (Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz.) | 1-Taze meyve | 2-Kuru meyve | 3-Süt ve ürünleri (……..) | |
| | 4- Kuruyemiş | 5-Unlu mamüller | 6- Kraker türleri | |
| | 7- Şekerlemeler | 8-Tatlılar | 9- Hazır meyve suları | |
| | 10-Gazlı içecekler | 11-Diğer (……..) | | |

EK-5. (devam) Anket Formu

| | | | |
|---|---|---|---|
| **16.** Ana öğünleri atlar mısınız? Cevabınız evetse genellikle hangi öğünü atlarsınız? | 1-Evet (…….) | 2- Hayır | |
| **17.** Genellikle ana öğün atlama nedeniniz nedir? (Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz.) | 1- İştahsızlık<br>2- Yemeği hazırlayamamak<br>3- Geç kalkmak<br>4- Alışkanlık<br>5- Diğer …….. | | |
| **18.** Ne sıklıkta ev dışında yemek yersiniz? | 1-Her gün | 2-Haftada 5-6 | 3-Haftada 3-4 |
| | 4-Haftada 1-2 | 5-Ayda 2-3 | 6-Ayda 1 |
| | 7-Hiç | | |
| **19.** Günde genellikle ne kadar su tüketirsiniz? | .....su bardağı…….L | | |
| **D. FİZİKSEL AKTİVİTE DURUMU** | | | |
| **20.** Düzenli olarak fiziksel aktivite yapıyor musunuz? | 1- Evet (egzersiz türü ve sıklığı-süresi: ) | | |
| | 2- Hayır | | |
| **Aktivite** | **Süre (dk)** | | |
| Uyku | | | |
| Kişisel aktivite (giyinmek, banyo yapmak) | | | |
| Yemek yemek | | | |
| Oturarak aktivite (masa başı çalışma, satış yapma) | | | |
| Uzanmak | | | |
| Ders dinlemek | | | |
| Ders çalışmak | | | |
| Yemek pişirmek | | | |
| Bulaşık yıkamak | | | |
| Ev süpürmek | | | |
| Yerleri silmek | | | |
| Ütü yapmak | | | |
| Araba kullanmak | | | |
| Yavaş yürümek | | | |
| Hızlı yürümek | | | |
| TV izlemek, sohbet etmek | | | |
| Diğer (……) | | | |
| Toplam | 1440 | | |
| **E. FERRİMAN-GALLWEY SKORLAMASI** | | | |
| **21**. Skor sonucu: …… | | | |
| **F. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE VÜCUT BİLEŞİMİ** | | | |
| Vücut ağırlığı: ……. (kg) | | | |
| Boy uzunluğu: ……. (cm) | | | |
| Bel çevresi: ……. (cm) | | | |
| Kalça çevresi: ……. (cm) | | | |
| Boyun çevresi: ……. (cm) | | | |
| Total vücut suyu :……. (L) | | | |
| İntraselüler sıvı: ……. (L) | | | |
| Ektraselüler sıvı: ……. (L) | | | |
| Yağ kütlesi: ……. (kg) | | | |
| Yağsız vücut kütlesi: ……. (kg) | | | |
| İskelet kas kütlesi: ……. (kg) | | | |
| Vücut hücre kütlesi: ……. (kg) | | | |

EK-5. (devam) Anket Formu

| **G. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER** |
|---|
| Açlık kan glukozu: …….(mg/dL) |
| Açlık insülini: …… (mU/L) |
| Trigliserid: …….(mg/dL) |
| HDL-kolesterol: ……...(mg/dL) |
| LDL-kolesterol: ……..(mg/dL) |
| VLDL-kolesterol: ……..(mg/dL) |
| Total kolesterol: ……(mg/dL) |
| FSH: …… (mIU/mL) |
| LH: …….. (mIU/mL) |
| Estradiol: …… (pg/mL) |
| Total testosteron: ……. (ng/dL) |
| Serbest testosteron: ……. (pg/mL) |
| CRP: ……. (mg/L) |
| Progesteron: …… (ng/mL) |
| Prolaktin: …… (ng/mL) |
| Androstenedion: …… (ng/mL) |
| DHEA-S: ……. (µg/dL) |
| TSH: ……. (µIU/mL) |

## H. SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği

1. Genel sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?

| | Bir tanesini yuvarlak içine alınız |
|---|---|
| Mükemmel | 1 |
| Çok iyi | 2 |
| İyi | 3 |
| Orta | 4 |
| Kötü | 5 |

2. Geçen yıl ile karşılaştırıldığında sağlığınızı şu an için nasıl değerlendirirsiniz?

| | Bir tanesini yuvarlak içine alınız |
|---|---|
| Geçen seneden çok daha iyi | 1 |
| Geçen seneden biraz daha iyi | 2 |
| Geçen sene ile aynı | 3 |
| Geçen seneden biraz daha kötü | 4 |
| Geçen seneden çok daha kötü | 5 |

EK-5. (devam) Anket Formu

3. Aşağıdaki tipik bir günümüzde yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır. Sağlığınız bunları yaparken sizi sınırlandırmakta mıdır? Öyleyse ne kadar?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

| AKTİVİTELER | Evet, çok kısıtlıyor | Evet, çok az kısıtlıyor | Hayır, hiç kısıtlamıyor |
|---|---|---|---|
| a.Kuvvet gerektiren aktiviteler, koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlar | 1 | 2 | 3 |
| b.Orta aktiviteler, bir masayı oynatmak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, bowling, golf | 1 | 2 | 3 |
| c.Sebze-meyveleri kaldırmak, taşımak | 1 | 2 | 3 |
| d.Pek çok katı çıkmak | 1 | 2 | 3 |
| f.Çömelmek, diz çökmek, eğilmek | 1 | 2 | 3 |
| g.1 kilometreden fazla yürüyebilmek | 1 | 2 | 3 |
| h.Pek çok mahalle arası yürüyebilmek | 1 | 2 | 3 |
| i.Bir mahalleden (sokak) diğerine yürümek | 1 | 2 | 3 |
| j.Kendi kendine yıkanmak, giyinmek | 1 | 2 | 3 |

4. Son 4 hafta içerisinde, fiziksel sağlığınız yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı?

| | Bir tanesini yuvarlak içine alınız | |
|---|---|---|
| | EVET | HAYIR |
| a. İş yada diğer aktiviteler için harcadığınız zamanda kesinti | 1 | 2 |
| b. İstediğinizden daha az miktar işin tamamlanması | 1 | 2 |
| c. İşin veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlama | 1 | 2 |
| d. İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması | 1 | 2 |

5. Son 4 hafta içerisinde, duygusal problemler (örnek-üzüntü ya da sinirli hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı?

| | Bir tanesini yuvarlak içine alınız | |
|---|---|---|
| | EVET | HAYIR |
| a. İş yada diğer aktiviteler ayırdığınız süreden kesilme oldu mu? | 1 | 2 |
| b. İstediğinizden daha az kısım tamamlanması | 1 | 2 |
| c. İşin veya diğer aktiviteleri eskisi gibi dikkatli yapmama | 1 | 2 |

EK-5. (devam) Anket Formu

6. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu?

| | Bir tanesini yuvarlak içine alınız |
|---|---|
| Hiç | 1 |
| Çok az | 2 |
| Orta derecede | 3 |
| Biraz | 4 |
| Oldukça | 5 |

7. Son 4 hafta içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz?

| | Bir tanesini yuvarlak içine alınız |
|---|---|
| Hiç | 1 |
| Çok az | 2 |
| Orta | 3 |
| Çok | 4 |
| İleri derecede | 5 |
| Çok şiddetli | 6 |

8. Son 4 hafta içerisinde, ağrı normal işinize ne kadar engel oldu?

| | Bir tanesini yuvarlak içine alınız |
|---|---|
| Hiç | 1 |
| Çok az | 2 |
| Orta | 3 |
| Çok | 4 |
| İleri derecede | 5 |

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğinize en yakın olan sadece 1 cevap verin.

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

| | Her zaman | Çoğu zaman | Bir kısım | Bazen | Çok nadir | Hiçbir zaman |
|---|---|---|---|---|---|---|
| a. Kendinizi capcanlı hissediyor musunuz? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| b. Çok sinirli bir kişi misiniz? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| c. Kendinizi hiçbir şey güldürmeyecek kadar batmış hissediyor musunuz? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| d. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| e. Çok enerjiniz var mı? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| f. Kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz mi? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| g. Yıpranmış hissettiniz mi? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| h. Mutlu bir insan mıydınız? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| i. Yorulmuş hissettiniz mi? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

EK-5. (devam) Anket Formu

10. Geçen 4 hafta içende, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, sosyal aktivitelerinize (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar engel oldu?

| | Bir tanesini yuvarlak içine alınız |
|---|---|
| Her zaman | 1 |
| Çoğu zaman | 2 |
| Bazı zamanlarda | 3 |
| Çok az zaman | 4 |
| Hiçbir zaman | 5 |

11. Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru ya da yanlış?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

| | Tamamen doğru | Çoğunlukla doğru | Bilmiyorum | Çoğunlukla yanlış | Tamamen yanlış |
|---|---|---|---|---|---|
| a. Diğer insanlardan biraz daha kolay hasta oluyorum | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| b. Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| c. Sağlığımın kötüleşmesini bekliyorum | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| d. Sağlığım mükemmel | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

EK-5. (devam) Anket Formu

**Besin Tüketim Kayıt Formu (1.gün-hafta içi) Tarih:**

| Öğünler | Tüketilen Besinler, Yiyecekler ve İçecekler | Hazırlanırken İçerisine Konan Malzemeler | Miktar | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Ölçü | Ağırlık (g) |
| **Sabah** | | | | |
| **Kuşluk (Sabah ve öğle yemeği arasında)** | | | | |
| **Öğle** | | | | |
| **İkindi (Öğle ve akşam yemeği arasında)** | | | | |
| **Akşam** | | | | |
| **Yatsı (Akşam yemeğinden sonra)** | | | | |

EK-5. (devam) Anket Formu

**Besin Tüketim Kayıt Formu (2.gün-hafta içi) Tarih:**

| Öğünler | Tüketilen Besinler, Yiyecekler ve İçecekler | Hazırlanırken İçerisine Konan Malzemeler | Miktar | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Ölçü | Ağırlık (g) |
| **Sabah** | | | | |
| **Kuşluk (Sabah ve öğle yemeği arasında)** | | | | |
| **Öğle** | | | | |
| **İkindi (Öğle ve akşam yemeği arasında)** | | | | |
| **Akşam** | | | | |
| **Yatsı (Akşam yemeğinden sonra)** | | | | |

EK-5. (devam) Anket Formu

**Besin Tüketim Kayıt Formu (3.gün-hafta sonu) Tarih:**

| Öğünler | Tüketilen Besinler, Yiyecekler ve İçecekler | Hazırlanırken İçerisine Konan Malzemeler | Miktar | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Ölçü | Ağırlık (g) |
| **Sabah** | | | | |
| **Kuşluk (Sabah ve öğle yemeği arasında)** | | | | |
| **Öğle** | | | | |
| **İkindi (Öğle ve akşam yemeği arasında)** | | | | |
| **Akşam** | | | | |
| **Yatsı (Akşam yemeğinden sonra)** | | | | |

EK-5. (devam) Anket Formu

**24 Saatlik Hatırlatma (1.hafta)** **Tarih:**

| Öğünler | Tüketilen Besinler, Yiyecekler ve İçecekler | Hazırlanırken İçerisine Konan Malzemeler | Miktar | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Ölçü | Ağırlık (g) |
| **Sabah** | | | | |
| **Kuşluk (Sabah ve öğle yemeği arasında)** | | | | |
| **Öğle** | | | | |
| **İkindi (Öğle ve akşam yemeği arasında)** | | | | |
| **Akşam** | | | | |
| **Yatsı (Akşam yemeğinden sonra)** | | | | |

EK-5. (devam) Anket Formu

**24 saatlik hatırlatma (4.hafta)** **Tarih:**

| Öğünler | Tüketilen Besinler, Yiyecekler ve İçecekler | Hazırlanırken İçerisine Konan Malzemeler | Miktar | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Ölçü | Ağırlık (g) |
| **Sabah** | | | | |
| **Kuşluk (Sabah ve öğle yemeği arasında)** | | | | |
| **Öğle** | | | | |
| **İkindi (Öğle ve akşam yemeği arasında)** | | | | |
| **Akşam** | | | | |
| **Yatsı (Akşam yemeğinden sonra)** | | | | |

EK-6. Katılımcıların 1. ve 4. Haftalardaki Enerji ve Makro Besin Ögeleri Alım Düzeylerinin Ortalama ± Standart Sapma ($\bar{X}$±SS) ve Ortanca (min-max) Değerleri

| Enerji ve makro besin ögeleri | 1. hafta | | 4. hafta | |
|---|---|---|---|---|
| | $\bar{X}$±SS | Ortanca (min-max) | $\bar{X}$±SS | Ortanca (min-max) |
| Enerji (kkal) | 1588,7±247,68 | 1630,01 (1203,46-2082,59) | 1605,8±212,93 | 1605,76 (1295,29-1953,59) |
| Karbonhidrat (g) | 154,3±26,00 | 157,08 (102,83-201,56) | 163,7±41,25 | 164,62 (78,52-247,40) |
| Karbonhidrat (%) | 40,4±6,08 | 40,00 (30,00-51,00) | 41,6±7,71 | 42,00 (25,00-55,00) |
| Protein (g) | 63,8±17,88 | 64,55 (37,17-100,21) | 59,0±14,45 | 57,55 (30,10-90,04) |
| Protein (%) | 16,4±2,71 | 16,00 (12,00-23,00) | 15,2±3,50 | 15,00 (8,00-23,00) |
| Yağ (g) | 76,6±15,88 | 79,39 (49,94-107,64) | 76,2±14,83 | 75,93 (49,30-112,10) |
| Yağ (%) | 43,2±4,97 | 44,00 (33,00-52,00) | 42,7±7,43 | 43,00 (29,00-56,00) |
| Doymuş yağ asidi (g) | 25,2±6,47 | 24,08 (12,62-35,73) | 24,3±7,23 | 23,72 (12,40-36,20) |
| Tekli Doymamış yağ asidi (g) | 26,5±9,45 | 24,96 (13,66-57,30) | 28,0±9,04 | 25,68 (14,20-49,44) |
| Çoklu Doymamış yağ asidi (g) | 17,9±6,74 | 17,37 (5,46-32,92) | 17,4±6,64 | 17,04 (7,63-36,80) |
| Kolesterol (mg) | 249,6±124,24 | 269,18 (98,43-406,23) | 235,0±120,77 | 187,76 (65,84-450,63) |
| Omega-3 yağ asidi (g) | 1,1±0,68 | 0,88 (0,45-3,46) | 1,5±1,11 | 1,01 (0,64-4,27) |
| Omega-6 yağ asidi (g) | 16,7±6,34 | 16,36 (4,11-32,03) | 15,8±6,11 | 15,89 (6,73-32,46) |
| Posa (g) | 17,6±6,04 | 17,02 (8,45-31,96) | 16,9±8,11 | 14,00 (8,60-34,93) |
| Çözünür posa (g) | 5,9±2,57 | 4,94 (3,30-13,30) | 5,0±1,64 | 4,60 (3,07-8,44) |
| Çözünmez posa (g) | 10,9±3,89 | 10,96 (4,97-21,26) | 11,1±5,62 | 10,21 (4,98-25,46) |

EK-6. (devam) Katılımcıların 1. ve 4. Haftalardaki Enerji ve Makro Besin Ögeleri Alım Düzeylerinin Ortalama ± Standart Sapma ($\bar{X}$±SS) ve Ortanca (min-max) Değerleri

| Mikro besin ögeleri | 1. hafta | | 4. hafta | |
|---|---|---|---|---|
| | **$\bar{X}$±SS** | **Ortanca (min-max)** | **$\bar{X}$±SS** | **Ortanca (min-max)** |
| A vitamini (µg) | 1206,2±711,42 | 1068,67 (208,29-2854,57) | 836,17±564,53 | 807,82 (245,23-2603,19) |
| E vitamini (mg) | 22,3±7,35 | 21,14 (11,85-40,47) | 18,2±6,47 | 18,19 (5,22-27,86) |
| K vitamini (µg) | 123,6±118,44 | 66,80 (29,26-417,78) | 110,9±103,46 | 74,50 (22,64-346,20) |
| $B_1$ vitamini (mg) | 0,9±0,30 | 0,79 (0,43-1,60) | 0,9±0,29 | 0,78 (0,53-1,55) |
| $B_2$ vitamini (mg) | 1,4±0,34 | 1,44 (0,53-1,86) | 1,4±0,40 | 1,31 (0,97-2,55) |
| $B_3$ vitamini (mg) | 24,5±10,19 | 21,44 (12,70-48,20) | 21,3±5,90 | 22,38 (10,68-28,56) |
| $B_6$ vitamini (mg) | 1,4±0,47 | 1,48 (0,58-2,03) | 1,3±0,47 | 1,16 (0,66-2,18) |
| $B_{12}$ vitamini (µg) | 5,1±2,60 | 4,20 (2,36-9,87) | 4,9±2,96 | 4,15 (1,36-11,68) |
| Folat (µg) | 273,6±119,49 | 267,02 (112,20-602,35) | 277,4±131,08 | 236,13 (122,40-634,00) |
| C vitamini (mg) | 120,4±89,16 | 74,43 (30,75-340,85) | 143,3±208,71 | 67,33 (5,07-890,96) |
| Sodyum (mg) | 1263,1±614,17 | 1247,70 (413,27-2495,65) | 1022,2±493,50 | 1072,20 (172,80-1697,65) |
| Potasyum (mg) | 2586,3±780,48 | 2515,88 (1433,16-4302,60) | 2509,9±794,72 | 2449,52 (1467,19-4043,61) |
| Kalsiyum (mg) | 716,2±200,22 | 753,10 (249,50-1007,85) | 756,9±277,84 | 732,28 (381,21-1570,96) |
| Magnezyum (mg) | 234,3±62,26 | 240,12 (120,27-269,54) | 241,1±71,22 | 232,50 (145,47-429,19) |
| Fosfor (mg) | 1039,4±233,61 | 1068,82 (470,12-1390,31) | 1039,7±268,99 | 1007,14 (587,21-1782,05) |
| Demir (mg) | 8,6±2,62 | 9,06 (4,95-15,52) | 8,4±3,20 | 7,92 (5,10-17,93) |
| Çinko (mg) | 9,1±3,00 | 8,66 (5,44-14,66) | 8,6±2,62 | 8,18 (4,30-14,12) |

EK-7. Bazı Biyokimyasal Parametreler İçin Referans Aralıkları

| **Biyokimyasal bulgular** | **Referans aralık** |
|---|---|
| Açlık kan glukozu (mg/dL) | 74 – 100 |
| Açlık insülini (mU/L) | 3 – 25 |
| Trigliserid (mg/dL) | <150 |
| HDL-kolesterol (mg/dL) | >59 |
| LDL-kolesterol (mg/dL) | <130 |
| VLDL-kolesterol (mg/dL) | 10-40 |
| Total kolesterol (mg/dL) | 0-200 |
| CRP (mg/L) | 0-5 |
| Androstenedion (ng/mL) | 0,9 – 3 |
| Total testosteron (ng/dL) | 8,38 – 35,01 |
| Serbest testosteron (pg/mL) | 0 – 4,6 |
| Prolaktin (ng/mL) | 2,8 – 29,2 |
| DHEA-S (µg/dL) | 25,9-460,2 |
| TSH (µIU/mL) | 0,55-4,78 |

# ÖZGEÇMİŞ

**Kişisel Bilgiler**

Soyadı, adı : ÇITAR DAZIROĞLU, Merve Esra

Uyruğu : T.C

**Eğitim**

| **Derece** | **Okul/Program** | **Mezuniyet Tarihi** |
|---|---|---|
| Doktora | Gazi Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı | Devam Ediyor |
| Yüksek Lisans | Gazi Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı | 2019 |
| Lisans | Başkent Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik Bölümü | 2017 |
| Lise | Kalaba Anadolu Lisesi | 2012 |

**İş Deneyimi**

| **Yıl** | **Çalıştığı Yer** | **Görev** |
|---|---|---|
| 2018-devam ediyor | Gazi Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü | Araştırma Görevlisi |

**Yabancı Dil**

İngilizce

**Yayınlar**

1. Mortaş, H., Navruz-Varlı, S., Çıtar-Dazıroğlu, M. E., & Bilici S. Can Unveiling the Relationship between Nutritional Literacy and Sustainable Eating Behaviors Survive Our Future? *Sustainability, 15*(8), 13925.

2. Çıtar Dazıroğlu, M. E., & Bilici, S. (2023). The hidden threat to food safety and human health: microplastics. *Environment, Development and Sustainability*, 1-23.

3. Karaçil Ermumcu, M. Ş., Çıtar Dazıroğlu, M. E., Erdoğan Gövez, N., & Acar Tek, N. (2023). Evaluation of personal water footprint components in Turkey: factors associated with obesity and food consumption. *International Journal of Environmental Health Research,* 1-11.

4. Çıtar Dazıroğlu, M. E., & Acar Tek, N. (2023). Water Consumption: Effect on Energy Expenditure and Body Weight Management. *Current Obesity Reports*, 1-9.

5. Köksal, E., Bilici, S., Dazıroğlu, M. E. Ç., & Gövez, N. E. (2023). Validity and reliability of the Turkish version of the Sustainable and Healthy Eating Behaviors Scale. *British Journal of Nutrition, 129*(8), 1398-1404.

6. Çıtar Dazıroğlu, M. E., & Sağdıçoğlu Celep, A. G. (2023). Determination of Nutrient Intake and Dietary Antioxidant Capacity in Autism Spectrum Disorder: A Case–Control Study. *Journal of autism and developmental disorders*, 1-11.

7. Çıtar Dazıroğlu, M. E., & Acar Tek, N. (2023). The Effect on Inflammation of Adherence to the Mediterranean Diet in Polycystic Ovary Syndrome. *Current Nutrition Reports, 12*(1), 191-202.

8. Çıtar Dazıroğlu, M. E., & Köksal, E. (2023). Evaluation of Body Composition in Disabled People: A Traditional Review. *Turkiye Klinikleri Journal of Health Sciences, 8*(2).

9. Dazıroğlu, M. E. Ç., & Yıldıran, H. (2023). Intestinal dysbiosis and probiotic use: its place in hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Annals of Gastroenterology, 36*(2), 141.

10. Mengi Çelik, Ö., Köksal, E., Akpinar, Ş., Kocaadam Bozkurt, B., Erdoğan Gövez, N., Çıtar Dazıroğlu, M. E., Karaçil Ermumcu, M. Ş., & Acar Tek, N. (2022). Association between ecological footprint awareness and health literacy in adults: a population-based study from Turkey. *International journal of environmental health research*, 1-10.

11. Yildiz, M., Daziroğlu, M. E. Ç., & Akbulut, G. (2022). The Effect of the Covid-19 Pandemic on Nutritional Status and Anxiety Levels in Turkish Young Adults. *Malawi Medical Journal, 34*(2), 95-104.

12. Ağagündüz, D., Çelik, M. N., Çıtar Dazıroğlu, M. E., & Capasso, R. (2021). Emergent drug and nutrition interactions in COVID-19: a comprehensive narrative review. *Nutrients, 13*(5), 1550.

13. Dazıroğlu, M. E. Ç., & Akdevelioğlu, Y. (2021). Oral Kontraseptif Kullanımının Sağlık ve Serum Mikro Besin Ögesi Seviyeleri Üzerine Etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi, 49*(2), 90-96.

14. Dazıroğlu, M. E. Ç., Yıldız, M., & Akbulut, G. (2021). COVID-19 pandemisine diyetetik bakış: Besin, besin destekleri ve tıbbi beslenme tedavisi. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, *8*(1), 13-22.

15. Çıtar Dazıroğlu, M. E., & Tek, N. (2021). Evaluation of Dietary Fiber Adequacy According to Malnutrition Status in Elderly People. *Focus on medical sciences, 7*(1).

16. Çıtar Dazıroğlu, M. E., Sağdıçoğlu Celep, A. G., & Öztürk, C. (2021). Otizm Spektrum Bozukluğunda Beslenmenin Rolü Üzerine Geleneksel Bir Derleme. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*, *6*(4).

17. Dazıroğlu, M. E. Ç., Yıldız, M., & Akbulut, G. (2020). Changes in Food Intake Patterns During Covid-19 Pandemic: A Pilot Study. *Journal of Gazi University Health Sciences Institute*, *2*(2), 38-44.

18. Dazıroğlu, M. E. Ç., & Beyaz, E. K. (2020). Bariatrik Cerrahide Tıbbi Beslenme Tedavisi. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi-BÜSBİD*, *5*(1).

**Hobiler**

Seyahat etmek, film izlemek



*GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..*