



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA
TEZİ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA
SİRKADİYEN MELATONİN RİTMİ İLE UYKU,
BESLENME VE YEME DAVRANIŞLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

BÜŞRA BAŞAR GÖKCEN

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

NİSAN 2022



**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA SİRKADİYEN
MELATONİN RİTMİ İLE UYKU, BESLENME VE YEME DAVRANIŞLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Büşra BAŞAR GÖKCEN

**DOKTORA TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

NİSAN 2022

ETİK BEYAN

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

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Büşra BAŞAR GÖKCEN

19/04/2022

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA SİRKADİYEN MELATONİN RİTMİ İLE
UYKU, BESLENME VE YEME DAVRANIŞLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ
(Doktora Tezi)

Büşra BAŞAR GÖKCEN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Nisan 2022

ÖZET

Bu araştırma; PKOS’lu kadınlarda günlük melatonin ritmi ile beslenme durumu ve davranışları, uyku kalitesi, depresyon, metabolik bozukluklar arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesine yönelik kesitsel tasarımda bir araştırmadır. Doğurgan çağıdaki kadınlarda yürütülen bu araştırmaya 33 PKOS’lu ve 33 sağlıklı olmak üzere 66 kadın dahil edilmiştir. Kadınların beslenme davranışları, diyetle enerji ve besin ögesi alımları, fiziksel aktivite düzeyleri, uyku ve duygu durumları, sirkadiyen tercihleri anket formu aracılığıyla değerlendirilmiş ve ayrıca antropometrik ölçümleri, kan ve tükürük örnekleri alınmıştır. Elde edilen veriler, BKİ gruplarına göre analiz edilmiştir. Sonuç olarak fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS’lu kadınlarda ÜFYO Kontrolsüz Yeme puanının daha yüksek olduğu ($p<0,05$); buna karşın diyetle günlük enerji ve makrobesin öğeleri alımları açısından gruplar arasında farklılık olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur. PKOS’lu kadınlarda Fertilité Diyet Skorunun toplam protein skoru daha yüksek ve diyetle posalı alımı (gram/gün) daha düşüktür ($p<0,05$). Sağlıklı kadınlara kıyasla duygu durumunu değerlendiren BDÖ ve uyku kalitesini değerlendiren PUKİ toplam puanları PKOS’lu kadınlarda daha yüksektir ($p<0,05$). Fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınların bel/kalça oranı ve normal vücut ağırlıklı PKOS’lu kadınların HOMA-IR ve VAI değerleri BKİ eşleştirilmiş sağlıklı kadınlara kıyasla daha yüksektir ($p<0,05$). PKOS’lu kadınlarda SAÖ toplam puanı daha düşük olmasına rağmen ($p<0,05$); dört zaman noktasında tükürük melatonin düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur. PKOS’lu kadınlarda günlük melatonin ritmi ile uyku kalitesi, depresyon ve bilişsel kısıtlama davranışı arasında anlamlı ilişkilerin olduğu görülmeye rağmen ($p<0,05$); bu ritim obezite, insülin direnci ve hiperandrojenizm ile ilişkili bulunmamıştır ($p>0,05$). Sonuç olarak PKOS’lu kadınlarda melatonin düzeylerinden bağımsız normal olmayan bir melatonin ritim olabileceği düşünülmüş olup; ileriki çalışmalara ihtiyaç olduğu ortaya konulmuştur.

Bilim Kodu : 10105.01
Anahtar Kelimeler : Polikistik over sendromu, melatonin, uyku kalitesi, depresyon, obezite
Sayfa Adedi : 304
Danışman : Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ

THE ASSESSMENT OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CIRCADIAN MELATONIN
RHYTHM AND SLEEP, NUTRITION AND EATING BEHAVIORS IN WOMEN WITH
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

(Ph. D. Thesis)

Büşra BAŞAR GÖKCEN

GAZI UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

April 2022

ABSTRACT

This research is a cross-sectional study to evaluate the relationships between daily melatonin rhythm and nutritional status and behaviors, sleep quality, depression, and metabolic disorders in women with PCOS. This study, which was conducted in women of childbearing age, included 66 women, 33 with PCOS and 33 healthy. The women's nutritional behaviors, dietary energy and nutrient intakes, physical activity levels, sleep and mood states, and circadian preferences were evaluated through a questionnaire, and anthropometric measurements, blood and saliva samples were also taken. Obtained data were analyzed according to BMI groups. As a result, it was found that TFEQ Uncontrolled Eating score was higher in women with PCOS compared to overweight/obese healthy women ($p<0,05$), but there was no difference between the groups in terms of daily energy and macronutrient intakes with diet ($p>0,05$). Total protein score of Fertility Diet Score is higher and dietary fiber intake (gram/day) is lower in women with PCOS ($p<0,05$). Compared to healthy women, BDI assessing mood and PSQI assessing sleep quality had higher total scores in women with PCOS ($p<0,05$). The waist/hip ratio of women with overweight/obese PCOS and the HOMA-IR and VAI values of women with normal body weight PCOS were higher compared to BMI-matched healthy women ($p<0,05$). Although the MEQ total score was lower in women with PCOS ($p<0,05$), there was no difference between the groups in terms of salivary melatonin levels at four time points ($p>0,05$). Although significant correlations were observed between daily melatonin rhythm and sleep quality, depression and cognitive restriction behaviour in women with PCOS ($p<0,05$), this rhythm was not found to be associated with obesity, insulin resistance and hyperandrogenism ($p>0,05$). As a result, it was thought that there may be an abnormal melatonin rhythm independent of melatonin levels in women with PCOS, and it was revealed that further studies are needed.

Science Code : 10105.01

Key Words : Polycystic ovary syndrome, melatonin, sleep quality, depression, obesity

Page Number : 304

Supervisor : Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ

TEŞEKKÜR

Tez çalışmasının planlanması ve yürütülmesi süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, çalışmanın her aşamasında desteğini ve emeğini esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ’a,

Fethiye Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği çalışanlarından Uzm. Dr. Osman İNCE ve Esra İNCE başta olmak üzere veri toplanmasında kolaylık sağlayan ve çalışma süresince desteklerini esirgemeyen tüm personele, çalışmama gönüllü katılan ve çalışmamın var olmasını sağlayan tüm katılımcılara,

Araştırmamın yürütülmesi esnasında manevi desteklerini esirgemeyen Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü’ndeki bütün değerli hocalarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma

Araştırmamın yürütülmesinde beni daima motive eden ve desteklerini esirgemeyen başta Fethiye Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Fatmagül YUR’a ve benimle aynı yolda yürüyen canım arkadaşlarım Araş. Gör. Rabia Büşra IŞIN, Araş. Gör. Ferda Akyüz ÖZDEMİR ve Araş. Gör. Recep KARA’ya

Doktora eğitimim süresince 2211A-Genel Yurtiçi Doktora Burs Programı bursiyeri olmama fırsat vererek beni maddi yönden destekleyen TÜBİTAK’a ve

Biyolojik numunelerin saklanması ve depolanmasında destekleri açısından Fethiye Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya Uzmanı Uzm. Dr. Sadinaz AKDU’ya

Bu günlere gelmemi sağlayan, her zaman ve her şekilde yanımda olduklarını bildiğim, en büyük zenginliğim olan canım anneme, babama ve kardeşlerime

Hayatımdaki en değerli yol arkadaşım, destekçim, her zaman yanımda olan sevgili eşim Arif GÖKCEN’e ve biricik balım Arif Selim GÖKCEN’e

Şükranlarımı, sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Polikistik Over Sendromunun Tanımlanması	5
2.2. Polikistik Over Sendromunun Bulgu ve Belirtileri	5
2.3. Polikistik Over Sendromunun Tanılanması	6
2.4. Polikistik Over Sendromunun Etiyopatogenezi	8
2.5. Polikistik Over Sendromu ile İlişkili Metabolik Bozukluklar	16
2.6. Polikistik Over Sendromu İlişkili Sirkadiyen Ritim Bozuklukları	24
2.7. Polikistik Over Sendromunda Melatonin: Terapötik Bakış Açısı.....	26
2.7.1. Melatoninin üreme disfonksiyonları üzerine terapötik etkileri.....	28
2.7.2. Melatoninin metabolik disfonksiyonlar üzerine terapötik etkileri.....	32
2.7.3. Melatoninin mental sağlık disfonksiyonları üzerine terapötik etkileri	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı.....	37
3.2. Araştırma Örneklemine Seçimi	38
3.3. Araştırmanın Genel Planı.....	39
3.4. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi.....	41

	Sayfa
3.4.1. Genel özelliklerin değerlendirilmesi	41
3.4.2. Beslenme davranışlarının değerlendirilmesi	41
3.4.3. Diyetle alınan enerji ve besin öğelerinin değerlendirilmesi.....	43
3.4.4. Uyku kalitelerinin değerlendirilmesi	45
3.4.5. Duygu durumlarının değerlendirilmesi	48
3.4.6. Sabahçıl-akşamcıl kronotiplendirmenin değerlendirilmesi	49
3.4.7. Fiziksel aktivite düzeylerinin değerlendirilmesi	49
3.4.8. Antropometrik ölçüm ve vücut bileşimlerinin değerlendirilmesi	50
3.4.9. Kan numunelerinin toplanması ve analizlerin değerlendirilmesi	52
3.4.10. Tükürük numunelerin toplanması ve analizlerinin değerlendirilmesi	57
3.4.11. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	60
4. BULGULAR	63
4.1. Bireylere İlişkin Genel Özellikler	63
4.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları ve Davranışları	67
4.3. Bireylerin Diyetle Aldıkları Enerji ve Besin Öğeleri.....	73
4.4. Bireylerin Uyku Alışkanlıkları ve Uyku Kaliteleri	83
4.5. Bireylerin Duygu Durumları ve Depresyon Düzeyleri	88
4.6. Bireylerin Sabahçıl-Akşamcıl Kronotiplendirilmesi.....	91
4.7. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeyleri	93
4.8. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri ve Vücut Bileşimleri	96
4.9. Bireylerin Biyokimyasal Parametreleri.....	100
4.10. Bireylerin Tükürük Melatonin Düzeyleri.....	106
4.11. Değişkenlerin Korelasyon Analizleri	113
5. TARTIŞMA	129
5.1. Bireylere İlişkin Genel Özelliklerin Değerlendirilmesi	129
5.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları ve Davranışlarının Değerlendirilmesi	132

Sayfa

5.3. Bireylerin Günlük Diyetle Aldıkları Enerji ve Besin Öğelerinin Değerlendirilmesi.....	142
5.4. Bireylerin Uyku Alışkanlıkları ve Uyku Kalitelerinin Değerlendirilmesi	154
5.5. Bireylerin Duygu Durumları ve Depresyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi	162
5.6. Bireylerin Sabahçıl-Akşamcıl Kronotiplendirmesinin Değerlendirilmesi.....	163
5.7. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Değerlendirilmesi	164
5.8. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri ve Vücut Bileşimlerinin Değerlendirilmesi.....	165
5.9. Bireylerin Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	168
5.10. Bireylerin Tükürük Melatonin Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	180
5.11. Değişkenlerin Korelasyon Analizlerinin Değerlendirilmesi	183
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	199
KAYNAKLAR	209
EKLER.....	265
EK-1. Muğla İl Sağlık Müdürlüğü Fethiye Devlet Hastanesi Başhekimlik İzni	266
EK-2. Etik Kurul Onayı	267
EK-3. Muğla İl Sağlık İzni.....	269
EK-4. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	270
EK-5. Araştırmaya Özgü Anket Formu	274
EK-6. Çevrimiçi Anket formu	289
EK-7. Tükürük Toplama Kılavuzu	292
EK-8. Tükürük Toplama Zaman Çizelgesi	294
EK-9. Tükürük Toplama Kontrol Listesi.....	295
EK-10. Laboratuvar Referans Değerleri	296
EK-11. Biyolojik Materyal Transfer Formu	297
EK-12. Kan Numunelerine Ait Tüplerin Analiz Edilmeden Önceki Görünümü.....	298
EK-13. Serum İnsülin Analizinin ELISA Yöntemi Aşamaları.....	299

	Sayfa
EK-14. SHBG Analizinin ELISA Yöntemi Aşamaları	300
EK-15. Tükürük Numunelerine Ait Tüplerin Santrifüj Önceki Görünümü	301
ÖZGEÇMİŞ	303

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Çeşitli kuruluşların PKOS Tanı Kriterleri	7
Çizelge 2.2. Polikistik Over Sendromunun fenotipik sınıflandırması	8
Çizelge 3.1. Aşırı Besin İsteği Ölçeği ve Üç Faktörlü Yeme Ölçeğinin alt faktör adları ve maddeleri	42
Çizelge 3.2. Üç Faktörlü Yeme Ölçeği için dönüştürülmüş ölçek puanlarının hesaplanması.....	43
Çizelge 3.3. Fertilite Diyet Skorunun bileşenleri ve puanlama sistemi	44
Çizelge 3.4. Pittsburg Uyku Kalite İndeksi alt bileşen tanım ve maddeleri	45
Çizelge 3.5. Pittsburg Uyku Kalite İndeksi alt bileşen puanlarının hesaplanması	46
Çizelge 3.6. Beck Depresyon Ölçeği alt boyutlarının tanımı ve maddeleri.....	48
Çizelge 3.7. Beck Depresyon Ölçeğine göre depresyonun vegetatif belirtileri.....	48
Çizelge 3.8. Araştırma kapsamındaki panel testleri.....	53
Çizelge 4.1. Bireylerin genel özelliklerinin dağılımı.....	64
Çizelge 4.2. Bireylerin ailesel PKOS ve diyabet öykülerinin dağılımı	65
Çizelge 4.3. Bireylerin menstrüal döngü özelliklerinin ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt ve üst değerleri ve menstrüal döngü aralığı dağılımları.....	66
Çizelge 4.4. Bireylerin beslenme alışkanlıklarının dağılımı.....	68
Çizelge 4.5. Bireylerin Aşırı Besin İsteği Ölçeği (ABİÖ) toplam ve alt faktör puanlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt ve üst değerleri.....	70
Çizelge 4.6. Bireylerin Üç Faktörlü Yeme Ölçeği (ÜFYO) toplam ve alt faktör puanlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt ve üst değerleri.....	72
Çizelge 4.7. Bireylerin diyetle günlük enerji, karbonhidrat ve posa alımlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri.	75
Çizelge 4.8. Bireylerin diyetle günlük protein alımının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri	76
Çizelge 4.9. Bireylerin Fertilite Diyet Skoru protein bileşen puanlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri.....	77

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.10. Bireylerin diyetle günlük yağ alımının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri	78
Çizelge 4.11. Bireylerin diyetle günlük vitamin ve mineral alımlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri	80
Çizelge 4.12. Bireylerin uyku süreleri ve uykuya dalma sürelerinin ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri	84
Çizelge 4.13. Bireylerin uyku başlangıç ve bitiş zamanlarının ve bazı uyku alışkanlıklarının dağılımı	85
Çizelge 4.14. Bireylerin Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi toplam puanlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri ve ölçek toplam puanına göre uyku kalitelerinin dağılım yüzdeleri (%)	86
Çizelge 4.15. Bireylerin Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi alt bileşen puanlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri	87
Çizelge 4.16. Bireylerin Beck Depresyon Ölçeği toplam ve alt boyut puanlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri	89
Çizelge 4.17. Bireylerin Beck Depresyon Ölçeğine göre depresyon şiddeti ve vegetatif belirtilerinin dağılımı	90
Çizelge 4.18. Bireylerin “Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği” puanının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri ve SAÖ puanına göre kronotiplendirme dağılım yüzdeleri (%)	92
Çizelge 4.19. Bireylerin farklı düzeylerdeki (şiddetli, orta ve hafif) fiziksel aktivite durumları	94
Çizelge 4.20. Bireylerin Uluslararası Fiziksel Aktivite Ölçeği kapsamında toplam MET değerlerinin ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri ve MET değerleri dağılımı (%)	95
Çizelge 4.21. Bireylerin bazı antropometrik ölçüm değerlerinin ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri	97
Çizelge 4.22. Bireylerin vücut analiz ölçüm değerlerinin ve bazı antropometrik indekslerinin ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri	98
Çizelge 4.23. Bireylerin çevre ölçüm değerlerine göre antropometrik risk dağılımları .	99

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.24. Bireylerin “Glukoz Metabolizması” ile ilişkin biyokimyasal bulgularının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri.....	101
Çizelge 4.25. Bireylerin “Lipit Metabolizması” ile ilişkin biyokimyasal bulguları ve lipoprotein oranlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri.....	102
Çizelge 4.26. Bireylerin “Üreme Sistemi” ile ilişkin biyokimyasal bulgularının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri.....	103
Çizelge 4.27. Bireylerin diğer biyokimyasal bulgularının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri.....	105
Çizelge 4.28. Bireylerin tükürük melatonin düzeylerinin ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri.....	107
Çizelge 4.29. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda antropometrik ölçümler ve metabolik profil göstergeleri arasındaki korelasyon analizleri	114
Çizelge 4.30. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda antropometrik ölçümler ve diğer değişkenlerin arasındaki korelasyon analizleri.....	116
Çizelge 4.31. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda glukoz biyogöstergeleri ve diğer değişkenlerin arasındaki korelasyon analizleri.....	117
Çizelge 4.32. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda lipit biyogöstergeleri ve diğer değişkenlerin arasındaki korelasyon analizleri.....	118
Çizelge 4.33. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda tiroid biyogöstergeleri ve diğer değişkenlerin arasındaki korelasyon analizleri.....	119
Çizelge 4.34. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda hiperandrojenizm ve metabolik profil göstergeleri arasındaki korelasyon analizleri	120
Çizelge 4.35. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda hiperandrojenizm ile diğer değişkenlerin arasındaki korelasyon analizleri.....	121
Çizelge 4.36. Polikistik Over Sendromunda diğer değişkenlerin birbirleri ile korelasyon analizleri.....	122
Çizelge 4.37. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda diyetle makrobesin ögesi alımları ve metabolik göstergeler arasındaki korelasyon analizleri	124
Çizelge 4.38. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda diyetle makrobesin ögesi alımı ile diğer değişkenler arasındaki korelasyon analizleri.....	125

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Polikistik Over Sendromundaki HPG aks anormallikleri.....	9
Şekil 2.2. Polikistik Over Sendromunun karakteristik özelliklerinin patogenezi.....	10
Şekil 2.3. Ovaryum teka ve granüloza hücrelerinde androjenlerin biyosentez yolağı....	13
Şekil 2.4. Adrenal korteksin zona glomerulosa, zona reticularis ve fasciculata bölgelerinde androjenlerin biyosentez yolağı	15
Şekil 2.5. İnsülinin hedef hücre membranı üzerindeki sinyalizasyonu	18
Şekil 2.6. Sirkadiyen sistemindeki transkripsiyon-translasyon geri bildirim döngüleri.	25
Şekil 2.7. Sirkadiyen gece sürecinde melatonin salınımının şematik gösterimi.....	27
Şekil 2.8. Melatonin biyosentezinin şematik gösterimi	28
Şekil 3.1. Araştırma örnekleminin BKİ ve hastalık durumuna göre gruplandırılması ...	39
Şekil 3.2. Transfer öncesi ve sonrasında tükürük numuneleri	58
Şekil 4.1. Normal vücut ağırlıklı PKOS’lu ve sağlıklı kadınlarda dört zaman noktasına ait tükürük melatonin düzeyleri (pg/mL)	108
Şekil 4.2. Fazla kilolu/obez PKOS’lu ve sağlıklı kadınlarda dört zaman noktasına ait tükürük melatonin düzeyleri (pg/mL).....	109
Şekil 4.3. Beden Kütle İndeksinden bağımsız PKOS’lu ve sağlıklı kadınlarda dört zaman noktasına ait tükürük melatonin düzeyleri (pg/mL)	110
Şekil 4.4. Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlarda dört zaman noktasına ait tükürük melatonin düzeyleri (pg/mL).....	111
Şekil 4.5. Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlarda dört zaman noktasına ait tükürük melatonin düzeyleri (pg/mL)	112
Şekil 4.6. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda obezite ve ilişkili metabolik profil ile diğer değişkenlerin ilişkisi	126
Şekil 4.7. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda biyokimyasal hiperandrojenizm ile diğer değişkenlerin ilişkisi	127
Şekil 4.8. Polikistik Over Sendrom tanılı kadınlarda diyetle makrobesin ögesi alımı ile diğer değişkenlerin ilişkisi	128

SİMGELER VE KISALTMALAR

Çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
%	Yüzde
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
μg	Mikrogram
cm	Santimetre
dL	Desilitre
g	Gram
IU	İnternasyonal Ünite
kg	Kilogram
kcal	Kilokalori
m ²	Metrekare
mcg	Mikrogram
mL	Mililitre
n	Örneklem sayısı
ng	Nanogram
p	Anlamlılık düzeyi
r	İlişki katsayısı
S	Sayı
SS	Standart sapma
$\bar{X}$	Ortalama
χ^2	Ki-kare

Kısaltmalar	Açıklamalar
11 β -HSD1	11 β -Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 1
17 β -HSD	17 β Hidroksisteroid Dehidrogenaz

Kısaltmalar**Açıklamalar**

3β-HSD	3 β Hidroksisteroid Dehidrogenaz
AANAT	Arilalkilamin N-Asetil-Transferaz
ABİÖ	Aşırı Besin İsteği Ölçeği
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
AE-PCOS	Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society
AgRP	Agouti İlişkili Peptit
AKR1C3	Aldoketoredüktaz Tip 1 C3
Akt	RAC- α -Serin/Treonin Protein Kinaz
ARNTL	Aril Hidrokarbon Reseptör Nükleer Translokator Benzeri Protein
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
BDÖ	Beck Depresyon Ölçeği
BK	Bilişsel Kısıtlama
BKİ	Beden Kütle İndeksi
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
ChREBP	Karbonhidrata Duyarlı Element Bağlayıcı Proteini
Cry	Kriptokrom Genleri
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	Dehidroepiandrosteron Sülfat
DHT	Dihidrotestosteron
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DY	Duygusal Yeme
ECLIA	Electrochemiluminescence Immünoassay
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
FSHR	FSH Hormon Reseptörü
GLUT	Glukoz Tansporter
GnIH	Gonadotropin İnhibe Edici Hormon
GnRH	Gonadotropin Salıverici Hormon
GWAS	Genome-Wide Association Studies
HA	Hiperandrojenik Anovülasyon
HIOMT	Hidroksinol-O-Metiltransferaz

Kısaltmalar	Açıklamalar
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
HPG	Hipotalamus Hipofiz Gonadal
HSL	Hormon Duyarlı Lipaz
IGFR	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Reseptörü
IPAQ-SF	International Physical Activity Questionnaire-Short Form
IR	İnsülin Reseptörü
IRβ	İnsülin Reseptörü β
IRS	İnsülin Reseptör Substrat
KY	Kontrolsüz Yeme
LAP	Lipid Accumulation Product (Lipit Birikim Ürünü)
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/Mass Spectrometry
LH	Lüteinleştirici Hormon
LHR	LH Hormon Reseptörü
MAPK	Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz
MD	Menstrüal Döngü
MET	Metabolik Eşdeğer
MT	Melatonin Reseptörü
mTORC1	The Mammalian Target Of Rapamycin Complex 1
NIH	National Institutes of Health
NPY	Nöropeptit Y
P450c17	17- α -Hidroksilaz/17,20-Liyaz
P450scc	Sitokrom P450 Kolesterol Yan Zincir Ayıran Enzim
PDK1	Protein Kinaz 1
Per	Periyot Genleri
PI3K	Fosfotidilinositol-4,5-Bifosfat-3-Kinaz
PKA/StAR	Protein Kinaz A/Steroidojenik Akut Regülatör Protein
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PPARα/δ	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör α/δ
PUKI	Pittsburg Uyku Kalite İndeksi
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SCN	Suprakiazmatik Çekirdek

Kısaltmalar**Açıklamalar**

SEEM	Selektif Östrojen Enzim Modülatörü
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
SHBG	Cinsiyet Hormonu Bağlayıcı Globülin
T	Testosteron
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TSH	Troid Stimule Edici Hormon
ÜFYO	Üç Faktörlü Yeme Ölçeği
VAI	Visceral Adiposity Index (Visseral Adipozite İndeksi)

1. GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların hemen hemen %7-10'nunu etkileyen ve infertilitenin %80'ninden sorumlu olan jinekolojik bir endokrin bozukluktur [1-3]. Endokrin ve metabolik anormalliklerin geniş bir aralığı ile ilişkili PKOS hiperinsülinemi, insülin direnci, obezite ve dislipidemi gibi metabolik sendromun bileşenlerini de beraberinde getirmektedir [4]. Sendroma eşlik eden bu anormalliklerin patogenezi üzerine birçok çalışma yapılmasına rağmen; bu konu halen açıklığa kavuşmamıştır [5, 6]. Son yıllarda bozulmuş sirkadiyen melatonin ritminin de bu sendrom patogenezinde rolü olabileceği ileri sürülmüş ve araştırmacılar bu konu üzerine yoğunlaşmaya başlamıştır [7-9]. İlk olarak 1950'li yıllarda "indolamin hormon" olarak tanımlanan melatonin, sirkadiyen ritmin en önemli belirteçidir. Bu hormon, ana olarak epifiz bezinde sentezlenmekle birlikte; ayrıca gastrointestinal sistem, deri, retina, kemik iliği ve lenfositlerde de sentezlenmektedir. Melatoninin oosit ve foliküler hücrelerde de sentezlendiği görülmesi ile birlikte, bu hormonun üreme sistemi üzerindeki etkisi araştırılmaya başlanmıştır [10-12].

Bugüne kadar sirkadiyen ve mevsimsel ritimler, bağışıklık sistemi ve uyku üzerindeki rolleri ile bilinen melatonin ayrıca antioksidan, antianjiyojenik, antikanserojenik, antiinflamatuvar, immünomodülatör ve nöroprotektif etkilere sahiptir. Melatonin bu etkileri ile PKOS'a eşlik eden obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi hastalıkların ve mental hastalıkların kontrolünü kolaylaştırmaktadır [13]. Bundan dolayı PKOS'a eşlik eden bu olumsuz sağlık sonuçlarını hafifletebilecek ve önleyebilecek hedefler arasında melatoninin kritik bir öneme sahip olabileceği ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmalar, melatoninin besin tüketiminden bağımsız bir şekilde vücut ağırlığını azaltabileceğini ve böylelikle sendromun patogenezinde bulunan insülin direnci ve obezite şiddetini hafifletebileceğini ortaya koymuşlardır [14-17]. Melatonin bu etkisini termogenik proteinler ile adipoz doku kahverengileşmesini artırarak ve mitokondriyal oksidatif stresi azaltarak gerçekleştirmektedir. Bu mekanizmaların obezite ilişkili diğer metabolik bozukluklar üzerinde olumlu etki gösterebileceği ileri sürülmektedir [18, 19].

Melatonin metabolik profil üzerindeki etkisine ek olarak; duygu durumu, uyku alışkanlıkları ve beslenme davranışları üzerinde de etki göstermektedir. Özellikle melatonin ile depresyon ve uyku bozuklukları arasındaki ilişki yıllardır bilinmekte olup; sağlıklı bireylere kıyasla bu bozukluklara sahip bireylerin uyku zamanı melatonin düzeylerinin daha az olduğu ve aynı

zamanda melatonin desteğinin depresif semptomlar ve uyku bozuklukları üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [20-22]. Melatonin, anti-depresan etkisini vücudun sirkadiyen ritmini sürdürerek, suprakiazmatik çekirdekdeki clock genlerinin ekspresyonunu düzenleyerek ve depresif ruh hali ile ilişkili serotoninergik nörotransmisyon anahtar genleri modüle ederek gerçekleştirmektedir. Bununla birlikte uyku kalitesini artırıcı etkisini uyku-uyanıklık döngüsünü düzenleyerek ve melatonergik nörotransmisyon anahtar gen ekspresyonunu modüle ederek gerçekleştirmektedir [23].

Bugüne kadar PKOS'un psikolojik yönünün yeterince ilgi görmemesi, bu sendrom ile ilişkili anormal beslenme davranışlarının anlaşılması konusunda sınırlılığa neden olmuştur [24-26]. Bozulmuş yeme davranışlarının (tıkınırcasına yeme bozukluğu ve gece yeme sendromu vb.) görülme riskinin PKOS'lu kadınlarda dört kattan daha fazla olduğu yakın zamanda ortaya konulmasına rağmen [26]; melatoninin bozulmuş beslenme davranışları üzerindeki etkisi sınırlı bir araştırma konusu olarak kalmaktadır [27].

Sonuç olarak PKOS'lu kadınlar morbidite ve erken mortalite nedenlerinin çoğu açısından artmış riske sahip olduğundan yeni tedavi hedeflerine karşı ilgi artmıştır [7]. Bu hedeflerden biri beklendiği gibi bu sendromun patogenezinde de yer alabileceği ileri sürülen sirkadiyen ritim bozuklukları ile ilgilidir [28]. Sirkadiyen ritmin iyi bilinen göstergelerinden melatonin, sendromdan bağımsız olarak sendromun patogenezinde yer alan veya sendroma eşlik eden durumlar ile yakından ilişkilendirilmekle birlikte; PKOS'lu kadınlarda yapılan çalışmalar halen sınırlı kalmaktadır. Bu sınırlılık üzerine planlanan bu araştırmanın amacı, PKOS'un patogenezinde yer alan ve sendroma eşlik eden durumlar (metabolik bozukluklar, endokrin bozukluklar ve mental sağlık bozuklukları) ile sirkadiyen ritim belirteçlerinden melatonin arasındaki ilişkinin ortaya konulmasıdır. Bu amaç doğrultusunda araştırmanın hipotezleri;

- ✓ Polikistik Over Sendrom varlığı ile günlük melatonin ritmi ve kronotiplendirme tercihi arasında bir ilişki vardır.
- ✓ Polikistik Over Sendrom varlığı ile kötü uyku kalitesi, depresyon ve anormal beslenme davranışları ve diyetle enerji ve besin ögesi alımı arasında bir ilişki vardır.
- ✓ Polikistik Over Sendrom tanısı alan kadınlarda glukoz ve lipit metabolizması ile ilişkili biyokimyasal parametreler ile günlük melatonin ritmi arasında bir ilişki vardır.
- ✓ Polikistik Over Sendrom tanısı alan kadınlarda hiperandrojenizm ilişkili biyokimyasal parametreler ile günlük melatonin ritmi arasında bir ilişki vardır.

- ✓ Polikistik Over Sendrom tanısı alan kadınlarda kötü uyku kalitesi, depresyon ve anormal beslenme davranışları ile günlük melatonin ritmi arasında bir ilişki vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromunun Tanımlanması

Hiperandrojenik anovülasyon (HA) ve Stein Leventhal sendromu olarak da bilinen Polikistik Over Sendromu (PKOS), ilk kez 1935 yılında Irving Stein ve Michael Leventhal tarafından “amenore, hirsutizm, genişlemiş polikistik yumurtalıklar ve obezitenin bir arada olduğu” bir sendrom olarak yedi vaka üzerinde tanımlanmıştır [29, 30]. Dünya çapında üreme çağındaki kadınlarda yaygın görülen PKOS, androjen fazlalığı (biyokimyasal olarak hiperandrojenizm ve/veya klinik olarak hirsutizm ve akne) ve ovulatör disfonksiyonlar (oligoanovülasyon ve/veya ultrasonografide polikistik yumurtalık görünümü) ile karakterize bulgu ve belirtilerin kombinasyonu olarak tanımlanan heterojen bir endokrinopatidir [31, 32]. Bu sendrom, başta üreme bozuklukları olmak üzere birçok metabolik ve psikolojik bozuklukları da beraberinde getirmektedir [33, 34]. Sendroma obezite, insülin direnci, hiperlipidemi, metabolik sendrom, hipertansiyon, obstrüktif uyku apnesi ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi birçok metabolik bozukluk ve aynı zamanda depresyon, anksiyete ve yeme bozuklukları gibi birçok psikolojik bozukluk eşlik etmektedir [35]. Üreme, metabolik ve endokrin disfonksiyonların geniş bir aralığının eşlik etmesi nedeniyle bu sendromun tanımlanması her zaman bir tartışma konusu olmuş ve sendromun bulgu ve belirtilerinin farklı kombinasyonu da sendromun tanı ve tedavisinde farklılıklara neden olmuştur [36].

Polikistik Over Sendromunun görülme sıklığı; etnik köken, çevresel ve genetik faktörler ve ayrıca tanılamada kullanılan kriterlere bağlı olarak değişebilmektedir [37]. Bu faktörler göz önüne alındığında; sendromun küresel olarak prevalansının üreme çağındaki kadınlarda %5-15 aralığında olduğu ileri sürülmüştür [38]. Liu ve ark., Hastalıkların Global Yüku 2017 Çalışması ile PKOS’un dünya çapında hastalık yükünü değerlendirmişlerdir. Sonuçta, 2017 yılında PKOS insidansının dünya çapında 1,55 milyon olduğunu ve yaş için ayarlanmış insidansın 2007 yılından 2017 yılına kadar %1,45 oranında arttığını göstermişlerdir [39].

2.2. Polikistik Over Sendromunun Bulgu ve Belirtileri

Polikistik Over Sendromunun anahtar karakteristik tanı özelliği olan hiperandrojenizm, bu sendroma sahip kadınların %60-100’ünü klinik (hirsutizm, alopesi ve akne) ve biyokimyasal olarak etkilemektedir [34]. Klinik hiperandrojenizm hirsutizm, akne, androjenik kellik veya

virilizasyon mevcudiyeti ile kendini gösterirken; biyokimyasal hiperandrojenizm androjen biyomarkerlarından (total ve serbest testosteron, androstenedion ve dehidroepiandrosteron sülfat) bir veya daha fazlasının dolaşımında yükselmiş düzeyleri ile kendini göstermektedir. Buna karşın; hastanelerin çoğunda bu testlere ulaşımında zorluklar ve testlerin pahalılığı gibi durumlar biyokimyasal hiperandrojenizmin tanılanmasında sınırlılığa neden olabilmektedir [40].

Polikistik Over Sendromunda ovülatör disfonksiyonlar klinik muayenede oligomenore veya amenore varlığı ile ve/veya biyokimyasal analizlerde yükselmiş lüteinleştirici hormon (LH) düzeyleri ile kendini göstermektedir [41]. Anovülatör infertilitenin en yaygın nedeni olan bu sendromda kadınların %60-85'i düzensiz, seyrek veya adet kanamasının yokluğu gibi farklı şiddetlerde menstrüal düzensizlikleri deneyimlemektedir [42]. Sağlıklı kadınlarda menstrüal döngünün aralığı yüksek değişkenlik göstermekle birlikte; genellikle 26-35 gün arasındadır [43]. Bu döngü aralığının 21 günden daha az ve 35 günden daha fazla olması "oligomenore" ve 199 günden daha fazla olması veya adet kanamasının tamamen yokluğu "amenore" olarak tanımlanmaktadır [44]. Sendroma özgü Uluslararası Kanıt Temelli Rehberde (2018), menarş dönemi sonrasındaki ilk yıllarda (birinci ve üçüncü yıl arasında) menstrüal döngü aralığının 21 günden kısa ve 45 günden fazla olması ve/veya menarş döneminin ilk yılları sonrasında menstrüal döngü aralığının 21 günden kısa ve 35 günden fazla olması veya yıl içerisinde 8' den az menstrüal döngünün olması düzensiz menstrüal döngü olarak tanımlanmaktadır [34]. Ayrıca PKOS tanımındaki polikistik yumurtalıklar "en az bir yumurtalıkta çapları 2-9 mm arasında değişen 10 adet küçük kistin olması ve/veya yumurtalık hacminin 10 mL'yi aştığı durum" olarak tanımlanmaktadır [41].

2.3. Polikistik Over Sendromunun Tanılanması

Polikistik Over Sendromunun tanı kriterlerinin oluşturulmasına dair ilk girişim, Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) sponsorluğunda yapılan konferansta bir grup araştırmacı tarafından 1990 yılında gerçekleştirilmiştir [45]. Bu tanı kriterlerine göre; PKOS'un tanılanması için klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm veya oligomenore kriterlerinin her ikisinin de mevcut olması gerekmektedir [46]. Tanılama sürecinde ovaryum morfolojisinin de önemli bir bileşen olduğunun farkına varılması ile birlikte daha sonrasında Rotterdam'da 2003 yılında bir konferans düzenlenmiş ve konferansta Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Derneği/Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ESHRE/ASRM) tarafından tanı

kriterleri revize edilmiş ve klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, oligoanovülasyon ve ultrasonda polikistik yumurtalık görünümü kriterlerinden en az ikisine sahip olunması ile sendrom tanısının konulacağı belirtilmiştir [47]. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından ortaya atılan tanı kriterlerinden farklı olarak; Rotterdam Kriterlerinde ayrıca konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılatıcı tümörler, Cushing sendromu gibi diğer etiyolojik durumların dışlandığı görülmektedir [48]. Androjen Fazlalığı ve Polikistik Over Sendromu Topluluğu (AE-PCOS), daha sonrasında 2006 yılında tanılama için “klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve ovülasyonun (oligoanovülasyon ve /veya polikistik yumurtalık morfolojisi) her ikisinin de varlığı” şeklinde revize yapmışlardır [49]. Bununla birlikte PKOS Üzerine Kanıt Dayalı Metodoloji Çalıştay Raporu (2012) ve Uluslararası Kanıt Temelli Rehberi (2018) tanı kriterleri olarak Rotterdam Kriterleri (2003)’ni benimsemişlerdir [34, 50]. Tanı Kriterlerinin özet hali Çizelge 2.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. Çeşitli kuruluşların PKOS Tanı Kriterleri [46, 47, 49, 50]

NIH, 1990 [46]	Rotterdam, 2003 [47]	AE-PCOS, 2006 [49]	NIH, 2012 [50]
Hiperandrojenizm	Hiperandrojenizm	Hiperandrojenizm	Hiperandrojenizm
Kronik anovülasyon	Oligoanovülasyon	Ovaryum disfonksiyonu	Oligoanovülasyon
	Polikistik yumurtalıklar		Polikistik yumurtalıklar
<i>İki kriterin varlığı</i>	<i>Üç kriterden ikisinin varlığı</i>	<i>İki kriterin varlığı</i>	<i>Üç kriterden ikisinin varlığı</i>

Kısaltmalar: NIH: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri, AE-PCOS: Androjen Fazlalığı ve Polikistik Over Sendromu Topluluğu, PKOS: Polikistik Over Sendromu

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından gerçekleştirilen Konsensüs Panelinde (2012), geniş bir hastalık spektrumuna sahip olmaya eğilimi nedeniyle PKOS’un sınıflandırılmasına yönelik fenotipik bir yaklaşımın benimsenmesi önerilmiştir [51]. Bunun üzerine PKOS’a özgü fenotip; A, B, C ve D olmak üzere dört farklı fenotipe bölünmüştür. Bu fenotiplerden Fenotip A ve Fenotip B’nin klasik formu; buna karşın Fenotip C ve Fenotip D’nin sırasıyla ovülasyon ve non-hiperandrojenik formu temsil ettiği ifade edilmektedir. Bu fenotiplerin her birinin farklı düzeyde metabolik ve üreme bozuklukları ile ilişkilendirilmesi de bu sınıflandırmanın önemini arttırmaktadır. Polikistik Over Sendromunun Fenotipik Sınıflandırması Çizelge 2.2’de verilmiştir [52].

Rotterdam Tanı Kriterleri (2003), bu dört fenotipin tümünü kapsamaktadır. Buna karşın NIH Tanı Kriterleri (1990) sadece Fenotip A ve B'yi ve AE-PCOS Tanı Kriterleri (2006) sadece Fenotip A, B ve C'yi kapsamaktadır [53].

Çizelge 2.2. Polikistik Over Sendromunun fenotipik sınıflandırması [52]

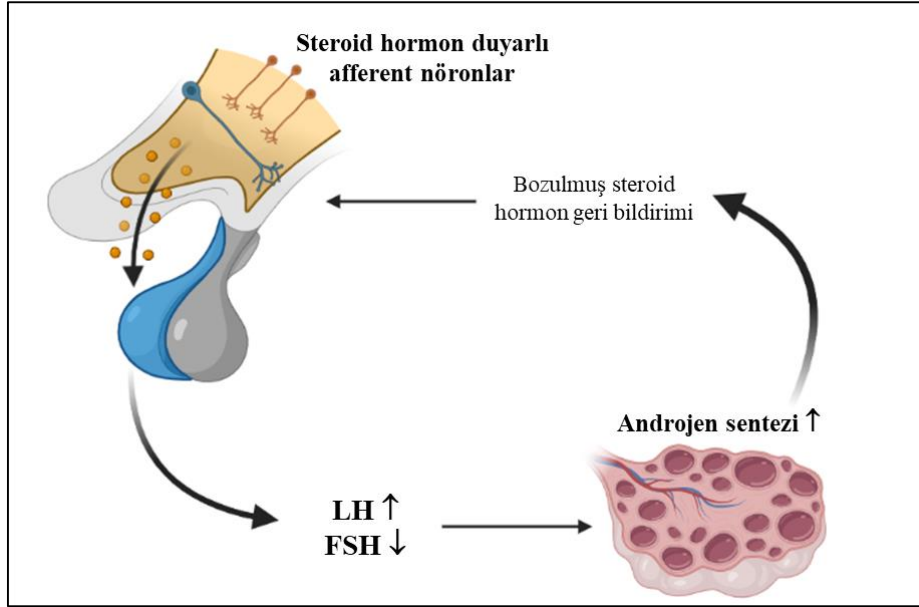
Fenotip Sınıfları	Fenotipik Özellikler
Fenotip A (Tip I Klasik PKOS)	- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm - Oligomenore veya amenore (oligoanovülasyon) - Ultrasonda polikistik yumurtalık morfolojisi
Fenotip B (Tip II Klasik PKOS)	- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm - Oligomenore veya amenore (oligoanovülasyon)
Fenotip C (Ovülatör PKOS)	- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm - Ultrasonda polikistik yumurtalık morfolojisi
Fenotip D (Nonhiperandrojenik PKOS)	- Oligomenore veya amenore (oligoanovülasyon) - Ultrasonda polikistik yumurtalık morfolojisi

Kısaltmalar: PKOS: Polikistik Over Sendromu

2.4. Polikistik Over Sendromunun Etiyopatogenezi

Polikistik Over Sendromunun etiyopatogenezi kompleks olmakla birlikte; halen belirsizdir. Bugüne kadar ortaya konulan kanıtlar, bu metabolik ve endokrin bozukluğun etiyolojisinde gelişimsel, çevresel, genetik ve epigenetik mekanizmaların olduğunu göstermektedir [54]. Ayrıca hipotalamus-hipofiz-gonadal (HPG) aksında görülen anormallikler de nöroendokrin faktörlerin bu sendromun patogenezinde yer alabileceğini düşündürmektedir [55]. Bu aksın bir çıktısı olarak artmış gonadotropin salıverici hormon (GnRH) puls sıklığı ve bunu takip eden artmış lüteinleştirici hormon (LH) puls sıklığı ve göreceli olarak azalmış folikül uyarıcı hormon (FSH) pulsatesi PKOS'un evrensel bir bulgusu olarak sendromun patogenezinde katkıda bulunabilmektedir [56]. Bunu destekler şekilde bugüne kadar yapılan çalışmalarda PKOS'lu kadınların sağlıklı kadınlara kıyasla daha yüksek LH/FSH oranına sahip olduğu

gösterilmiştir [57-59]. Sendromdaki HPG aksı anormallikleri Şekil 2.1’de gösterilmektedir [55].



Şekil 2.1. Polikistik Over Sendromundaki HPG aks anormallikleri [55]

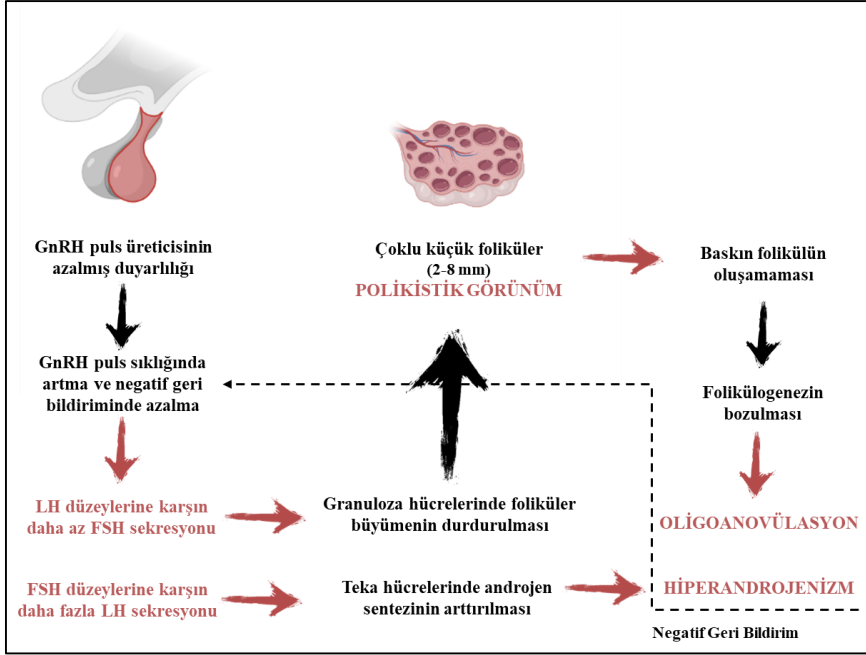
Açıklama: Polikistik Over Sendromunda HPG aksındaki steroid hormon duyarlı afferent nöronların artmış duyarlılıkları sonucunda LH ve FSH hormon salınımında artma görülmekte; ancak LH hormon salınımındaki artmaya göreceli olarak FSH hormon salınımında bir azalma görülmektedir. Bu durum ovaryum foliküllerinde androjen sentezini arttırmaktadır. Normalde androjen sentezinin artması bir geri bildirim döngüsü tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmesine rağmen; PKOS’lu kadınlarda steroid hormonlara karşı geri bildirimde bir bozulma söz konusudur [60, 61].

Kısaltmalar: LH: Lüteinleştirici Hormon, FSH: Folikül Stimule Edici Hormon, HPG: Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal

Kaynak: Bu şeklin oluşturulmasında <https://biorender.com/> sitesinden yararlanılmıştır.

Normal fizyolojik koşullar altında GnRH puls frekansı, gonadotropin hormonlarının kısmen salınım yönünü belirlemektedir. Daha hızlı GnRH puls frekansı, FSH hormonuna karşı LH hormonu sekresyonunu desteklemektedir. Buna karşın daha yavaş GnRH puls frekansı, LH hormonuna karşın FSH hormonu sekresyonunu desteklemektedir [62]. Bu sendromda ilginç şekilde GnRH puls frekansı ve sekresyonunun arttığı, GnRH’ın uyarılmasına karşı hipofiz bezinin duyarlılığının arttığı ve GnRH puls üreticisinin progesteron ve östrojeninin negatif geri bildirim mekanizmasına karşı duyarlılığının azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [60, 61]. Bu sendromda artmış GnRH puls frekansı, göreceli şekilde artmış LH/FSH oranını açıklamaktadır. Bu noktada yükselmiş LH puls frekansı, ovaryum teka hücresinde androjen üretimini desteklerken; göreceli azalmış FSH puls frekansı granuloza hücresinde östrojenin aromatzasyonuna müdahale ederek folikül maturasyonu ve ovülasyonu bozmaktadır. Sonuç olarak baskın folikül seçilememekte ve oligoanovülasyon tetiklenmektedir [56].

Oositlerin gelişiminde büyüyen ve uyku halinde kalan foliküller arasında oldukça koordineli şekilde yürütülen folikülogenez dinamiğinin PKOS'da bozulduğu bilinmektedir. Sendroma sahip kadınlarda başlangıçta primordial foliküllerin aşırı alımı söz konusu olmasına rağmen; bu foliküllerin büyümesi erken preantral dönemde durmakta ve sonucunda sıvı dolu kistler ile sendromun tipik polikistik morfolojisi oluşmaktadır [63-65]. Bu sendromun karakteristik özelliklerinin patogenezi Şekil 2.2'de şematize edilmiştir [66].



Şekil 2.2. Polikistik Over Sendromunun karakteristik özelliklerinin patogenezi [66]

Kısaltmalar: GnRH: Gonadotropin Salıverici Hormon, LH: Lüteinleştirici Hormon, FSH: Folikül Stimule Edici Hormon

Kaynak: Bu şeklin oluşturulmasında <https://biorender.com/> sitesinden yararlanılmıştır.

Polikistik over sendromunda ovaryum androjen metabolizması

Polikistik Over Sendromunun patofizyolojisini anlamak için normal androjen fizyolojisinin ve steroidogenezin moleküler ve biyokimyasal temelini iyi bir şekilde anlaşılması elzemdir [67]. Androjen ve östrojen biyosentezi ovaryum foliküllerinin teka ve granuloza hücresinde gerçekleşmekte olup [68]; hücrelerde biyosentez yolları Şekil 2.3'de gösterilmiştir [69].

Ovaryum androjen sentezi teka hücresinde kolesterolün pregnenolon molekülüne dönüşümü ile başlamakta ve testosteron ve androstenedion moleküllerinin sentezi ile sonlanmaktadır. Testosteronun östrojene dönüşümü ise granuloza hücrelerinde FSH hormonuna bağlı olarak gerçekleşmektedir [70]. Ovaryum androjen sentezi ve dönüşümünde rol alan birçok enzim olmakla birlikte; enzimlerin PKOS patogenezindeki rolü üzerine literatür sınırlı kalmaktadır.

Bunlardan steroid biyosentezindeki anahtar enzim, CYP11A “sitokrom P540 kolesterol yan zincir ayıran enzim (P450_{scc})” olarak bilinmektedir. Bu enzim, PKOS’a yatkınlık için güçlü bir biyolojik aday olarak kabul edilmektedir. Polikistik Over Sendromunda teka hücrelerinde steroid hormonların sentezindeki artma, P450_{scc} geni tarafından ekspresse edilen CYP11A1 gibi steroidojenik enzimlerin gen ekspresyonundaki değişiklikler ile ilişkilendirilmektedir [71]. Bu enzim dışındaki diğer enzimlerin PKOS’daki durumu Şekil 2.3’deki numaraları ile aşağıda verilmiştir.

(2): 3 β hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -HSD)

Keefe ve ark., sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS’lu kadınlarda 3 β -HSD enzimi için ürün/öncüsü oranının daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Bu durum, PKOS’lu kadınlarda bu enzim aktivitesinin daha yüksek olduğu anlamına gelebilmektedir [72].

(3): CYP17A (P450_{c17}) (17- α -hidroksilaz)

Keefe ve ark., sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS’lu kadınlarda serum testosteron ve serum 17-OH-progesteron düzeylerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu ve serum progesteron düzeylerinin daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Serum progesteron (öncü) düzeylerinin daha düşük ve 17-OH-progesteron (ürün) düzeylerinin daha yüksek olması da dönüşümü katalizleyen 17- α -hidroksilaz aktivitesinin PKOS’lu kadınlarda daha yüksek olduğu şekilde yorumlanabilmektedir [72].

Comim ve ark., sağlıklı kadınlara göre PKOS’lu kadınların teka hücrelerinde LH reseptörü ve CYP17A1 genlerinin ekspresyonunun daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu iki faktörün birlikte PKOS’lu kadınlardaki androjen fazlalığının etiyolojisinde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür [73].

(4): CYP17A (P450_{c17}) (17,20-liyaz)

Medeiros ve ark., sağlıklı kadınlara kıyasla hiperandrojenik PKOS’lu kadınların 17,20-liyaz enzim aktivitesinin daha yüksek olduğunu ve bu enzim aktivitesinin insülin ve testosteron düzeyleri ile arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir [74].

(5): *17 β -HSD: 17 β hidroksisteroid dehidrogenaz*

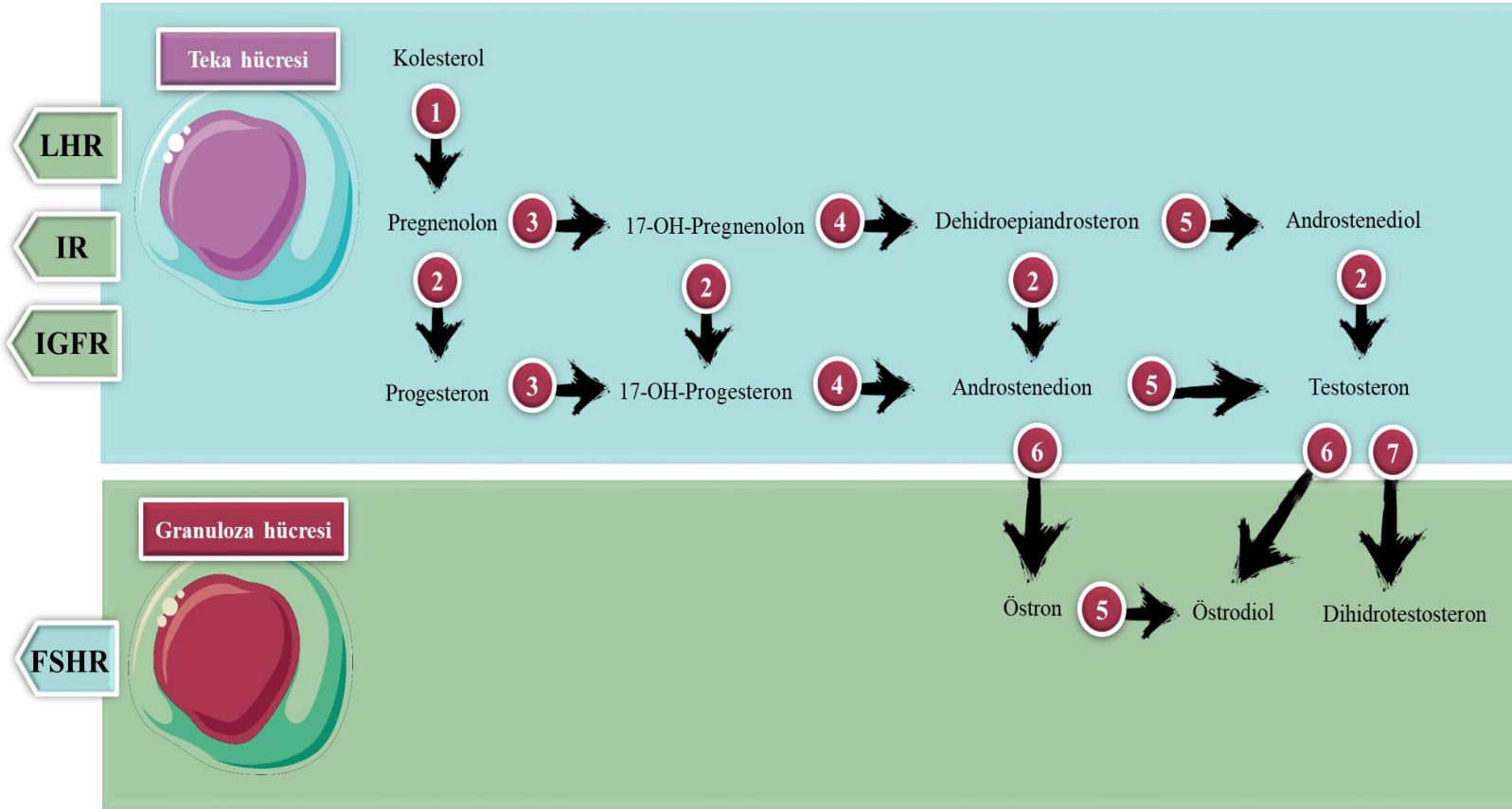
Rajan ve ark., PKOS'un deneysel modellerinde 17 β -HSD ve 3 β -HSD enzimlerinin daha yüksek düzeyde olduğunu rapor etmişlerdir [75].

(6): *P450 aromataz*

Medeiros ve ark., hiperandrojenik PKOS'lu kadınlarda aromataz enzim aktivitesinin hem normoandrojenik PKOS'lu kadınlardan hem de sağlıklı kadınlardan daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir [74].

(7): *5- α -redüktaz*

Wu ve ark., PKOS'lu kadınlarda 5- α -redüktaz enzim aktivitesinin arttığını ve enzim aktivitesinin insülin direnci ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir [76]. Granuloza hücresine ek olarak periferik 5- α -redüktaz aktivitesinin de PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olması, PKOS'lu kadınlarda görülen steroid değişikliklerine periferik ve hepatik steroidogenezin de önemli bir katkısı olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak PKOS'daki hiperandrojenizm için ovaryum ve adrenal dışında periferik hedef dokulardaki steroid eylemi de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır [77].



Şekil 2.3. Ovaryum teka ve granuloza hücrelerinde androjenlerin biyosentez yolağı [69]

Enzimler: (1): CYP11A (P450_{scc}) P450_{scc}: sitokrom P540 kolesterol yan zincir ayıran enzim, (2): 3 β -HSD (3 β hidroksisteroid dehidrogenaz), (3): CYP17A (P450_{c17}) (17- α -hidroksilaz), (4): CYP17A (P450_{c17}) (17,20-liyaz), (5): 17 β -HSD (17 β hidroksisteroid dehidrogenaz), (6): P450 aromataz, (7): 5- α -redüktaz

Kısaltmalar: LHR: LH hormon reseptörü, FSHR: FSH hormon reseptörü, IR: insülin reseptör, IGFR: insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü

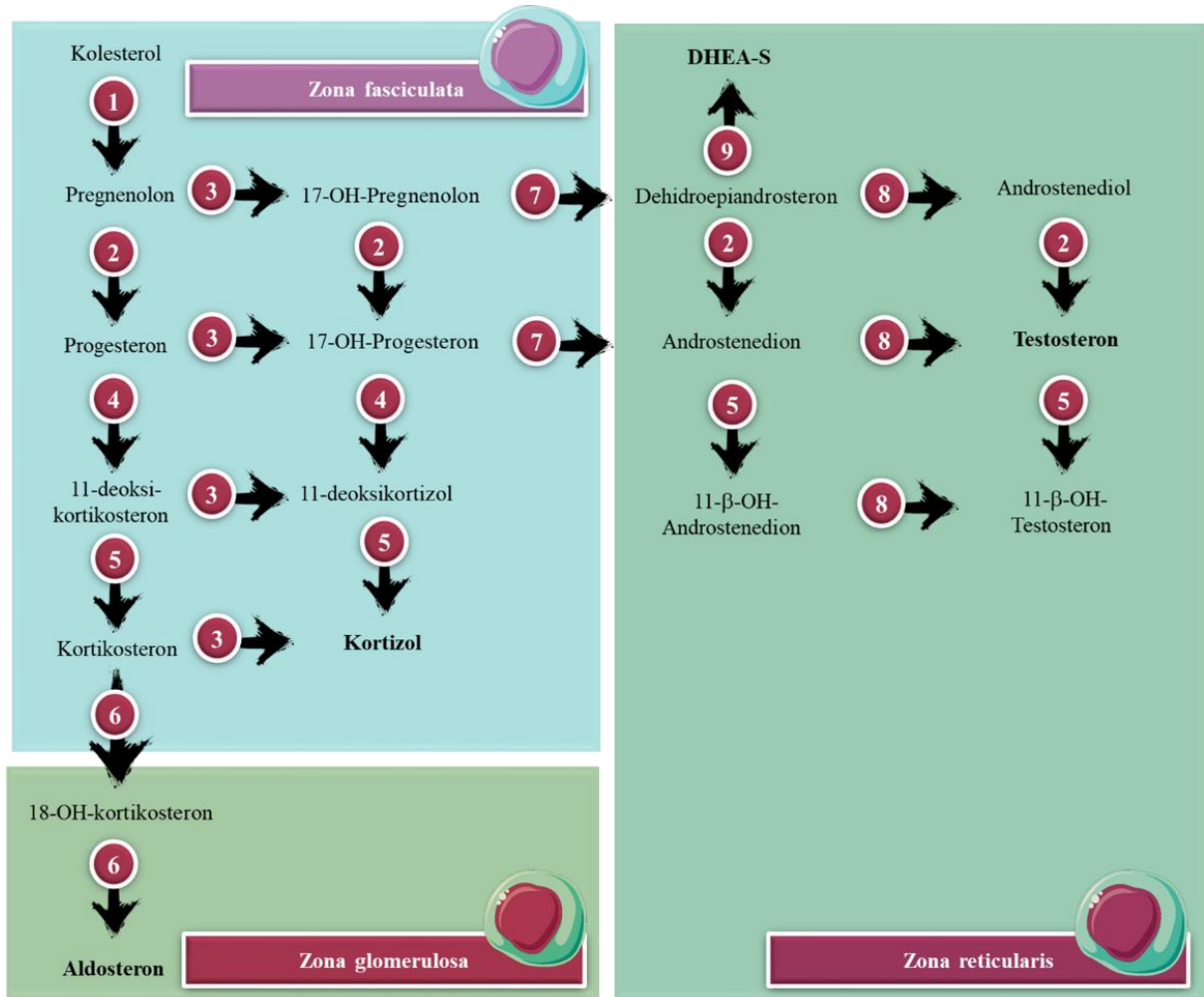
Polikistik over sendromunda adrenal androjen metabolizması ve periferel dönüşümü

Korteks ve medulla kısımlarından oluşan adrenal bezin korteks kısmında glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve adrenal androjenler sentezlenmekteyken; diğer kısımda epinefrin, norepinefrin ve katekolaminler sentezlenmektedir. Steroid sentezinin gerçekleştiği korteks bölümü farklı fonksiyon ve histolojilere sahip üç katmandan oluşmaktadır. Bu katmanlardan en dış katman zona glomerulosa, iç katman zona reticularis ve orta katman zona fasciculata olarak bilinmektedir. Bir mineralokortikoid olan aldosteronun sentezi, CYB11B2 enzimatik aktivitesi ile zona glomerulosada ve bir glukokortikoid olan kortizolun sentezi, CYB11B1 enzimatik aktivitesi ile zona fasciculatada gerçekleşmektedir. Korteksin en iç tabakası zona reticularis ise adrenal androjen sentezlenmesinden sorumludur [78, 79]. Zona glomerulosa, reticularis ve fasciculata bölgelerinde androjenlerin sentez yolağı Şekil 2.4’de gösterilmiştir [78, 80].

Polikistik Over Sendromunda hiperandrojenizmin ana kaynağı artmış ovaryum androjen sentezi sorumlu tutulmasına karşın; bu sendroma sahip kadınların %20-30’unda ise artmış dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeyleri ile karakterize bir artmış adrenal kaynaklı androjen sentezi mevcuttur [81]. Bu sendromda tüm glukokortikoid degradasyon metabolit düzeylerinin arttığı Blumenfeld ve ark. tarafından gösterilmiştir. Bu sendroma sahip kadınlarda adrenal enzimlerinden 21-hidroksilaz ve 17- α -hidroksilaz aktivitelerinin azaldığı ve 17,20-liyaz aktivitesinin arttığı rapor edilmiştir [82]. Yapılan bir diğer çalışmada PKOS’da adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarısına yanıt olarak daha yüksek 17-hidroksilaz enzim aktivitesinin olduğu da gösterilmiştir [83]. Sonuç olarak PKOS’da adrenal androjen fazlalığının mekanizması tam anlaşılmamakla birlikte; bunun adrenal korteksin ACTH’a aşırı yanıt vermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir [84].

Androjenler ayrıca öncül hormonların periferel dönüşümden üretilmektedir. Premenapozal yetişkin sağlıklı kadınlarda testosteronun %25’i adrenal bezlerde, %25’i yumurtalıklarda sentezlenmekte ve geri kalan %50’lik kısmı baskın olarak androstenedionun androjenlere periferel dönüşümü ile elde edilmektedir. Sağlıklı kadınlarda serumda bulunan androjenler; dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), androstenedion, testosteron (T), dihidrotestosteron (DHT) şeklindedir [85-88].

Klasik steroidojenik dokulara ek olarak; öncü steroid molekülleri androjenlere dönüştürme yeteneğine sahip periferik dokulardan biri de adipoz dokudur. Adipoz doku ayrıca androjen reseptörlerinin eksprese edildiği, androjenlerin reseptörüne bağlandığı ve aktive edildiği bir doku olarak da bilinmektedir. Bunların tümü düşünüldüğünde; adipoz doku, androjenlerin eylem gösterdiği bir doku olarak kabul edilebilmektedir [89, 90]. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda subkütanöz adipoz dokudaki androjen dönüşümünün arttığı gösterilmiş olup; bu durumun PKOS ile karakterize hiperandrojenizme katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür [91].



Şekil 2.4. Adrenal korteksin zona glomerulosa, zona reticularis ve fasciculata bölgelerinde androjenlerin biyosentez yolağı [78, 80]

Enzimler: (1): CYP11A (P450_{sc}), (2): 3β-HSD (3β hidroksisteroid dehidrogenaz), (3): CYP17A (P450_{sc17}) (17-α-hidroksilaz), (4): CYP21 (P450_{c21}) (21-hidroksilaz), (5): CYP11B1 (P450_{c11β}) (11-β-hidroksilaz), (6): CYP11B2 (P450_{c11AS}) (aldosteron sentetaz), (7): CYP17A1 (P450_{sc17}) (17,20-liyaz), (8): AKR1C3 (17β-HSD) (17β hidroksisteroid dehidrogenaz), (9): SULT2A1 (steroid sülfotransferaz tip 2A1)

Kısaltmalar: DHEA-S: Dehidroepiandrosteron Sülfat

2.5. Polikistik Over Sendromu ile İlişkili Metabolik Bozukluklar

Küresel obezite prevalansı 1980’li yılların başlarından bu yana artan eğilim göstererek tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir [92, 93]. Bu da, PKOS’un da dahil olduğu obezite ile ilişkili tüm komorbiditelerin artmış prevalansını beraberinde getirmiştir [94]. Adölesan dönemden genç yetişkinlik dönemine kadar takip edilen 5589 kadını içeren Kuzey Finlandiya Doğum Kohort Çalışması, PKOS ve obezite arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koymuştur. Bu çalışmada, yetişkinlik dönemde PKOS tanı ve semptomlarının obezite ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [95].

Stein ve Leventhal tarafından 1935 yılında ilk tanımlanmasından itibaren obezite, PKOS’un yaygın bir özelliği olarak kabul edilmiştir. Bu sendrom tanılı kadınların yaklaşık olarak %40-80’inin fazla kilolu veya obez olduğu rapor edilmiştir [96]. Polikistik Over Sendromunun alta yatan mekanizmaları göz önüne alındığında obezite riskinin artması beklenen bir sonuç olmakla birlikte; ayrıca obezite varlığının sendromun hormonal ve klinik özelliklerini daha da şiddetlendirmesi de beklenen bir diğer sonuçtur [97]. Yani, obezite sendroma eşlik eden bir komplikasyon olabileceği gibi; sendromun patogenezinde yer alan bir etiyolojik neden de olabilmektedir [98].

Polikistik Over Sendromuna obezitenin eşlik etmesi ile teka hücrelerinin LH stimülasyonuna karşı duyarlılığının arttığı bilinmektedir. Obezite bu etkisi ile ovaryum androjen sentezini arttırarak ve aynı zamanda insülin direnci üzerinden hiperandrojenizmi şiddetlendirmektedir [99]. İnsülin direnci, insülinin beklenenden daha az bir biyolojik etki sergilediği klinik bir durum olarak bilinmektedir [100]. İskelet kası, karaciğer ve adipoz doku gibi insülin eylemi için hedef periferik dokulara ait hücrelerde insülin direnci varlığında insüline karşı gelişen yanıt azalmaktadır [101, 102]. İnsülinin hedef dokular üzerindeki doğrudan ve/veya dolaylı etkileri düşünüldüğünde; insülin direncinin fonksiyonel birçok bozukluğu da beraberinde getirebileceği kaçınılmaz hale gelmektedir [103].

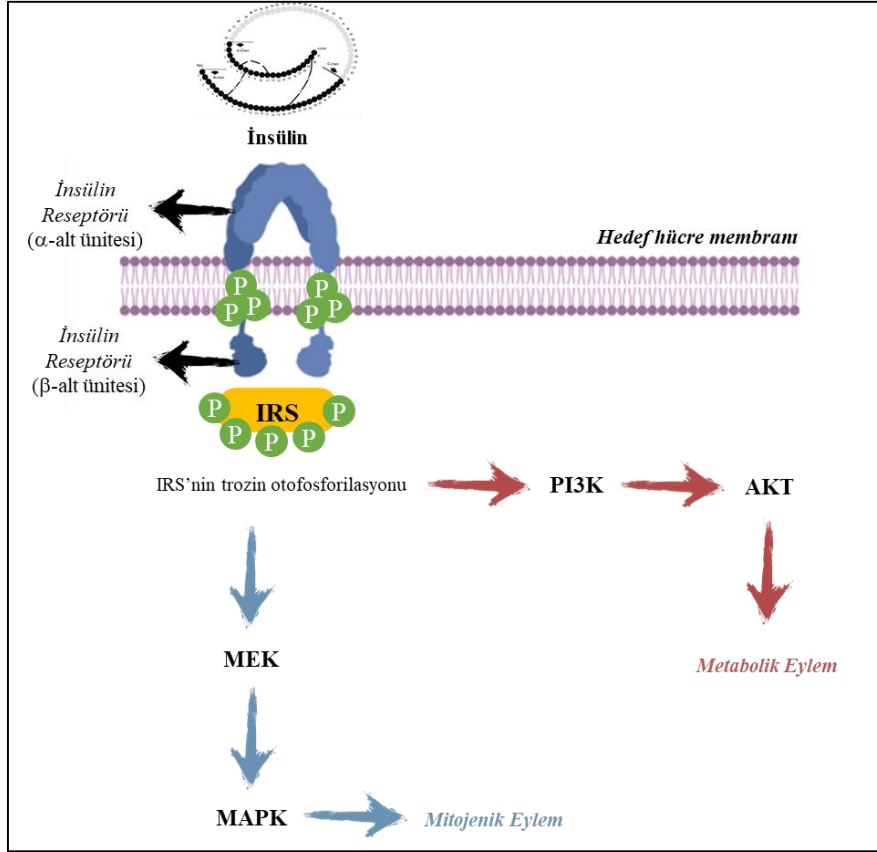
Polikistik Over Sendromu ve insülin direnci arasındaki ilişki ilk olarak 1980 yılında Burghen ve ark. tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmada; PKOS’lu kadınların kontrol grubuna kıyasla, glukoz tolerans testine daha fazla insülin yanıtı verdiği gösterilmiştir. Bu çalışma ile ayrıca PKOS’lu kadınlarda hiperinsülinemi ve hiperandrojenizmin arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu literatüre katılmıştır [104]. İnsülin direnci prevalansının PKOS’da %45-85 aralığında

olduğu rapor edilmesine rağmen [105]; insülin direncinin sendrom tanı kriterleri arasında yer almaması şaşırtıcı gözükmemektedir [106]. Buna karşın; fenotipik sınıflandırma ile insülin direnci arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. Fenotip sınıflandırma temel alınarak yapılan bir çalışmada; insülin direnci ile sadece A, B ve C fenotipi ilişkili bulunmuş; ancak D fenotipi arasında bir ilişki bulunmamıştır [107].

Polikistik Over Sendromlu kadınlarda insülin direncinin obezite, vücut kompozisyonundaki değişiklikler ve glukoz toleransı bozukluklarından bağımsız olarak geliştiği ve bu sendrom ile ilişkili insülin direncinin eşsiz insülin eylem anormalliği ile ilişkili olduğu çok öncesinde Dunaif ve ark. tarafından gösterilmiştir [108]. İnsülin direnci PKOS'a eşlik edebileceği gibi; hiperandrojenizm aracılığıyla da PKOS'un patogeneğinde yer almaktadır [104]. Sendrom ile ilişkili insülin direncinin insülinin özgü reseptörüne bağlanması ile ilişkili olmadığını ortaya koyan bir çalışma, insülin direncinin postreseptörsel bir defekt ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür [109].

Polikistik Over Sendromundaki anormal insülin eylemini daha iyi anlayabilmek için, sağlıklı metabolizmadaki insülin eylemini öğrenmek oldukça önemlidir. Sağlıklı bir metabolizmada, pankreatik beta hücrelerinin dolaşıma insülin salması ile ekstrasellüler etkileşim başlamakta ve insülin hedef hücre membranlarındaki kendine özgü reseptörlerine bağlanması ile insülin reseptör substrat (IRS) proteinin trozin fosforilasyonu aktive edilmektedir [110]. Fizyolojik insülin düzeylerinde fosfotidilinositol-4,5-bifosfat-3-kinaz (PI3K)/Akt yolağı aracılığıyla insülinin metabolik eylemi sergilenmekte ve bununla birlikte yüksek insülin düzeylerinde mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) yolağı aracılığıyla insülinin mitojenik eylemi sergilenmektedir [111]. İnsülinin hedef hücre membranları üzerindeki sinyalizasyonu Şekil 2.5'de gösterilmiştir [112].

Polikistik Over Sendromunda insülin reseptör disfonksiyonlarına bağlı insülin eyleminde bir anormallik olduğu bilinmektedir. Bu sendromda IRS'nın trozin fosforilasyonundan ziyade ilginç şekilde serin fosforilasyonunun baskın olduğu bir post-reseptör defekt söz konusudur ve bu durum PKOS ile ilişkili insülin direncini oluşturmaktadır [113-115].



Şekil 2.5. İnsülinin hedef hücre membranı üzerindeki sinyalizasyonu [112]

Açıklama: Sağlıklı bir metabolizmada insülinin kendine özgü reseptörüne (IR) bağlanması ile birlikte IRS'nin trozin otofosforilasyonu gerçekleşmekte ve bu da insülinin metabolik ve mitojenik eylemini göstermesini yani insülin sinyalizasyonunu tetiklemektedir. İnsülin PI3K/Akt yoluyla üzerinden metabolik eylemini ve MEK/MAPK yoluyla aracılığıyla mitojenik eylemini sergilemektedir [110-112].

Kısaltmalar: IRS: İnsülin Reseptör Substratı, PI3K: Fosfatidilinositol-4,5-Bisfosfat-3-Kinaz, AKT: RAC- α -Serin/Treonin Protein Kinaz, MEK: Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz Kinaz, MAPK: Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz

Polikistik Over Sendromunda hiperandrojenizmin insülin eylemi üzerindeki etkisini dokuya özgü gerçekleştirdiği Andrisse ve ark. tarafından gösterilmiştir. Hiperandrojenizm, adipoz ve karaciğer doku hücrelerinde insülinin sinyalizasyonunu engellemekteyken; ovaryum ve hipofiz bezi hücrelerinde artırmaktadır. Araştırmacılar, bu çalışma sonucunu “androjenlerin insülin sinyali üzerindeki etkilerini enerji depolamadan ve üremeden sorumlu organlarda farklı şekilde gerçekleştirdiği” şekilde yorumlamaktadır [116].

Polikistik over sendromunda ovaryum doku hücrelerinde insülin eylemi

Periferik hedef dokulara ek olarak; insülin reseptörlerinin ekspresse edildiği ovaryum teka, granuloza ve stromal hücrelerinde de eylem gösterebilmektedir [117]. Oosit membranlarında insülinin reseptörüne bağlanması sonucunda periferik dokulardan farklı olarak; metabolik ve mitojenik yanıtlara alternatif “inositolglikan sinyal transdüksiyon yolu” aktive edilmekte

ve insülin bu sayede steroidogenez-stimule edici etkisini göstermektedir [118]. Sendrom ile ilişkili insülin direncinde beklendiği gibi ovaryumda insülinin metabolik eylemini gösterdiği yolak inhibe edilmektedir. Ancak alternatif steroidogenez stimule edici eylemini gösterdiği yolak beklenenin aksine korunmaktadır. Bu nedenle insülin direnci varlığında bile ovaryum androjen sentezi halen devam etmektedir [115, 119]. Wu ve ark., PKOS'lu kadınların granuloza hücrelerinde insülinin metabolik etkisi olan glukozun glikojene dönüştürmesinde önemli düzeyde bir azalma olduğunu; ancak insülin ile uyarılmış DNA molekülüne timidin katılımının korunduğunu göstermiştir. Sonuç olarak PKOS'da oositlerde insülin direncinde beklendiği gibi insülinin metabolik eylemi inhibe edilmekte; buna karşın mitojenik eylem korunmakta ve steroidogenez-stimule edici eylem artmaktadır. Bu durum, oosit hücrelerinde “selektif bir insülin direnci” olduğunu göstermektedir [120].

Kong ve ark., insülin dirençli granuloza hücre modellerinde p44/43 MAPK sinyal yolağının aktive olacak şekilde regüle edildiğini ve buna bağlı olarak androjen sentezinde hız sınırlayıcı basamağa aracılık eden CYP17 (sitokrom P450 17- α hidroksilaz/17,20 liyaz) aktivitesinin arttığını rapor etmişlerdir [121, 122]. İnsülin direncinin doğrudan bu katkılarına alternatif olarak; Cadagan ve ark., LH üzerindeki dolaylı sinerjik etkisi ile androjen sentezine katkıda bulunabileceğini rapor etmişlerdir. İnsülin tedavisinin PKOS'lu kadınların teka hücrelerinde CYP17 ekspresyonunu tek başına etkilemediği; ancak LH ile CYP17 gen ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir [113, 123]. İnsülin ve LH hormonu fizyolojik açıdan farklı intrasellüler sinyalizasyon yollarına sahip olmalarına rağmen; ovaryum androjen sentezi için sinerjik etkileşimler göstermektedir [124]. Lüteinleştirici Hormon ovaryum teka hücresinde reseptörüne bağlandığında hücrel cAMP düzeyini arttırarak protein kinaz A/steroidojenik akut regülatör protein (PKA/StAR) yolağını aktive etmekte ve daha sonrasında insülin inositolglikan sinyal transdüksiyon yolağını aktive etmekte; böylelikle bu iki hormon sinerjik bir etki göstermektedir [125].

İnsülin ve LH hormonu androjen sentezini stimule etme konusunda sinerjik etkileşime sahip olmasına rağmen [126]; insülinin LH'dan bağımsız bir şekilde androjen sentezi üzerindeki stimule edici etkisi hakkında çelişkili sonuçlar ortaya konulmuştur [127]. Bu sendrom tanılı bazı kadınlarda LH düzeyleri normal olmasına rağmen; serum androjen düzeylerinin halen yüksek olması, insülinin hiperandrojenizme katkıda bulunan yardımcı bir gonadotrop olarak eylem gösterdiğini kanıtlamaktadır [128].

Polikistik over sendromunda merkezi sinir sisteminde insülin eylemi

Son yıllara kadar, sadece bir periferik hormon olarak görülen insülinin kan-beyin bariyerini geçebildiği bilinmemektedir [129]. Daha sonralarında, insülin reseptörlerinin beyinde geniş çapta ekspresse edildiği ve özellikle de hipotalamusun üreme fonksiyonlarının kontrolü için insülin eyleminin potansiyel alanı olabileceği gösterilmiştir [130]. Santral sinir sisteminde insülin sinyalizasyonu, kadın üreme sistemi fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol almaktadır [131]. İnsülin, GnRH/LH pulsatil sekresyonu üzerinde düzenleyici rol göstermesi nedeniyle üreme sistemi üzerinde önemli fonksiyonlara sahiptir [130]. Hiperinsülinemi, GnRH puls üreticisi üzerinde progesteron aracılı negatif geri bildirimi inhibe etmekte ve böylelikle HPG aksı aktivasyonu üzerinden ovaryum kaynaklı androjen sentezini arttırmaktadır [113]. Bu sendromda progesteronun negatif geri bildirimine karşı GnRH puls üreticisinin göreceli bir direnci mevcuttur [132]. Hiperandrojenik genç kızlarda açlık serum insülin düzeyleri ile hipotalamik progesteron duyarlılığı arasında ters ilişkili bulunmuş ve insülinin PKOS'daki progesteron duyarlılık kaybından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür [133]. Wu ve ark., periferik insülin direncinde hipofiz bezinde insülin yolağının korunduğunu göstermiş olup; bu durumun PKOS patogeneze katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir [119].

Caldwell ve ark., androjen reseptör sinyalizasyonunun deneysel PKOS özelliklerinin gelişiminde önemli bir aracı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, özellikle ovaryum dışı nöroendokrin androjen reseptörlerinin PKOS'un karakteristik özelliklerinin patogeneze baskın olarak dahil olduğu rapor edilmiştir. Deneysel olarak PKOS oluşturulan modellerde androjen reseptörlerinin total kaybı ile PKOS özelliklerinin geri döndürüldüğü; buna karşın bu reseptörlerin sadece granuloza hücrelerinde kaybı ile bu geri dönüşün olmadığı ve sadece nöron hücrelerinde kaybı ile bu dönüşün kısmi olarak gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu durum, merkezi sinir sistemindeki androjen eyleminin PKOS gelişiminde potansiyel bir sıfır noktası olabileceğini düşündürmüştür [134]. Cox ve ark., androjen reseptörlerinin nöronal kaybı ile polikistik görünümün kısmen iyileştirildiği ancak menstrüel siklus düzensizlikleri ve glukoz metabolizmasındaki disregülasyonlarının devam ettiğini göstermişlerdir. Yine bu çalışmada, nöronal kayıp ile birlikte adipozitlerdeki androjen reseptörleri kaybının PKOS ile karakterize üreme disfonksiyonlarını tamamen iyileştirdiği; ancak glukoz metabolizma bozukluklarını iyileştirmediği rapor edilmiştir [135]. Buna göre; PKOS'lu kadınlarda androjenlerin insülin direnci üzerindeki etkilerinin bütün olarak ele alınması önerilebilmektedir [136].

Polikistik over sendromunda adipoz doku hücrelerinde insülin eylemi

Sağlıklı bir metabolizmada insülin, adipozitlerde hücre içerisine glukoz alınmasını ve daha sonrasında glukozdan trigliserit sentezlenmesini uyarmakta ve ayrıca adipozitlerde trigliserit hidrolizini ve daha sonrasında oluşan serbest yağ asitleri ve gliserolün dolaşıma katılmasını baskılamaktadır [137, 138]. Adipoz dokuda insülinin bozulmuş antilipolitik aktivitesi olarak da bilinen adipoz dokuya özgü insülin direnci, “dolaşıma aşırı düzeylerde serbest yağ asidi salınımı ile karakterize ektopik yağ depolanması” şeklinde tanımlanmaktadır. Dokuya özgü olan bu insülin direnci aynı zamanda kas ve karaciğerde insülin sinyalizasyonunu bozarak sistemik bir insülin direnci de oluşturmaktadır [139].

Polikistik Over Sendrom tanılı kadınların adipoz doku hücrelerinde yetersiz veya bozulmuş insülin eylemi ile ilişkili bir insülin direnci mevcuttur [140-142]. Kadınların adipozitlerinde glukozun hücre içerisine alımının bozulduğu Chen ve ark. tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmada insülin dirençli kontrol grubuna kıyasla PKOS’lu kadınların adipoz dokusunda GLUT4 ekspresyonunun anlamlı düzeyde daha düşük olduğu rapor edilmiştir [143]. Adipoz dokuda lipit ve glukoz homeostazının düzenlenmesi, GLUT4 aracılı glukoz alımına bağlıdır. Toklukta insülin sekresyonunda artmaya yanıt olarak, adipozitlerde hücre membranına intra-sellüler depo veziküllerinden GLUT4 proteini transloke olmakta ve böylelikle sinyalizasyon yolağı başlamaktadır. Bu çalışma ile birlikte, PKOS’lu kadınların adipoz doku hücrelerinde preresseptör olaylarda anormalliklerin olabileceği ileri sürülebilmektedir [144].

Preresseptör olaylara benzer postreseptör anormalliklerden de söz edilebilmektedir. PKOS’lu kadınların adipoz doku hücrelerinde hiperinsülinemi varlığında bile glikojen sentaz kinaz aktivasyonu korunmaktadır [145]. İnsülin sinyalizasyon yolağında insülinin kendine özgü reseptörüne bağlanması ile glikojen sentaz kinaz fosforile edilerek inhibe edilmekte ve eş zamanlı olarak glikojen sentaz defosforile edilerek aktif hale gelmekte ve bu şekilde hücre içindeki glukoz glikojen olarak depolanmaya başlamaktadır [146]. Polikistik Over Sendrom tanılı kadınlarda insülin varlığında bile glikojen sentaz kinaz enzim aktivasyonunun devam etmesi, glikojene dönüştürülmeden kalan glukoz moleküllerinin insülin direnci için bir potansiyel olduğunu düşündürmektedir [145].

Adipoz dokuya özgü insülin direncinin patogenezinde androjen fazlalığının yer alabileceğini ön görmek mümkündür. Hiperandrojenizm, adipoz doku hücrelerinde de novo lipit sentezi

üzerinden lipotoksiste oluşturarak insülin direncini tetikleyebilmektedir [147]. Dicker ve ark., fizyolojik düzeylerde testosteronun kadınların subkütanöz adipoz doku hücrelerinde hormon duyarlı lipaz (HSL) ve $\beta 2$ -adrenoreseptör ekspresyonunu azalttığını ve böylelikle katekolamin-indüklü lipoliz yolağını inhibe ettiğini göstermişlerdir [148]. Buna karşın Ek ve ark., PKOS'lu kadınlarda viseral adipoz doku hücrelerinde postreseptör anormallikler ile katekolamin-indüklü lipoliz aktivasyonunun arttığını göstermişlerdir [149].

Hiperandrojenizm ve insülin direnci arasındaki bu kısır döngü düşünüldüğünde; PKOS'daki adipoz dokuya özgü insülin direncinin hiperandrojenizmi şiddetlendirebileceğini ön görmek mümkündür. Dumesic ve ark., PKOS'lu kadınlarda adipozit özgü insülin direnci ile serum androjen düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir [140]. Bu ilişki, insülinin adipozitlerde androjen dönüşümünü artırma yeteneği ile açıklanabilmektedir [89]. Buna karşın; insülinin PKOS'lu kadınların adipoz dokularındaki aşırı androjen dönüşümünü doğrudan stimule etmediği de Amer ve ark. tarafından gösterilmiştir [91]. Bu durum, bu ilişki arasındaki olası dolaylı etkilerin hipotez edilmesini tetiklemiştir. O'Reilly ve ark., insülinin PKOS'lu kadınların subkütanöz adipoz dokusunda aldoketoreduktaz tip 1 C3 (AKR1C3) aktivitesini arttırdığını rapor etmişlerdir. Adipoz dokuda bolca eksprese edilen bu enzim, androstenedionun daha aktif testostere dönüşümünü katalizlemektedir [147, 150]. Buna benzer bir şekilde Balachandran ve ark., insülinin adipoz dokuda p38 MAPK sinyalizasyon yolağının aktivasyonu gibi bazı post-translasyonel mekanizmalar ile 11β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 (11β HSD1) aktivitesini uyardığını göstermişlerdir [151]. Adipoz dokuya özgü insülin direnci ayrıca serbest yağ asitleri üzerinden hiperandrojenizmi şiddetlendirebilmektedir. Serbest yağ asitleri bunu öncü moleküllerden androjen üretimini destekleyerek yapmaktadır [152]. Yağ asitlerinin hücre içinde birikmesi, androjen sekrete edici hücreleri üzerinden androjen üretimini desteklemekte ve böylelikle hiperandrojenizmi şiddetlendirebilmektedir [153].

Polikistik over sendromunda karaciğer doku hücrelerinde insülin eylemi

İnsülin toklukta hepatositlerdeki reseptörüne bağlanarak insülin reseptör substratını aktive etmekte ve böylelikle glikojenez ve lipogenez gibi yollar üzerindeki aktive edici eylemini göstermektedir. Obezite ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklarda bu sinyalizasyon yolağının inhibe edilmesi ile birlikte glukoz-lipit metabolizmasının zıt yönde etkilenmesi beklenmektedir. Hepatositlerde insülin direnci varlığında, PKOS'da hepatik glukoz üretimi

glukoneogenez yolağı ile beklendiğı gibi artmakta; buna karşın lipit sentezi de beklenmedik şekilde artmaktadır. Bu durum PKOS’da “selektif hepatik insülin direnci” olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar ister istemez insülinde bağımsız bir lipogenez aktivasyon yolağı olduğunu düşündürmüş ve bu konuda yapılan çalışmalar, glukoz-6-P’in insülinde bağımsız şekilde karbondhidrata duyarlı element bağılayıcı proteinin (ChREBP) aktivasyonu üzerinden lipogenez yolağını aktive ettiğini göstermişlerdir [154-159].

Hepatositlere özgü insülin direncinin patogeneğinde androjen fazlalığının yer aldığını da ön görmek mümkündür. Androjenlerin hepatositlerde özgü reseptörlerine bağlanması karaciğer fonksiyonlarının sürdürülebilmesi için önemlidir [160]. Hiperandrojenizmin hepatositlerde insülin ile indüklenen glukoz alımını azaltarak ve mitokondriyal apoptoz ve otofaji dengesini bozarak insülin direncine neden olduğu ileri sürülmektedir [159, 161].

Polikistik Over Sendromundaki hepatosit özgü insülin direncinin cinsiyet hormonu bağılayıcı globülin (SHBG) üzerinden de hiperandrojenizme neden olabileceğı ön görülebilmektedir. Baskın olarak karaciğerde sentezlenen SHBG, androjen ve östrojenler için yüksek affiniteli bir bağılayıcı proteindir [162]. İnsülin direnci ve onu telafi edici hiperinsülinemi karaciğerde SHBG sentezini azaltmaktadır [163]. Bu protein düzeyinin PKOS’ta insülin direnci nedeni azalabileceğı göz önüne alındığında; insülin direncinin serbest androjen düzeyini arttırarak hiperandrojenizme neden olması daha anlaşılır hale gelmektedir [164, 165].

Polikistik over sendromunda iskelet kas hücrelerinde insülin eylemi

Premenapozal yetişkin sağlıklı kadınlarda total testosteronun %25’i adrenal bezlerde, %25’i yumurtalıklarda sentezlenmekte ve geri kalan %50’lik kısmı baskın olarak androstenedionun androjenlere periferel dönüşümü ile elde edilmektedir [85-87]. Cinsiyet steroidlerine duyarlı doku olarak bilinen iskelet kasında hem androjenler hem de östrojen reseptörleri ekspresse edilmektedir [166]. Glukozun insülin aracılı periferel hücrelere dağılımında temel doku olan iskelet kası; androjenleri sentezleme, dönüştürme ve degrade etme yeteneğine sahiptir [167].

Mishra ve ark., PKOS’un deneysel modelinde androjen maruziyeti ile ilişkili olarak iskelet kası hücre membranında insülin reseptörü β (IR β) ekspresyonunun azaldığını ve buna bağılı olarak insülin aracılı hücre içersine glukoz alımında azalma olduğunu göstermişlerdir [168]. Kadınlarda hiperandrojenizmin iskelet kasında androjen reseptörünü aktive ettiğı ve insülin

duyarlılığını azalttığı iyi bilinmektedir. Buna rağmen; potansiyel moleküler mekanizmaların netleşmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [169].

Androjenlerin insülin sinyalizasyonunun sürdürülmesinde önemli bir faktör olan mTORC1 kompleksi (the mammalian target of rapamycin complex 1) üzerinden iskelet kasında eylem gösterebileceği Song ve ark. tarafından rapor edilmiştir [170]. Moleküler çalışmalar, bu kompleksin insülin reseptör substrat (IRS) proteininin serin fosforilasyonunu desteklediği ve insülin direncini tetiklediğini göstermektedir [171, 172]. Dehidroepiandrosteron (DHEA) indüklü oluşturulan PKOS deneysel modeli üzerine bir çalışmada, iskelet kasında mTORC1 kompleksinin aktive edildiği gösterilmiştir. Bu sonuç ile, PKOS'daki iskelet kası hücrelerine özgü insülin direncinin patogenezindeki androjen fazlalığının rolü kısmen anlaşılmıştır [170].

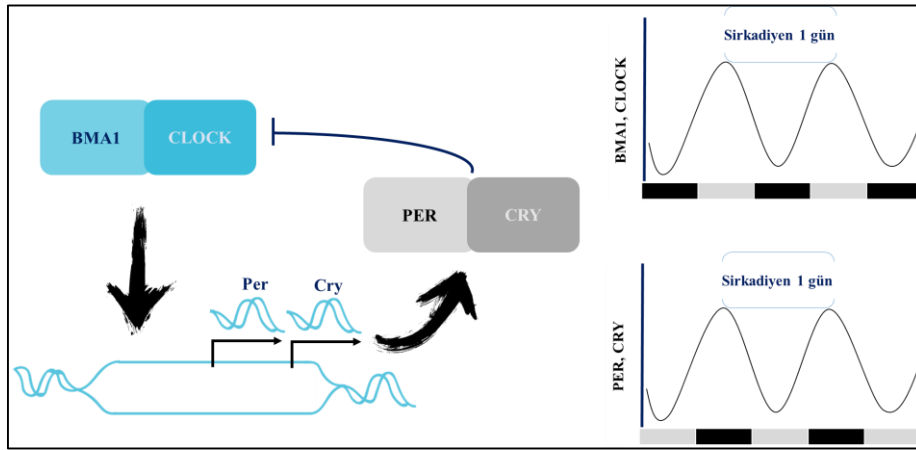
Androjenlerin ayrıca peroksizom proliferatör aktive edici reseptör alfa ve delta (PPAR α/δ) ekspresyonunu artırarak lipid metabolizmasını hızlandırdığı ve iskelet kasında hipertrofiye neden olduğu gösterilmiştir [173]. Androjenler ayrıca adipozitlerde olduğu gibi; iskelet kası hücrelerinde de mitokondriyal disfonksiyon üzerinden insülin direncini tetikleyebilmektedir [174].

2.6. Polikistik Over Sendromu İlişkili Sirkadiyen Ritim Bozuklukları

Dünyanın dönüşü ile oluşan aydınlık/karanlık döngüsü, organizmaların çoğunda fizyoloji ve davranışların sirkadiyen ritimlerini beraberinde oluşturmakta ve böylelikle çeşitli fizyolojik olayların zamansal organizasyonu üzerinde düzenleyici rollere sahip olmaktadır [8, 175]. Canlı organizmalarda oluşan 24 saatlik ritim, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinde (SCN) yer alan ve ana koordinatör olarak bilinen master sirkadiyen pacemaker ve endojen sirkadiyen saatlerin geniş bir ağı tarafından düzenlenmektedir [7, 176-178]. Hemen hemen her hücrede bağımsız üretilen sirkadiyen moleküler salınımların merkezi sistem tarafından düzenlenmesi, vücutta homeostazın sağlanması ve sürdürülebilmesi için hayati bir öneme sahiptir [179].

Sirkadiyen ritimleri sürdürebilmenin temelinde transkripsiyonel/translasyonel geribildirim döngülerinden oluşan ve birbirine kenetlenmiş halde bulunan bir moleküler saat yer almakta ve bu saat de salınım yapan clock ilişkili protein ve genlerden oluşmaktadır [180, 181]. Bu

genler; Periyot Genleri (Per 1-3), Kriptokrom Genleri (Cry 1/2), Aril Hidrokarbon Reseptör Nükleer Translokator Benzeri Protein Geni (ARNTL/Bmal1) ve Clock Genleri şeklindedir. Suprakiazmatik çekirdek ve periferel dokulardaki Clock ve Bmal1 Genleri hedef genlerin transkripsiyonunu aktive etmek amacıyla heterodimerize hale gelirken; buna geri bildirim olarak Per ve Cry Genleri etkileşime girerek bu genleri inhibe etmektedirler [182]. Memeli sirkadiyen sistemindeki transkripsiyon-translasyon geri bildirim döngüleri de Şekil 2.6'da gösterilmiştir [183].



Şekil 2.6. Sirkadiyen sistemindeki transkripsiyon-translasyon geri bildirim döngüleri [183]

Kısaltmalar: PER: Periyot Genleri, CRY: Kriptokrom Genleri, BMA1: Aril Hidrokarbon Reseptör Nükleer Translokator Benzeri Protein Geni, CLOCK: Clock Genleri

Memelilerde sirkadiyen saat, clock genleri olarak bilinen güçlü genetik materyal aracılığıyla fizyolojik süreçlerin geniş aralığını koordine etmektedir. Bu fizyolojik süreçlerden biri olan üreme, sirkadiyen ve mevsimsel ritimlerin sıkı bir kontrolü altındadır. Kadınlarda optimum ovaryum fonksiyonu ve fertilité için FSH ve LH hormonlarının da dahil olduğu endokrin sinyaller aracılığıyla moleküler ve ovaryum saatinin arasında senkronizasyon sağlanmalıdır. Bu senkronizasyonu sağlamak için clock genleri, üreme sisteminde fazla düzeyde ekspresse edilmekte ve HPG aksının düzenleyici çekirdeklerinin aktivitelerini düzenlemektedir. Bu aksın tüm düzeylerinde Bmal1, Per1/2, Clock ve Cry1/2/3 gibi transkripsiyon faktörlerinden oluşan fonksiyonel moleküler saat ovülasyon, steroid hormon sentezi, foliküler büyüme ve farklılaşmanın zamanlanmasında önemli rollere sahip olmakta ve moleküler saatte yer alan bu genler ile ilgili herhangi bir anormallik infertilite ile ilişkilendirilmektedir [184-186].

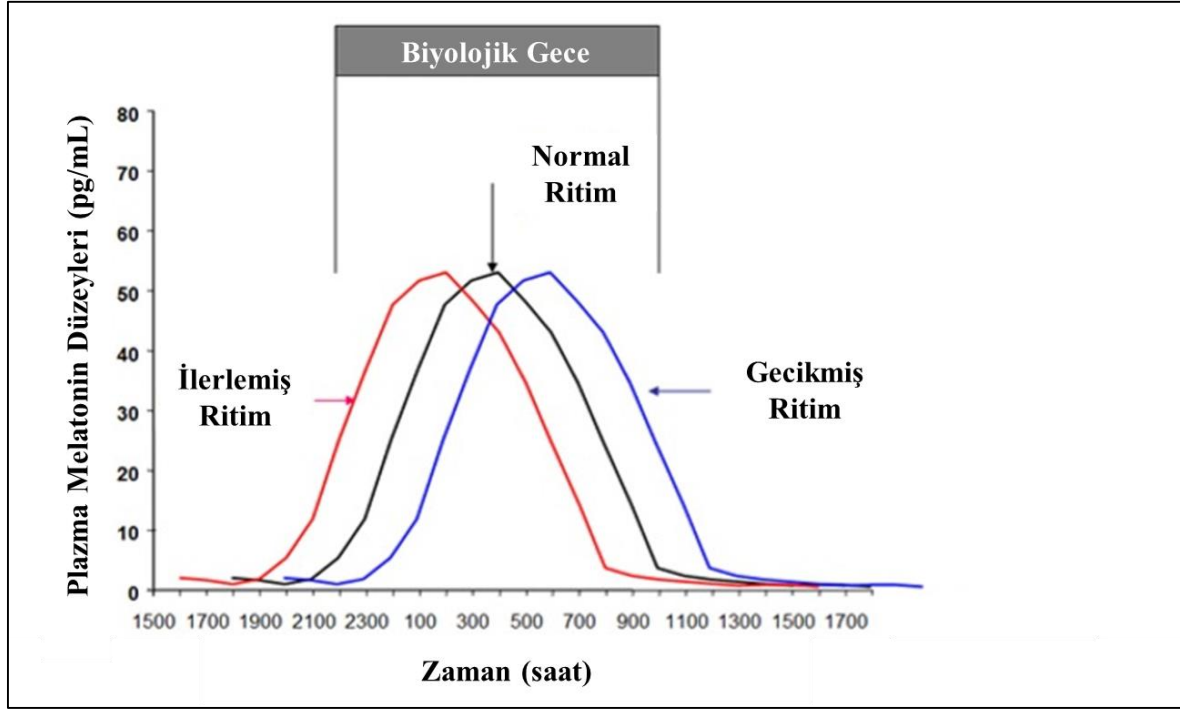
Üreme sisteminin düzenlenmesinde ışık uyarının önemine dair bilgi yıllardır bilinmektedir. Işık ile oluşan fotik uyarı retinohipotalamik yolak aracılığı ile hipotalamusa iletilmektedir.

Bu yolağa dahil olan suprakiazmatik çekirdek ise bu uyarıyı bilgiye çevirerek nöronal ve humoral yollar aracılığıyla periferel dokulara göndermekte ve hedef dokuların zamansal organizasyonunu sağlamaktadır. Yumurtalık ve uterusun dahil olduğu üreme organları, bu tür uyarılara östrojen ve progesteron aracılığıyla bir geri bildirim sağlamaktadır. Üreme fonksiyonlarının sağlıklı bir şekilde sürdürülmesi için önemli olan bu döngüde sirkadiyen hormon olarak bilinen melatoninin rolü oldukça önemlidir [187].

Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz çalışması sonucuna göre; normal çalışma saatlerine sahip kadınlar ile kıyaslandığında, gece vardiyalı çalışan ve bu nedenle bozulmuş sirkadiyen ritme sahip kadınlarda menstrüel siklus düzensizliklerin görülme sıklığı daha fazladır [188]. Polikistik Over Sendromunda sirkadiyen ritim bozuklukları ve altta yatan mekanizmaları incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada; PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar, meslek açısından kategorilendirilmiş ve sonucunda gece vardiyalı çalışmayı kapsayan meslekler ile PKOS arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Bu çalışma ile sirkadiyen ritim bozukluklarının bu sendromun patogeneğinde yer alabileceği ileri sürülmüştür [9]. Ayrıca PKOS'a eşlik eden metabolik fenotip de sirkadiyen ritim bozuklukları ile ilişkilidir. Sürekli ışığa maruziyet ve pinealoktomi gibi melatonin sekresyonunu baskılayan birçok durumun PKOS'un metabolik ve üreme ile ilgili bozukluklarını beraberinde getirdiği de gösterilmiştir [7, 189]. Buna karşın, bu sendroma eşlik eden tüm üreme ve metabolik disfonksiyonlar üzerinde sirkadiyen ritim bozukluklarının etkisi halen belirsizdir [28, 190].

2.7. Polikistik Over Sendromunda Melatonin: Terapötik Bakış Açısı

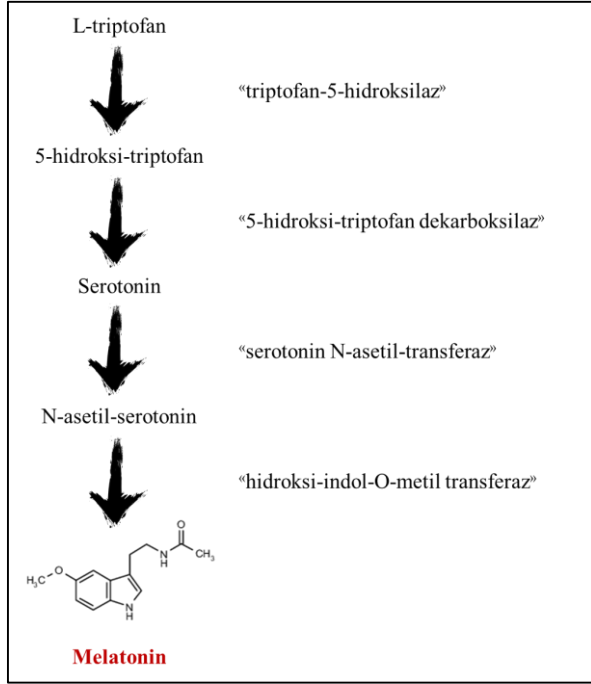
Kimyasal adı N-asetil-5-metoksitriptamin olarak bilinen melatonin, 1958 yılında bir hormon olarak epifiz bezinden izole edilmiş ve tanımlanmıştır [191]. Aydınlik/karanlık döngüsünün sirkadiyen gece fazında sentez ve sekrete edilen melatonin, serumda en yüksek düzeylerine gece saat 02:00-05:00 arasında ulaşmaktadır [192-194]. Diğer adıyla biyolojik gece olarak bilinen "sirkadiyen gece" sürecinde melatonin salınımı Şekil 2.7'de gösterilmiştir [195].



Şekil 2.7. Sirkadiyen gece sürecinde melatonin salınımının şematik gösterimi [195]

Melatoninin kandaki ritmik sekresyonu, SCN'deki biyolojik saat tarafından düzenlenmekte ve bu ritim, fizyolojik ve nöroendokrin fonksiyonların sirkadiyen ve mevsimsel ritimlerini ve çeşitli hormon ve sitokinlerin aktivitelerini regüle etmektedir [196-198]. Melatonin uyku, sirkadiyen ve mevsimsel ritimler, retinal fonksiyonlar, bağışıklık sistemi üzerinde regülatör rollerine alternatif olarak; antioksidan, antianjiyojenik, antiinflamatuvar ve antikanserojenik eylemlere de sahiptir. Melatonin bu etkileri ile birlikte obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkların kontrolünü kolaylaştırmaktadır [13, 199].

Melatonin insanlarda epifiz bezi dışında ayrıca kütanöz doku, retina, gastrointestinal sistem ve yumurtalıklarda da sentez edilmesine rağmen; melatoninin ritmik sentezi, sadece epifiz bezinde gerçekleşmektedir [200]. Dört ardışık enzimatik reaksiyonla gerçekleşen melatonin sentezi Şekil 2.8'de gösterilmiştir [201-203].



Şekil 2.8. Melatonin biyosentezinin şematik gösterimi [201-203]

Melatonin fizyolojik veya davranışlardaki değişiklikler tarafından göreceli olarak daha az etkilenmesi nedeniyle diğer sirkadiyen belirteçlere (çekirdek vücut sıcaklığı, kortizol vb.) göre daha güvenilir bir faz belirteci olarak kabul edilmektedir [7]. Bu hormon regülatör rolünü kendine özgü iki membran reseptörü ile (MT1 ve MT2) gerçekleştirmektedir [204, 205]. Bu reseptörlerden MT1, başta suprakiazmatik çekirdek olmak üzere ovaryumunda dahil olduğu birçok dokuda ekspresse edilirken; MT2, beyinde sınırlı bir şekilde ve daha çok myometrium ve granuloza hücrelerinde ekspresse edilmektedir. Bu iki reseptör farklı moleküler yapı ve farmakolojik özelliklere sahiptir [206].

Polikistik Over Sendromuna eşlik eden üreme ve metabolik disfonksiyonlar, anormal uyku ve duygu durumu ve bozulmuş beslenme davranışları üzerinde melatoninin önemli rolleri olduğu görülmüş olup; bunlar aşağıda başlıklarda detaylandırılmıştır.

2.7.1. Melatoninin üreme disfonksiyonları üzerine terapötik etkileri

Melatonin, üreme fonksiyonları üzerindeki rollerini kısmen yapısal özellikleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Bu hormon, küçük boyutu ve yüksek düzeyde lipofilik özelliği ile tüm hücre membranlarından kolaylıkla geçmekte ve böylelikle mitokondri ve çekirdek gibi sub-sellüler bölümlere hızlı bir şekilde ulaşmaktadır. Yağ ortamında çözünmesine ek olarak; su

ortamında da çözünen melatonin, bu sayede sadece dolaşımda değil aynı zamanda foliküler sıvının dahil olduğu vücut sıvılarında da bulunabilmektedir [207, 208].

Brzezinski ve ark., foliküler sıvı melatonin düzeylerinin eş zamanlı alınan serumdaki melatonin düzeylerine kıyasla önemli düzeyde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Sağlıklı kadınlarda yapılan bu çalışmada, aynı zamanda foliküler sıvı ve serum melatonin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiş ve preovülatör foliküllerdeki melatoninin ovaryum steroidogenez sürecini etkileyebileceği ileri sürülmüştür [209]. Sağlıklı menstrüal döngüye sahip kadınlarda koruyucu ve besleyici özellikteki bu foliküler sıvıdaki melatonin düzeylerinin yüksek olduğunun bulunması, bu konuda yapılacak diğer çalışmalara ön ayak olmuştur. Reiter ve ark., foliküler sıvıdaki melatonin içeriğinin folikül gelişim sürecinden etkilenebileceğini ortaya koymuşlardır. Buna göre; foliküller büyüdükçe foliküler sıvıdaki melatonin düzeyi kademeli olarak artmaktadır. Olgun foliküllerde melatonin düzeyinin dolaşım düzeyine kıyasla 2-3 kat fazla olması, öncelikle melatoninin kandan bir gradiyente karşı alındığını düşündürmüş olmasına rağmen; daha sonrasında bu farkın oosit hücrelerinin melatonin sentezlemesi ile de oluşabileceği gösterilmiştir [210, 211]. Sonuç olarak foliküler sıvıdaki melatoninin ana olarak dolaşım kaynaklı olmasına rağmen; oositler tarafından da sentezlendiği unutulmamalıdır [200].

Melatonin sentezinde rol alan arilalkilamin N-asetil-transferaz (AANAT) ve hidroksinol-O-metiltransferaz (HIOMT) enzimlerinin her ikisi de ovaryum hücrelerinde bulunmakta olup; bu iki enzimin ovaryumdaki substrat affiniteleri neredeyse epifiz bezine de eşittir [12, 212]. Buna ek olarak; melatoninin kendine özgü reseptörleri MT1 ve MT2, kadın üreme sisteminde oositler olmak üzere hemen hemen tüm hücrelerde yaygın şekilde ekspresse edilmektedir [213]. Bu kanıtlar, melatoninin ovaryum fonksiyonlar üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabileceğini işaret etmektedir [192, 214].

Polikistik Over Sendromlu kadınların intrafoliküler ortamda melatonin düzeylerinde azalma söz konusudur [215]. Bunun üzerine PKOS'lu kadınlarda plazma melatonin düzeylerinin yüksek olması, ovaryum foliküllerinde melatoninin düşük düzeyleri nedenli bir geri bildirim mekanizması ile açıklanabilmektedir. Yüksek oksidatif stres yüküne sahip PKOS'lu kadınlar muhtemelen ekstra serbest radikalleri ortadan kaldırmak için daha fazla melatonin sentez etmektedir [200]. Bilindiği üzere redoks sinyal sistemlerinin modüle edilmesi, insanlarda üreme sistemini doğrudan etkilemektedir [184]. Foliküllerin gelişmesi ile birlikte oksidatif

strese neden olan metabolik talepler ortaya çıkmaktadır [212]. Reaktif oksijen türleri (ROS) folikülogenezis, foliküler atrezi, ovülasyon, oosit maturasyonu, korpus luteumun oluşumu gibi birçok fizyolojik olaya dahil olmaktadır [193]. Reaktif oksijen türleri nedenli gelişen oksidatif stres; DNA hasarı, lipid ve proteinlerin oksidasyonu ile oositlere zarar vermektedir [189]. Bu noktada anti-oksidan ve serbest radikal temizleyici olarak bilinen melatonin ise folikülleri oksidatif strese karşı koruyarak foliküler atreziyi engellemekte ve maturasyon ve ovülasyonunun düzgün şekilde devam etmesini sağlamaktadır. Melatonin görüldüğü şekilde üreme fonksiyonu üzerindeki rolünü daha çok antioksidan aktivitesi ile gerçekleştirmektedir [216-218].

Melatoninin antioksidan özelliği ilk kez Tan ve ark. tarafından gösterilmiş olup; bu çalışma ile melatoninin bilinen diğer radikal süpürücülerden daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu gösterilmiş ve bu aktivitesi kimyasal yapısına atfedilmiştir [219]. Bu hormon, lipofilik ve hidrofilik yapısı ile tüm hücre bariyerlerini kolayca geçerek doğrudan etkisini göstermektedir [220]. Melatoninin dolaylı antioksidan enzimler üzerinde etki gösterdiği de ilk olarak 1995 yılında bir çalışmada rapor edilmiştir. Bu çalışmada, melatoninin glutatyon peroksidaz aktivitesi üzerindeki etkisi deneysel olarak incelenmiş ve sonucunda uygulanan melatoninin enzim aktivitesini iki kat arttırdığı ve bu artış etkisinin uzun süre devam ettiği gösterilmiştir [221]. Melatonin antioksidan özelliği üzerine yapılan ilk çalışmalar göz önüne alındığında; melatoninin bu etkisini hücre içinde serbest radikalleri yakalayarak, antioksidan enzim aktivitelerini arttırarak ve antioksidan moleküller sentezleyerek gerçekleştirdiği ileri sürülebilmektedir. Melatonin, reaktif oksijen/nitrojen türleri ile etkileşimi sırasında yapısına iki serbest radikal katarak kendinden daha güçlü bir antioksidan moleküle (siklik 3-hidroksi-melatonin) dönüşerek serbest radikal süpürücü eylemini reseptör aracılı olmayan süreçler ile ve ayrıca antioksidan enzimler üzerindeki uyarıcı eylemini spesifik reseptörler aracılığıyla gerçekleştirmektedir [222, 223].

Polikistik Over Sendromundaki anovülasyon ve atretik foliküllerin artmış sayısı sonucunda ovaryum folikülleri içerisine melatonin alımında azalma olabileceği de hipotez edilmektedir [189, 190]. Foliküler sıvı içerisindeki melatonin steroidogenez, folikülogenez, maturasyon ve ovülasyon gibi tamamen HPG aksı tarafından kontrol edilen ovaryum fizyolojisindeki olaylara dâhil olmaktadır [224-226]. Melatonin, bu fizyolojik fonksiyonları reseptörlerinin HPG aksı üzerindeki bağlanma bölgelerine bağlanarak aktive etmesi ile gerçekleştirmektedir [198]. Epifiz bezinden beyin omurilik sıvısına salınan melatonin, kendine özgü reseptörleri

ile merkezi sinir sistemi boyunca yer alan nöronların fonksiyonlarını etkileyebilmektedir [227]. Chuffa ve ark., melatoninin östrüs döngüsünde LH düzeylerini azalttığını, buna karşın FSH düzeylerini değiştirmedğini ortaya koymuşlardır. Çalışma sonucuna göre; melatonin ile azalan LH düzeylerinin PKOS'da karakteristik artmış LH/FSH oranına bağlı durumların şiddetini azaltabileceği ön görülmektedir [228, 229]. Melatoninin aynı zamanda hipotalamik nöropeptit olan gonadotropin inhibe edici hormon (GnIH) üzerinden gösterdiği eylem ile nöroendokrin kontrol sağlayabileceği de ileri sürülmektedir [230].

Melatoninin reseptör bağımlı bir şekilde gonadal hücrelerde androjen üretimini inhibe ettiği bilinmesine rağmen; son zamanlarda yapılan bir çalışmada melatoninin kendi reseptöründen bağımsız da antiandrojenik etkisini gösterdiği bulunmuştur [231]. Melatonin, intermembran aralıkta kolesterolün translokasyonunu azaltmakta ve iç membrana girmesini engellemekte ve ayrıca kolesterolün pregnenolon molekülüne dönüşümünü sağlayan steroidojenik akut düzenleyici proteinin ekspresyonunu bloke etmektedir. Yani steroid sentez yolağının erken aşamalarında steroidogenezi doğrudan baskılayabilmektedir [216]. Ayrıca ovaryum teka ve granuloza hücresinde steroid biyosentez yolağında sekonder mesajcı siklik AMP (cAMP) düzeylerini azaltarak da androjen hormon sentezini azaltmakta ve anti-androjenik eylem göstermektedir [184].

Anti-androjenik eylemine ek olarak; selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) ve enzim modülatörü (SEEM) olarak tanımlanan melatonin, östrojen üzerindeki eylemini de anti-östrojenik yönde göstermektedir [232-234]. Melatonin, ayrıca östrojen reseptör ekspresyonu ve gen aktivasyonunu engelleyerek de anti-östrojenik etkisini göstermektedir [235]. Anti-östrojenik etki bu iki hormonun sirkadiyen ritmi üzerinden de görülebilmektedir. Melatonin gibi sirkadiyen bir ritme sahip östrojen, pik düzeylerine melatoninin aksine sabahın ilerleyen saatlerinde ulaşmaktadır [236]. Ovülasyon sonrasında korpus luteumun lüteinizasyonu ve progesteron üretimi üzerinde de melatonin önemli role sahiptir [211]. Melatonin, östrojen üzerindeki inhibe edici etkisine karşın; granuloza ve luteal hücrelerin progesteron üretimi üzerinde de stimule edici etki göstermektedir [200]. Melatonin androjen düzeyleri üzerinde etkisine ek olarak; PKOS'un karakteristik özellikleri arasında yer alan diğer disfonksiyonlar üzerinde de olumlu etkilere sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [215, 217].

2.7.2. Melatoninin metabolik disfonksiyonlar üzerine terapötik etkileri

Melatonin ile ilgili literatüre ait istatistiksel analizlerin sonuçlarına göre; melatoninin obezite ve obeziteye eşlik eden metabolik disfonksiyonlar ile ilişkilendirildiği yayınlar, tüm yayınların %14'ünü oluşturmaktadır [237]. Melatonin, obezite ve komplikasyonlarının kontrolü üzerinde yararlı etkiler ile ilişkili sayısız fizyolojik etkilerin senkronizasyonundan sorumludur [238]. Hong ve ark. yaptıkları çalışmada aydınlık/karanlık siklus modelini benimseyen kontrol grubuna göre, sürekli ışığa maruz bırakılan deney grubunda vücut ağırlığı ve insülin direncinde anlamlı düzeyde artma olduğunu göstermiştir. Işığa maruziyet ile bozulan sirkadiyen ritme eşlik eden fenotipik özelliklerin melatonin suplementasyonu ile iyileştirildiği ve ritmin normale geri döndürüldüğü yine bu çalışma sonucunda gösterilmiştir [239].

Mostafavi ve ark. yaptıkları sistematik derleme ve meta-analiz çalışması ile melatoninin vücut ağırlığı üzerindeki etkilerinin çelişkili olduğunu ve melatoninin vücut ağırlığını arttıran veya azaltan farmakolojik ajana yardımcı bir tedavi olarak kullanılabileceğini ortaya koymuş olup; sonuçta, melatoninin vücut ağırlığındaki dalgalanmalar üzerinde tamponlayıcı aktiviteye sahip olduğunu hipotez etmişlerdir [240]. Uzun zamandır enerji metabolizmasının düzenleyici basamaklarında anahtar role sahip olduğu bilinen melatoninin enerji alımı, enerji depolanması ve enerji harcanması gibi enerji dengesi bileşenlerinin her bir aşamasında yer alabileceği öne sürülmektedir [11, 196]. Buna karşın; melatoninin enerji dengesi üzerinde oluşturduğu bu etki, enerji alımını azaltmasından ziyade enerji harcamasını artırmasına atfedilebilmektedir [14]. Kahverengi adipoz dokunun termogenezinde belirleyici sempatik sinir çıkış, termoreseptör sinyallerine yanıt olarak santral sinir sistemindeki nöronal ağ tarafından düzenlenmektedir [241]. Kahverengi adipoz doku, soğuk maruziyeti gibi çevresel taleplere uyum sağlamak için suprakiazmatik çekirdek, ventromedial hipotalamus ve dokuya özgü biyolojik saat ile uyumlu işbirliği yapmaktadır [242]. Melatoninin kahverengi adipoz doku üzerindeki olası etkileri, bu hormonun merkezi ve periferik aktivitesine atfedilmektedir [243]. Melatonin merkezi etkilerini adipositlerin farklılaşması (adipogenezis), kahverengileşmesi (termogenezis), adipositokinlerin salınımı ve mitokondriyal biyogenezis üzerinden gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir [237, 244]. Melatonin bu fizyolojik etkilerini kahverengi adipoz doku üzerindeki kendine özgü reseptörleri ile doğrudan gerçekleştirdiği ortaya konulmuştur [245].

Melatoninin kahverengi adipoz doku büyümesi üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmanın literatüre katılması [246] ile bu hormonun adaptif termogenezis üzerindeki etkileri çalışılmaya

başlanmıştır. Bu konuda yapılan ilk çalışmalarda melatoninin soğuğa karşı direnci iyileştirdiği ve adaptif titremesiz termogenezis kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir [247-249]. Son yıllarda yapılan çalışmalar da melatoninin termogenezis üzerindeki olumlu etkilerini göstermektedir [244, 250-253]. Kahverengi adipoz doku aktivitesinin noninvaziv altın standart değerlendirmesi olan pozitron emisyon tomografisi kullanılarak yapılan bir çalışmada, pinealektomize deney hayvanlarında çevresel uyaranlara karşı kahverengi adipoz dokunun termogenik kapasitesinin bozulduğu ve melatonin replasmanı ile bu durumun geriye döndürüldüğü gösterilmiştir [254]. Melatoninin ayrıca kahverengi adipoz dokuda mitokondriyal kütleyi ve fonksiyonlarını ve termogenezden sorumlu UCP protein ekspresyonunu arttırarak termogenezis üzerindeki olumlu etkilerini gösterdiği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur [18, 250].

Melatonin ayrıca mitokondriyal dinamikler üzerinden anti-obezite etkisini gösterebilmektedir. Obezitede görülen bozulmuş mitokondriyal dinamikleri kendisini füzyon ilişkili proteinlerin azalması ve fisyon ilişkili proteinlerin artması ile göstermektedir [255]. Mitokondriyal füzyon, hasarlı ve sağlıklı mitokondriyi birbirine bağlayarak mitokondriyal hasarı telafi ederken; fisyon, hasarlı mitokondri bölgelerini sağlıklı bölgeden ayırarak mitokondriyal işlevin sürdürülmesini sağlamaktadır [255]. Bu mekanizma göz önüne alındığında; mitokondriyal fisyon sürecinin inhibe edilmesinin ve füzyon sürecinin aktive edilmesinin mitokondriyal solunum kapasitesini arttırdığına yönelik çalışma sonuçları daha net açıklanmaktadır [256]. Melatonin ise obezitede oluşan bu dengesizliğin tam tersi etkisi ile (mitokondriyal fisyonu azaltıcı ve füzyonu arttırıcı) anti-obezite etkisini göstermektedir [257].

Melatoninin enerji dengesi üzerindeki bir diğer etkisini adipositokinlerin salınımı aracılığıyla gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir [258]. Yapılan çalışmalarda adiponektin ekspresyonunun da melatonin gibi sirkadiyen saat tarafından kontrol edildiği [259] ve metabolik sendroma sahip bireylerde melatoninin adiponektin gen ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir [238, 260, 261].

Melatoninin enerji harcaması üzerine etkilerine karşın; enerji alımı üzerindeki etkileri daha az çalışılmıştır. Buonfiglio ve ark., pinealektomize deney hayvanlarında Agouti ile ilişkili peptit (AgRP) ve nöropeptit Y (NPY) gibi oreksijenik peptitlerin hipotalamik ekspresyonunun arttığı; melatonin tedavisi sonrasında oreksijenik peptitlerin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir [262].

Bugüne kadar melatonin reseptörleri eksik deney hayvanları kullanılarak yapılan çalışmalarda, melatoninin glukoz metabolizması üzerindeki yararlı etkileri ortaya konulmuştur [263, 264]. Son yıllarda yapılan genetik bir çalışma, tip 2 diyabet patogenezinde melatonin reseptörlerinin (MT1 ve 2) yer alabileceğini vurgulamıştır [265]. Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarının (GWAS) meta-analizi sonucunda diyabet ile ilişkili toplam 143 genetik varyans tespit edilmiştir [266]. Özellikle Melatonin Reseptör 1b (MTNR1B) geninin yeni tip 2 diyabet geni olarak kabul edilmesi, araştırmacıları glukoz kontrolünde melatoninin rolü üzerine yoğunlaştırmıştır [267]. Buna karşın; melatoninin glukoz metabolizmasını etkilediği ve tip 2 diyabet patogenezinde yer aldığı mekanizma büyük oranda belirsizdir [268].

Melatonin, insülin salınımı üzerine etkisini reseptör aracılığıyla gerçekleştirmektedir [269, 270]. Melatonin reseptörlerinin her ikisi de birçok sinyalizasyon yolağını aktive etmekte ve bu sinyal yollarından en bilineni Gi/cAMP, Gq/fosfolipaz C'dir [271]. Melatoninin pankreatik β hücrelerinin insülin sekresyonu üzerindeki inhibe edici eylemi, hormonun kendine özgü MT1 reseptörü bağımlı sinyalizasyonu ile siklik adenosin monofosfatın (cAMP) dahil olduğu veya yine özgü MT2 reseptörü bağımlı sinyalizasyonu ile cAMP veya siklik guanozin monofosfatın (cGMP) dahil olduğu Gi-protein sinyalizasyon zinciri üzerindeki inhibe edici etkisi üzerinden gerçekleşmektedir. Bu hormon aynı zamanda adenilat ve guanilat siklaz aktivitesini azaltarak yani protein kinaz A ve G aktivitesinin azaltarak da insülin sekresyonunu azaltmaktadır. İnhibe edici eylemine karşın; fosfolipaz C/IP3 yolağını aktive ederek insülin sekresyonunu arttırdığı da ileri sürülmektedir [265, 272, 273].

Sirkadiyen ritim regülasyonu ve glukoz homeostazı arasında melatonin sinyalizasyon yolağı aracılı muhtemel bir mekanizma olduğu ileri sürülmektedir [274]. Gündüzleri düşük melatonin düzeyleri ve yüksek insülin sekresyonu ve geceleri yüksek melatonin düzeyleri ve düşük insülin sekresyonu olduğunu gösteren literatür, melatonin ve insülin arasındaki sirkadiyen etkileşimi net şekilde ortaya koymaktadır [269]. Melatonin glikoz metabolizması üzerindeki etkileri ilk başta çelişkili görünmesine karşın; bu çelişkiliyi azaltmak için Garaulet ve ark. yakın zamanda “Zamanlama Hipotezi” olarak bir hipotez ileri sürmüştür. Bu hipoteze göre, yüksek melatonin düzeyleri ile besin tüketiminin eş zamanlı gerçekleşmesi glukoz metabolizmasını olumsuz etkilemektedir. Sirkadiyen gündüzleri daha düşük melatonin düzeyleri, açlıkta pankreatik β -hücrelerinin dinlenmesini azaltmakta ve toklukta β -hücre fonksiyonunu ve insülin duyarlılığını arttırmaktadır. Buna karşın sirkadiyen geceleri daha yüksek seyreden melatonin düzeyi, açlıkta

pankreatik β -hücresinin dinlenmesini arttırırken; tokluk döneminde β -hücrelerinin fonksiyonunu ve insülin duyarlılığını azaltmaktadır [267].

Melatonine özgü MT1R yoksun deney hayvanlarında azalmış insülin yanıtı ile karakterize ve iskelet kası, karaciğer ve beyaz adipoz dokuyu kapsayan sistemik bir insülin direncinin geliştiği gösterilmiştir. Bu insülin direncinin baskın olarak hepatositlerde geliştiği ve insülin varlığına rağmen baskılanamamış hepatik glukoz üretimi ile karakterize olduğu gösterilmiştir [265]. Bir diğer çalışmada; pinealektomize deney hayvanlarında RAC- α -serin/treonin protein kinaz (Akt) fosforilasyonunda azalma ile karakterize hepatik insülin direncinin geliştiği ileri sürülmüştür [155]. Postprandiyal dönemde insülin, hepatositlerin üzerindeki reseptörlerine bağlanmakta ve insülin reseptör substratı olarak bilinen IRS molekülünü aktive etmektedir. Bu aktivasyon aynı zamanda fosfotidilinositol-3-kinaz (PI3K) ve protein kinaz 1 (PDK1) aktivasyon basamaklarını tetiklemekte ve sonucunda glukoz ve lipid metabolizması için merkezi bir role sahip RAC- α -serin/treonin protein kinaz (Akt) fosforilasyonu gerçekleşmektedir. Bu fosforilasyon glikojen sentezi ve lipogenez yollarını aktive ve glukoneogenez yolağını inhibe etmektedir. Hepatosit insülin direnci varlığında; insülin, hepatosit yüzeyindeki reseptörlere daha az bağlanmakta ve sonucunda melatonin yoksunluğuna benzer olarak Akt'nin fosforilasyonu azalmaktadır [157].

Melatonin ve insülin arasındaki ilişkinin ilk gösterildiği çalışma, aynı zamanda melatoninin adipoz doku hücreleri üzerindeki doğrudan etkisinin gösterildiği de ilk çalışmadır [275]. Tip 2 diyabetin deneysel modelinde yapılan bir çalışmada melatoninin adipozitlerde insülin yanıtını iyileştirdiği gösterilmiştir [276]. Melatonin, adipozit insülin direncinin potansiyel sorumlusu olarak görülen aktif glikojen sentaz kinaz enziminin bilinen bir inhibitörüdür [277]. Palmitik asit ile insülin dirençli hale getirilen 3T3-L1 preadipozitlerde bazal ve insülin ile uyarılmış glukoz alımının inhibe edildiği ve melatonin desteği ile bu inhibisyonun tersine döndürüldüğü gösterilmiştir. Çalışma sonucunda, melatoninin preadipozit hücrelerde insülin reseptör substratı 1'in (IRS-1) Ser307 fosforilasyonunu inhibe ettiği ve GLUT-4 ekspresyonunu arttırarak insülin duyarlılığını arttırdığı görülmüştür [278]. Yapılan bir diğer çalışmada bu sonucu destekler bir biçimde, melatoninin adipoz doku hücrelerinde IRS-1 trozin otofosforilasyonunu desteklediği bulunmuştur [279]. Sonuçta, melatonin insülin sinyalizasyon yolağının serin fosforilasyonunu inhibe ve trozin otofosforilasyonunu aktive ederek; PKOS'lu kadınlardaki insülin direncinin şiddetini hafifletebileceği ön görülmektedir.

2.7.3. Melatoninin mental sağlık disfonksiyonları üzerine terapötik etkileri

Polikistik Over Sendromu depresyon, anksiyete ve yeme bozuklukları gibi birçok mental sağlık durumlarının artmış riski ile ilişkilidir [280]. Bu sendromun hirsutizm, akne ve saç dökülmesi gibi klinik hiperandrojenizm fiziksel belirtilerinin bu kadınların mental sağlıkları üzerinde olumsuz etkiler gösterebileceği kaçınılmaz bir gerçektir [281]. Bununla birlikte melatoninin depresyon ve anksiyete gibi mental sağlık bozuklukları üzerinde olumlu etkileri kanıt düzeyindedir. Depresyonlu bireylerde sirkadiyen ritim bozukluklarının görülmesi ve bireylerin genellikle erken kalkma ve insomniya gibi uyku problemleri yaşaması aslında melatonerjik sistemin mental sağlık üzerindeki etkilerini göz önüne sermektedir [282]. En yaygın nöropsikiyatrik bozukluklardan biri depresyonun uyku bozuklukları ve melatonin sekresyon bozuklukları ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Endojen melatonin salınımındaki anormalliklerin depresyon oluşumu ve ilerlemesine katkıda bulunmasına rağmen; altta yatan mekanizmalar halen belirsizliğini korumaktadır [283].

Uyku bozuklukları, küresel olarak önemli bir ekonomik yüke neden olan ciddi halk sağlığı sorunu olmakla birlikte; özellikle Batı toplumlarında herhangi bir uyku bozukluğu görülme sıklığının %10'dan fazla olduğu belirlenmiştir [284]. Uykusuzluk, uykuya dalmada güçlük, gece boyunca sıklıkla uyanma, gündüz uykululuk hali, uyku sırasında anormal ruh hali gibi komplikasyonların bir veya daha fazlasından muzdarip olunması ile tanılanmaktadır [285]. Klinik temelde PKOS'lu kadınlarda obstrüktif uyku apnesi ve gündüz uykululuk hali gibi uyku bozukluklarının artmış riski söz konusudur. Polikistik Over Sendromunun karakteristik özelliği biyokimyasal/klinik hiperandrojenizm ve sendroma eşlik eden obezite ve insülin direnci ve düşük serum östrojen ve progesteron düzeyleri uyku kalitesini olumsuz yönde etkileyerek uyku bozukluklarına neden olabilmektedir [286]. Bu sendromdaki uyku bozuklukları ve bu bozuklukları oluşturan faktörler üzerinde melatoninin düzenleyici birçok rolü olduğu ve bu hormonun doğrudan uykuyu teşvik edici etkileri olduğu iyi bilinmektedir [287, 288].

Melatoninin uyku ve duygu durumu üzerine etkilerine kıyasla beslenme davranışları üzerine etkilerini araştıran çalışmalar literatürde oldukça sınırlı kalmıştır. Bununla birlikte melatonin sekresyonunu baskılayan herhangi bir durumun yeme bozukluklarını tetikleyebileceği ileri sürülmüştür. Melatonin ve serotonin homeostazını modüle eden ilaçların kullanımının yeme bozukluklarının tedavisinde faydalı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir [289, 290].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

Bu araştırma, PKOS’da günlük melatonin ritmi ile beslenme durumu ve davranışları, uyku kalitesi, duygu durumu ve metabolik ve hormonal biyoparametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesine yönelik planlanan kesitsel tasarımda bir çalışmadır.

Bu araştırma; Muğla İl Sağlık Müdürlüğü, Fethiye Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği’ne başvuran doğurgan çağıdaki (18-43 yaş aralığındaki) kadınlar üzerinde yürütülmüştür. Araştırmanın amacına uygun olarak, 33 PKOS’lu (hasta) ve 33 sağlıklı kadın olmak üzere toplamda 66 gönüllü kadın araştırmaya dahil edilmiştir.

Araştırmanın planlanması Mart-Ekim 2020 tarihi arasında gerçekleştirilmiş olup; öncelikle Ekim 2020 tarihinde araştırmanın yürütüleceği Fethiye Devlet Hastanesi Başhekimliğinden izin alınmıştır ([EK-1](#)). Fethiye Devlet Hastanesi Başhekimlik İzni ile birlikte Aralık 2020’de Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’na başvurulmuştur. Bu araştırma 24/12/2020 tarih ve 15/V sayılı karar ile “uygun” görülmüş ve araştırmanın “Etik Kurul Onayı” alınmıştır ([EK-2](#)). Etik Kurul Onayından sonra araştırmanın Fethiye Devlet Hastanesi’nde yürütülebilmesi için Ocak 2021’de Muğla İl Sağlık Müdürlüğü’ne başvuruda bulunulmuştur. İl Sağlık Müdürlüğüne bağlı Araştırma Talepleri Değerlendirme Komisyonu tarafından incelenen bu araştırma “uygun” görülmüş olup; Nisan 2021 tarihinde araştırmanın İl Sağlık İznine ait yazı araştırmacının eline ulaşmıştır ([EK-3](#)). Araştırmanın yürütülebilmesi için gerekli olan tüm izinler alındıktan sonra Nisan 2021 tarihinde araştırmanın veri toplama süreci başlamış olup; Haziran 2021 tarihinde sonlandırılmıştır.

Araştırmaya gönüllü olarak dahil olan tüm kadınlara Helsinki Deklarasyonuna (Dünya Tıp Birliği) uygun olarak Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu imzalatılmıştır ([EK-4](#)).

Araştırma bütçesi, araştırmacının kendi olanakları ile sağlanmış olup, herhangi bir kurumdan destek alınmamıştır.

3.2. Araştırma Örneklemine Seçimi

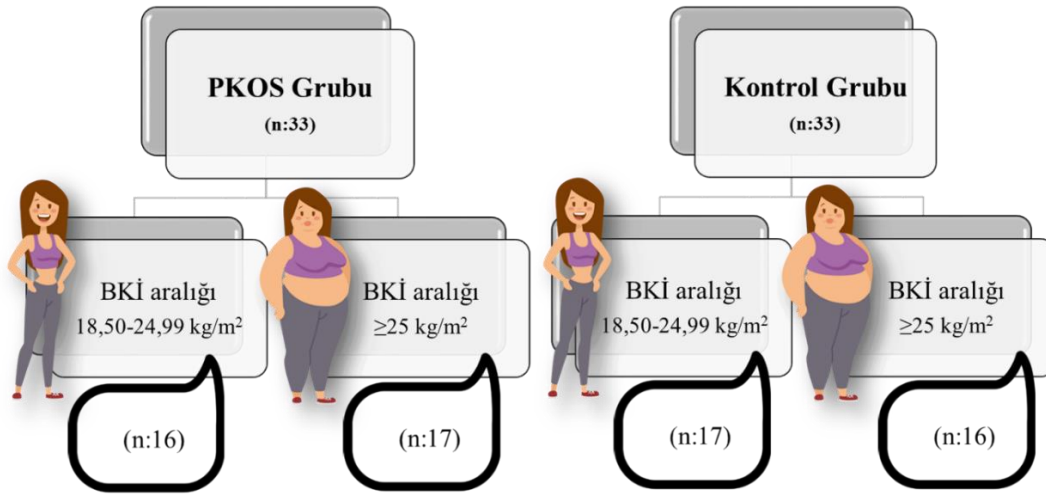
Fethiye Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran, 18-43 yaş aralığında, hekim tarafından 2003 Rotterdam Tanı Kriterleri ile PKOS tanısı alan kadınlar, araştırmanın hasta grubuna dahil edilmiştir. Fethiye Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran, PKOS tanısı almayan 18-43 yaş aralığında kadınlar sağlıklı gruba dahil edilmiştir. Sendrom tanısı almamasına rağmen; ultrasonda polikistik görünüme, menstrüal döngü düzensizliklerine, hiperandrogenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulgu veya belirtilerine sahip tüm kadınlar sağlıklı gruba dahil edilmemiştir. Örneklem seçiminde gruplar için diğer dahil edilmeme kriterleri benzer olup; aşağıdaki şekildedir.

- ✓ Gece veya vardiyalı şekilde çalışanlar
- ✓ Gebelik ve emzicilik döneminde olanlar
- ✓ Son 3 ay içerisinde alkol ve sigara kullanımı olanlar
- ✓ Son 6 ay içerisinde iki zaman dilimi boyunca seyahat edenler
- ✓ Son 3 ay içerisinde ağırlık kaybı veya alımı %5'den fazla olanlar
- ✓ Ramazan ayını kapsayan araştırma sürecinde oruç tutanlar
- ✓ Alışılmış uyku süresi 6,5 saatten kısa ve 8,5 saatten daha uzun olanlar
- ✓ Herhangi bir uyku ve/veya psikiyatrik bozukluk tanısı olanlar
- ✓ Herhangi bir otoimmün, troid, renal, hepatik, kalp hastalığı ve diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik hastalığa sahip olanlar
- ✓ Melatonin sekresyonunu etkileyebilecek herhangi bir hastalığı/ilaç kullanımı olanlar
- ✓ Son 3 ay içerisinde serumda cinsiyet hormon profilini, glukoz ve lipit profilini ve vücut kompozisyonunu etkileyen herhangi bir ilaç kullanımı olanlar
- ✓ Hiperandrojenizm ve ovülasyon disfonksiyonuna neden olan diğer bir duruma (androjen salgılatan tümörler, hipotroidizm, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi vb.) sahip olanlar

Araştırmanın örneklem büyüklüğü üzerine yapılan istatistiksel analizler sonucunda; 0,80 güç, 0,05 hata payı ve 0,4 etki büyüklüğü ile 4 tekrarlı ölçümlü 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulabilmek için gereken minimum örneklem büyüklüğü 48 olarak bulunmuştur. Bu istatistiksel analizler göz önüne alınarak; toplam örneklem büyüklüğü en az 48 olarak belirlenmiştir.

Araştırmada veri toplama sürecinin zaman aralığı, araştırma kapsamında toplanan tükürük numunelerinin depolanma sıcaklığına (-20°C) bağlı maksimum depolanma süresi (3 ay) göz önüne alınarak belirlenmiştir. Bu süreç içerisinde 38 PKOS tanılı ve 37 PKOS tanılı olmayan toplamda 75 katılımcıya ulaşılmıştır. Araştırmanın dışlama kriterleri göz önüne alındığında; bazı katılımcılar dışlanmış olup; 33 PKOS tanılı ve 33 PKOS tanılı olmayan olmak üzere 66 katılımcı araştırmaya dahil edilmiştir. Hastalık durumuna bağlı yapılan bu sınıflandırma, ayrıca beden kütle indeksleri (BKİ) göz önüne alınarak alt gruplara ayrılmıştır. Araştırma örnekleminin BKİ ve hastalık durumuna göre gruplandırılması, Şekil 3.1.'de verilmiştir.

Bu araştırmada PKOS (hasta) ve kontrol (sağlıklı) grubu BKİ açısından eşleştirilmiş olup; BKİ değeri PKOS grubunda $25,1 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$ ve sağlıklı grupta $25,6 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$ 'dir.



Şekil 3.1. Araştırma örnekleminin BKİ ve hastalık durumuna göre gruplandırılması

Kısaltmalar: PKOS: Polikistik Over Sendromu, BKİ: Beden Kütle İndeksi, n: Örneklem Sayısı

3.3. Araştırmanın Genel Planı

Araştırmaya dahil edilebilecek bireyler, öncelikle araştırmada yer alan Kadın Hastalıkları ve Doğum alanında uzman hekimler tarafından araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında kısaca bilgilendirilmiştir. Araştırmaya katılmaya gönüllü olan katılımcılar, sonrasında veri toplama sürecinden sorumlu araştırmacıya yönlendirilmiştir. Dahil edilme ve edilmeme kriterlerinin göz önüne alındığı ön değerlendirme süreci sonrasında, bireylerin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu (EK-4) okuması ve kabul etmesi durumunda imzalaması istenmiştir.

Gönüllü katılımcılar öncelikle sekiz saat açlık sonrası venöz kan örneklerinin alınması amacı ile hastanenin Kan Alma Ünitesine yönlendirilmiştir. Rutin istemlere ek olarak, araştırma kapsamında değerlendirilecek biyokimyasal parametrelerin dış merkezde analiz edilmesi için katılımcılardan bir tüp kan alınmıştır. Alınan bu kan tüpü, araştırmacı tarafından hızlı şekilde hastanenin biyokimya laboratuvarına teslim edilmiş ve biyokimya uzmanı tarafından uygun şekilde santrifüj edilerek analize hazır olacak şekilde depolanmıştır.

Kan örneklerinin alınması sonrasında, araştırmaya özgü hazırlanmış anket formu aracılığıyla araştırma verileri toplanmıştır ([EK-5](#)). Anket formunun ilk kısmı (A-E kısmı) ile bireylerin genel ve sağlık bilgileri, menstrüal döngüleri, uyku ve beslenme alışkanlıkları hakkında bilgi sahibi olunmuştur. Bu kısmın tamamlanması sonrası katılımcıların antropometrik ölçümleri ve vücut bileşim analizleri, bu konuda uzman araştırmacı tarafından tekniğine uygun şekilde alınmış ve elde edilen veriler, anketin bir sonraki bölümü olan F bölümüne kaydedilmiştir. Bu kısımdan sonra, beslenme durumunu değerlendirmek amacıyla katılımcılardan 3 günlük besin tüketim kaydı alınmıştır. Anket formunun bu kısımları Covid-19 pandemisi gereğince Maske-Sosyal Mesafe-Hijyen kuralları çerçevesinde yüz yüze görüşme ile tamamlanmıştır.

Anket formunun geri kalan kısmında beslenme davranışlarını değerlendiren iki ölçek, uyku kalitesini değerlendiren bir ölçek, fiziksel aktivite düzeylerini değerlendiren bir ölçek ve sirkadiyen ritim kronotiplendirmesini belirleyen bir ölçek yer almaktadır. Bu kısımların tamamlanması için pandemi süreci düşünülerek online platformda Google Forms üzerinden hazırlanan anket, yüz yüze görüşmeye alternatif olarak katılımcıların tercihinə sunulmuştur ([EK-6](#)).

Araştırma kapsamında katılımcılar ile yapılması planlanan görüşmeler, genel olarak üç günü kapsamaktadır. Uzman hekimlerin yönlendirmesi ile yüz yüze görüşme şeklinde yapılan ilk görüşme gününde anket tamamlandıktan sonra, katılımcılara “Tükürük Toplama Kılavuzu” ([EK-7](#)), “Tükürük Toplama Zaman Çizelgesi” ([EK-8](#)), “Tükürük Toplama Kontrol Listesi” ([EK-9](#)) yardımıyla tükürük numunelerini toplama süreci anlatılmış ve bu süreç katılımcılara özgü şekilde planlanmıştır. İlk görüşme gününün ertesi günü, “tükürük numuneleri toplama günü” olarak belirlenmiş olup; tükürük toplama sürecini kontrol etmek için katılımcılar ile görüşmeler yapılmış ve bu süreçte katılımcıların her önemli durumu araştırmacıya bildirmesi istenmiştir. Tükürük numunelerinin toplandığı günün ertesi günü, “tükürük numunelerinin teslim alma günü” olarak belirlenmiştir.

Kan numunelerinin endokrin hormon analizi yapan diğer çalışmalarda olduğu gibi kadınların spontane menstrüasyon döngüsünün erken foliküler fazında alınması planlanması nedeniyle; katılımcılar ile ilk görüşme menstrüal döngünün 2.-4.günü aralığında yapılmıştır [291, 292].

3.4. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.4.1. Genel özelliklerin değerlendirilmesi

Araştırmaya katılan tüm kadınların genel (yaş, eğitim düzeyi, çalışma durumu ve medeni durumu) ve sağlık bilgileri (polikistik over sendromu ve diyabet öyküsü varlığı, herhangi bir ilaç kullanım öyküsü, sigara ve alkol kullanım öyküsü), menstrüal döngülerine dair bilgiler (menarş yaşı ve menstrüal döngü aralığı) ve beslenme ve uyku alışkanlıklarına dair bilgiler anket formu ([EK-5](#)) kullanılarak elde edilmiştir.

3.4.2. Beslenme davranışlarının değerlendirilmesi

Katılımcıların beslenme davranışlarını değerlendirmek için Aşırı Besin İsteği Ölçeği ve Üç Faktörlü Yeme Ölçeği kullanılmıştır. Aşırı Besin İsteği Ölçeği (ABİÖ), ilk olarak Cepeda-Benito ve arkadaşları tarafından 2000 yılında geliştirilmiştir [293]. Müftüoğlu ve arkadaşları tarafından 2017 yılında depresyonlu hastalar için Türk Kültürüne uyarlanmış ve geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Aşırı Besin İsteği Ölçeğinin tekrar test güvenilirliğinin korelasyon katsayısı 0,98 olarak bulunmuş ve besin isteğini ölçmede güvenilir olduğu ileri sürülmüştür. Bu ölçekten alınabilecek puanlar için alt ve üst değerler 39-234 olup; ölçekten alınan puan arttıkça, aşırı besin isteğinin de arttığı ifade edilmektedir [294]. Cepeda-Benito ve arkadaşları, Aşırı Besin İsteği terimini tanımlamak ve ölçebilmek amacı ile oluşturdukları 9 alt faktörlü ve 39 maddelik bu ölçeğe “Food Cravings Questionnaire-Trait” adını vermiştir. Ölçeğin alt faktörlerinin adları ve maddeleri Çizelge 3.2’de verilmiştir [293-295].

Üç Faktörlü Yeme Ölçeği (ÜFYÖ), öncelikle Stunkard ve Messic tarafından 1985 yılında beslenmenin davranışsal ve bilişsel bileşenlerini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Beslenme davranışlarını üç alt faktör ile değerlendiren ölçeğin orijinal formu, 51 madde ve 2 bölümden oluşmaktadır [296]. Daha sonrasında ölçek Karlsson ve arkadaşları tarafından 2000 yılında orijinaldeki üç alt faktör korunarak 18 maddeye revize edilerek kısaltılmıştır [297]. Buna karşın sonrasında yapılan bir çalışmada 21 maddeye revize edilmiştir [298]. Ölçeğin orijinal

51 maddelik halinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Baş ve ark. tarafından 2008 yılında alınmıştır [299]. Daha sonrasında Karakuş ve ark. tarafından bu ölçeğin 21 maddelik revize formu Türk Kültürüne uyarlanmış ve geçerlilik ve güvenilirliği alınmıştır. Ölçeğin bu revize formu; orijinale benzer olarak Duygusal Yeme (DY), Bilişsel Kısıtlama (BK) ve Kontrolsüz Yeme (KY) şeklinde üç alt faktör ile beslenme davranışlarını değerlendirmektedir. Ölçeğin alt boyutları için Cronbach alfa değerleri Bilişsel Kısıtlama, Duygusal Yeme ve Kontrolsüz Yeme için sırasıyla 0.80, 0.87 ve 0.79 olarak hesaplanmıştır [300].

Ölçeğin alt faktörlerinin adları ve maddeleri Çizelge 3.1’de verilmiştir. Her alt faktör için ilgili soru puanlarının toplanması ile alt faktörlerin puanları hesaplanmış olup; bu puanların kolay yorumlanması için dönüştürülmüş puan kullanılmıştır. Dönüştürülmüş ölçek puanları 0-100 aralığında olup; yüksek puanlar yeme bozukluğu patolojisinin büyüklüğünü ifade etmektedir [300]. Dönüştürülmüş puanların hesaplanması Çizelge 3.2’de verilmiştir [301].

Çizelge 3.1. Aşırı Besin İsteği Ölçeği ve Üç Faktörlü Yeme Ölçeğinin alt faktör adları ve maddeleri [293-295, 301]

Aşırı Besin İsteği Ölçeği (ABİÖ) Alt Faktörlerin Adı ve Soruları	
F1	Besin Tüketimi için Niyet ve Planlama (S5, S18, S23)
F2	Yemek Yemeden Beklenen Olumlu Pekiştirme (S9, S10, S15, S24, S38)
F3	Yemek Yeme ile Olumsuz Durum ve Duygulardan Kurtulma Beklentisi (S16, S19, S21)
F4	Aşırı Düzeyde Yemek Yeme Üzerinde Kontrolsüzlük (S2, S3, S22, S25, S26, S29)
F5	Yemek Yeme Düşüncesi ile Meşguliyet (S6, S8, S27, S28, S31, S32, S33)
F6	Açlığı Fizyolojik Durum Olarak Tanımlama (S11, S12, S13, S14)
F7	Yemek Yeme/Aşırı Besin İsteği Öncesi/Sırasında Deneyimlenen Duygular (S20, S30, S34, S39)
F8	Besin İsteğini Tetikleyen Besinsel İpuçları (S1, S35, S36, S37)
F9	Aşırı Besin İsteği Sonucu Hissedilen Suçluluk Duygusu (S4, S7, S17)
Üç Faktörlü Yeme Ölçeği (ÜFYÖ) Alt Faktörleri Adı ve Maddeleri	
DY	Duygusal Yeme (S2, S4, S7, S10, S14, S16)
BK	Bilişsel Kısıtlama (S1, S5, S11, S17, S18, S21)
KY	Kontrolsüz Yeme (S3, S6, S8, S9, S12, S13, S15, S19, S20)

Kısaltmalar: F: Faktör, S: Soru, DY: Duygusal Yeme, BK: Bilişsel Kısıtlama, KY: Kontrolsüz Yeme

Çizelge 3.2. Üç Faktörlü Yeme Ölçeği için dönüştürülmüş ölçek puanlarının hesaplanması [301]

Faktörler	En yüksek ve en düşük olası ham puanlar	Olası ham puan aralığı	Puanlama formülü
KY	9-36	27	$=[(KY-9) \div 27] \times 100$
BK	6-24	18	$=[(BK-6) \div 18] \times 100$
DY	6-24	18	$=[(DY-6) \div 18] \times 100$

Kısaltmalar: DY: Duygusal Yeme, BK: Bilişsel Kısıtlama, KY: Kontrolsüz Yeme

3.4.3. Diyetle alınan enerji ve besin öğelerinin değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan kadınların günlük enerji ve besin ögesi alımlarının saptanması amacıyla alınan besin tüketim kayıtları ardışık 2 gün “hafta içi” ve 1 gün “hafta sonu” olmak üzere 3 günlük olacak şekilde alınmıştır. Besin tüketim kayıtlarının alınmasında olabildiğince yüz yüze görüşme yöntemi tercih edilmiş olup; çevrimiçi görüntülü platformlardan da yardım alınmıştır. Besin tüketim kaydı alınırken, öğün zamanları hakkında (sabah kahvaltısını saat kaçta yaparsınız? vb.) detaylı bilgi alınmıştır.

Planlanan besin tüketim kayıt günlerinden bağımsız ilk görüşme gününde besin tüketim kayıtlarının alınması hakkında bilgi verilmiş ve katılımcılardan neler beklendiği de detaylıca anlatılmıştır. Bu süreçte tüketilen yiyecek ve içecek miktarlarının daha doğru bir şekilde sorgulanabilmesi amacıyla Rakıcıoğlu ve arkadaşları tarafından geliştirilen Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu Ölçü ve Miktarlar kitabından yararlanılmıştır [302]. Kadınların günlük tükettikleri besin ve/veya içeceklerin belirtilen ölçüleri miktara dönüştürülmüştür. Ev dışı tüketilen yiyecek veya içeceklerin içerisine giren besin maddeleri miktarının doğru şekilde belirlenebilmesi amacıyla da “Standart Yemek Tarifleri” kitabından yararlanılmıştır [303].

Günlük tüketilen besinler ve miktarları belirlenerek enerji, makro ve mikro besin ögesi değerleri, Bilgisayar Destekli Beslenme Bilgi Sistemleri Paket Programı (BeBİS version 7.2) programı kullanılarak hesaplanmıştır (BeBİS, 2016).

*Bebis (7,2). Nutrition Data Base Software Database (2016). The German Food Code and Nutrient Data Base (BLS 11.2, 1999) with additions from USDA-sr and other sources. İstanbul, Türkiye.

Bununla birlikte her katılımcı için Fertilite Diyet Skorunun Protein Bileşenleri (Bileşen 2 ve Bileşen 3) araştırmacı tarafından hesaplanmıştır. Bu skor, Chavarro ve arkadaşları tarafından 2007 yılında ortaya konulmuş olup; diyet skorunun hesaplanması Çizelge 3.3’de verilmiştir [304]. Bu araştırmada Protein Bileşenlerinin puanlandırılması için 3 günlük besin tüketim kayıtlarından yararlanılmıştır. Bununla birlikte Bileşen 2 ve Bileşen 3 puanının toplanması ile protein bileşenleri ile ilgili bir “toplam puan” elde edilmiştir. Bu diyet skorunda daha yüksek puanlar daha düşük infertilite riski ile ilişkilendirilmektedir [305].

Çizelge 3.3. Fertilite Diyet Skorunun bileşenleri ve puanlama sistemi [304]

FDS Bileşenleri	Puanlama Sistemi				
	1	2	3	4	5
Bileşen 1: <i>Tekli Doymamış Yağ Asidinin Trans Yağ Asidi Alımına Oranı</i>	<6,3	6,3-7,3	7,4-8,2	8,3-9,6	>9,6
Bileşen 2: <i>Diyette Hayvansal Proteinden Gelen Enerji Yüzdesi (%TE)</i>	>17,0	14,9-17,0	13,4-16,9	11,6-13,3	<11,5
Bileşen 3: <i>Diyette Bitkisel Proteinden Gelen Enerji Yüzdesi (%TE)</i>	<4,1	4,1-4,6	4,7-5,1	5,2-5,7	>5,7
Bileşen 4: <i>Glisemik Yük</i>	>139	128-139	118-127	107-117	<107
Bileşen 5: <i>Haftalık Multivitamin Kullanımı</i>	0 tablet	<2 tablet	Bilinmiyor*	3-5 tablet	>6 tablet
Bileşen 6: <i>Diyetle Demir Alımı (mg/gün)</i>	<12	12,1-15,6	15,7-27,1	27,2-54,3	>54,3
Bileşen 7: <i>Yağlı Süt Ürünleri Tüketim Sıklığı</i>	<1/hafta	2-4/hafta	-	5-6/hafta	>1/gün
Bileşen 8: <i>Light Süt Ürünleri Tüketim Sıklığı</i>	<2/gün	1/gün	5-6/hafta	2-4/hafta	<1/hafta

Kısaltmalar: FDS: Fertilite Diyet Skoru, TE: Toplam Enerji

3.4.4. Uyku kalitelerinin değerlendirilmesi

Katılımcıların uyku kalitelerini değerlendirmek için Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKI) kullanılmıştır. Bir aylık süreçteki uyku kalitesi ve bozukluklarını değerlendirmek amacıyla Buysse ve arkadaşları tarafından 1989 yılında geliştirilen bu ölçek 19 madde ve 7 bileşenden oluşmaktadır. Bu bileşenler ve ilgili maddeleri Çizelge 3.4’de verilmiştir [306].

Çizelge 3.4. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi alt bileşen tanım ve maddeleri [306]

	Bileşen Adı	İlgili Bileşen Soruları
B1	Öznel Uyku Kalitesi	S6
B2	Uyku Latansı	S2, S5a
B3	Uyku Süresi	S4
B4	Alışılmış Uyku Etkinliği	S4, S3, S1
B5	Uyku Bozuklukları	S5b, S5c, S5d, S5e, S5f, S5g, S5h, S5i, S5j
B6	Uyku İlacı Kullanma Durumu	S7
B7	Gündüz İşlev Bozukluğu	S8, S9

Kısaltmalar: B: Bileşen, S: Soru

Bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Ağargün ve arkadaşları tarafından 1996 yılında alınmıştır [307]. Toplam 24 sorudan oluşan bu ölçekte 19 soru kişi tarafından cevaplanırken, geri kalan 5 soru kişinin yatak veya oda arkadaşı tarafından doldurulmakta ve indeks puanına bu beş soru puanı dahil edilmemektedir. Ölçekteki ilk 4 soru dışındaki tüm sorular 0-3 puan aralığında 4’lü Likert Skalası ile değerlendirilmektedir. Bununla birlikte ölçeğin 7 bileşen puanı da 0-3 puan aralığında olacak şekilde değerlendirilmektedir. Bileşen puanları toplamı ile elde edilen toplam ölçek puanı 0-21 arasında değişebilmekte ve puanın ≤ 5 olması “uyku kalitesi iyi” ve >5 olması “uyku kalitesi kötü” olarak sınıflandırılmaktadır [308]. Bu indeksin tüm bileşen puanlarının hesaplanması detaylı bir şekilde Çizelge 3.5’de verilmiştir.

Çizelge 3.5. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi alt bileşen puanlarının hesaplanması [306]

Bileşen Adı		Bileşen Puanının Hesaplanması	
<i>Ölçeğin 6.sorusuna verilen cevaba göre hesaplanır.</i>			
B1	Öznel Uyku Kalitesi	Yanıt	Bileşen Puanı
		Çok iyi	0
		Oldukça iyi	1
		Oldukça kötü	2
		Çok kötü	3
<i>Ölçeğin 2. ve 5a. soru puanlarının toplanması ile hesaplanır.</i>			
B2	Uyku Latansı	Toplam puan	Bileşen Puanı
		0	0
		1-2	1
		3-4	2
		5-6	3
		<i>Ölçeğin 2. sorusuna verilen cevaba göre soru puanı</i>	
B2	Uyku Latansı	Yanıt	Soru Puanı
		≤15 dakika	0
		16-30 dakika	1
		31-60 dakika	2
		>60 dakika	3
<i>Ölçeğin 5a. sorusuna verilen cevaba göre soru puanı</i>			
B2	Uyku Latansı	Yanıt	Soru Puanı
		Hiç	0
		Haftada 1'den az	1
		Haftada 1-2 kez	2
		Haftada 3'ten çok	3
		<i>Ölçeğin 4.sorusuna verilen cevaba göre hesaplanır.</i>	
B3	Uyku Süresi	Yanıt	Bileşen Puanı
		>7 saat	0
		6-7 saat	1
		5-6 saat	2
		<5 saat	3

Çizelge 3.5. (devam) Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi alt bileşen puanlarının hesaplanması [306]

		Alışılmış Uyku Etkinliği (AUE) = Uyku Süresi (saat) ÷ Yatakta Geçirilen Süre (saat) x 100 <i>Yatakta Geçirilen Süre (saat) = Uyuma ve Uyanma Saati arasındaki süre</i>	
B4	Alışılmış Uyku Etkinliği	AUE %	Bileşen Puanı
		≥%85	0
		%75-84	1
		%65-74	2
		<%65	3
		5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 5h, 5i ve 5j soru puanlarının toplamı ile “toplam puan” hesaplanır.	
B5	Uyku Bozuklukları	Toplam puan	Bileşen Puanı
		0	0
		1-9	1
		10-18	2
		19-27	3
		Ölçeğin 7.sorusuna verilen cevaba göre hesaplanır.	
B6	Uyku İlacı Kullanma Durumu	Yanıt	Bileşen Puanı
		Hiç	0
		Haftada 1’den az	1
		Haftada 1-2 kez	2
		Haftada 3’ten çok	3
		Ölçeğin 8. ve 9. soru puanlarının toplanması ile hesaplanır.	
		Toplam puan	Bileşen Puanı
		0	0
		1-2	1
		3-4	2
		5-6	3
		Ölçeğin 8. sorusuna verilen cevaba göre soru puanı	
B7	Gündüz İşlev Bozukluğu	Yanıt	Soru Puanı
		Hiç	0
		Haftada 1’den az	1
		Haftada 1-2 kez	2
		Haftada 3’ten çok	3
		Ölçeğin 9. sorusuna verilen cevaba göre soru puanı	
		Yanıt	Soru Puanı
		Hiç	0
		Çok az	1
		Bir dereceye kadar	2
		Çok büyük	3

3.4.5. Duygu durumlarının değerlendirilmesi

Katılımcıların duygu durumunu değerlendirmek amacıyla Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanılmıştır. Bu ölçek, Beck ve arkadaşları tarafından 1961 yılında bireylerin psikolojik durumlarını ölçmek amacıyla geliştirilmiştir [309]. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli ve arkadaşları tarafından 1988 yılında yapılmıştır [310]. Çoktan seçmeli 21 sorudan oluşan bu ölçekte her bir sorudan en düşük 0 ve en yüksek 3 puan alınabilmektedir. Ölçeğin toplam puanı tüm sorulara ait cevap puanları toplanarak elde edilmekte; buna göre ölçek toplam puanı 0-63 puan aralığında değişebilmektedir [311, 312]. Depresyonun şiddeti toplam puana göre belirlenmekte olup; puanın 0-9 arasında olması “minimal düzeyde”, 10-16 arasında olması “hafif düzeyde”, 17-29 puan arasında olması “orta düzeyde” ve 30-63 puan arasında olması “şiddetli düzeyde depresyon” olarak sınıflandırılmaktadır [313].

Beck Depresyon Ölçeği alt boyutlarının tanımı ve maddeleri Çizelge 3.6’da verilmiştir. Bu ölçeğin alt boyut puanları ilgili sorulara cevap puanları toplanarak elde edilmiştir. Ayrıca bu araştırma kapsamında depresyonun vegetatif belirtileri de değerlendirilmiş olup; bu belirtiler Çizelge 3.7’de verilmiştir [310].

Çizelge 3.6. Beck Depresyon Ölçeği alt boyutlarının tanımı ve maddeleri [310]

	Alt Boyut Adı	İlgili Boyutun Soruları
B1	Umutsuzluk	S1, S2, S4, S9, S11, S12, S13, S15, S17
B2	Kişinin Kendine Yönelik Olumsuz Duygular	S3, S7, S8
B3	Bedensel Kaygılar	S3, S14, S20
B4	Suçluluk Duygulanımları	S5, S6, S8, S13

Kısaltmalar: B: Bileşen, S: Soru

Çizelge 3.7. Beck Depresyon Ölçeğine göre depresyonun vegetatif belirtileri [310]

	Depresyonun Vegetatif Belirtisi	İlgili Belirtinin Soruları
B1	İştah Kaybı	S18, S19
B2	Uyku Bozuklukları	S16, S17

Kısaltmalar: B: Bileşen, S: Soru

3.4.6. Sabahçıl-akşamcıl kronotiplendirmenin değerlendirilmesi

Araştırmaya katılan kadınların kronotiplerini belirlemek için “İnsan Sirkadiyen Ritminde Sabahcıl ve Akşamcıl Tipleri Belirlemede Kendi Kendini Değerlendirme Formu” veya kısa şekilde “Sabahçıl-Akşamcıl Anketi” (The Morningness Eveningness Questionnaire) olarak adlandırılan bir anket kullanılmıştır. Bu anket, Horne ve Östberg tarafından 1976 yılında geliştirilmiş olup; Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Pündük ve ark. tarafından yapılmıştır [314, 315]. Likert tipte olan bu anket toplam 19 sorudan oluşmakta olup; sorulara verilen cevapların farklı şekilde puanlandırılması söz konusudur. Bu ölçeğin 11 sorusu (S3-9 ve S13-16) 1-4 arasında; 5 sorusu (S1, S2, S10, S17 ve S18) 1-5 arasında; 2 sorusu (S11 ve S19) 0-6 arasında ve 1 sorusu (S12) 0-5 arasında puanlandırılmaktadır. Elde edilen toplam puana göre beşli sirkadiyen kronotip sınıflandırması yapılmakta ve bunlar aşağıda maddeler halinde verilmektedir [315].

- Toplam puanın 70-86 aralığında olması “kesinlikle sabahçıl tip”
- Toplam puanın 59-69 aralığında olması “sabahçıl tipe yakın”
- Toplam puanın 42-58 aralığında olması “ara tip”
- Toplam puanın 31-41 aralığında olması “akşamcıl tipe yakın”
- Toplam puanın 16-30 aralığında olması “kesinlikle akşamcıl tip”

Bununla birlikte bu araştırmada örneklem sayısının sınırlı olması nedeni kadınların toplam puanları için üçlü sınıflandırmanın kullanılması tercih edilmiş olup; bu sınıflandırmaya göre toplam puanın 59-86 aralığında olması “sabahçıl tip”, 16-41 aralığında olması “akşamcıl tip” ve 42-58 aralığında olması “ara tip” şeklinde tanımlanmıştır [316].

3.4.7. Fiziksel aktivite düzeylerinin değerlendirilmesi

Araştırmaya katılan kadınların fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesinde Uluslararası Fiziksel Aktivite Değerlendirme Anketi’nin kısa formu (IPAQ-SF) (7 soru) kullanılmıştır. Bu anket, Michael Booth tarafından 1996 yılında geliştirilmiş olup; anketin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Sağlam ve ark. tarafından yapılmıştır [317, 318]. Bu anket ile kadınların son yedi gün içerisindeki fiziksel aktivite yapma durumları, yaptıkları fiziksel aktivitelerin düzeyi (şiddetli, orta veya hafif düzey) ve fiziksel aktiviteleri yapma sıklıkları (kez/hafta) ve süreleri (dakika/kez) sorgulanmıştır. Tüm düzeylerde fiziksel aktivite süreleri

bazal metabolik hıza karşılık gelen metabolik eşdeğerlere (MET) çevrilerek fiziksel aktivite MET skorları (dakika/hafta) şiddetli, orta ve hafif düzeyde fiziksel aktiviteler için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar aşağıda maddeler halinde verilmiştir. Toplam MET skoru ise hafif düzeyde, orta düzeyde ve şiddetli düzeyde fiziksel aktivite MET Skorları toplanarak elde edilmiştir [319].

1. Hafif Düzeyde Fiziksel Aktivite MET Skoru (dakika/hafta)
= 3,3 x yürünülen gün sayısı (kez/hafta) x yapma süresi (dakika/kez)
2. Orta Düzeyde Fiziksel Aktivite MET Skoru (dakika/hafta)
= 4,0 x orta düzeyde fiziksel aktivite yapılan gün sayısı (kez/hafta) x yapma süresi (dakika/kez)
3. Şiddetli Düzeyde Fiziksel Aktivite MET Skoru (dakika/hafta)
= 8,0 x şiddetli fiziksel aktivite yapılan gün sayısı (kez/hafta) x yapma süresi (dakika/kez)

Araştırmaya katılan tüm kadınlar toplam MET skorlarına göre “düşük”, “orta” ve “yüksek” şeklinde fiziksel aktivite düzeylerine sınıflandırılmışlardır. Bu sınıflandırmaya göre; toplam MET skorunun (dakika/hafta) 600’un altında olması “fiziksel olarak aktif olunmaması veya düşük fiziksel aktivite düzeyi” şeklinde; 600-3000 aralığında olması “orta fiziksel aktivite düzeyi” şeklinde ve 3000’in üstünde olması “fiziksel aktivite düzeyinin yeterli olması veya yüksek fiziksel aktivite düzeyi” olarak ifade edilmektedir [319].

Bunların dışında IPAQ-SF kapsamında araştırmaya katılan kadınların oturarak veya yatarak geçirdikleri zaman (saat/gün) da sorgulanmıştır [317, 318].

3.4.8. Antropometrik ölçüm ve vücut bileşimlerinin değerlendirilmesi

Araştırmaya katılan kadınların antropometrik ölçümleri [vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğu (cm), bel ve kalça çevresi (cm)] araştırmacı tarafından alınmış ve anket formunun ilgili kısmına kaydedilmiştir. Vücut bileşim analizleri [vücut yağ miktarı (%) ve vücut su miktarı (%), yağsız vücut kütlesi (kg) ve vücut kemik kütlesi (kg), abdominal yağlanma katsayısı] Tanita RD 953 Vücut Analiz Tartısı (Tartı™) ile yapılmış ve analizin sonuçları “MyTanita App” uygulaması aracılığıyla araştırmacının telefonuna ve sonrasında anketin ilgili kısmına kaydedilmiştir.

Araştırma kapsamında tüm kadınların antropometrik ölçüm ve vücut bileşim analizlerinin ilk görüşme gününde alınması planlanmasına rağmen; bu günün menstrüal döngünün 2., 3. veya 4. gününe denk gelmesinin karıştırıcı bir durum olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle sadece ilk görüşme günü menstrüal döngünün 4.gününe denk gelen kadınlarda bu ölçüm ve analizler “ilk görüşme günü” alınmış olup; ilk görüşme günü menstrüal döngünün 2. veya 3.gününe denk gelen kadınlarda “tükürük numunelerinin teslim günü” alınmıştır. Bu şekilde tüm kadınların antropometrik ölçüm ve vücut bileşim analizleri menstrüal döngünün 4. veya 5. gününde alınmıştır.

Vücut ağırlığı ve boy uzunluğunun alınması ve değerlendirilmesi

Araştırmaya katılan tüm kadınların vücut ağırlık ölçümleri 8 saatlik açlık sonrasında ve hafif giysiler ile Tanita RD 953 marka Vücut Analiz Tartısı [biyoelektrik empedans cihazı (BIA)] kullanılarak yapılmıştır. Ölçüm sırasında kadınların üzerinde vücuda temas eden metal eşya veya elektronik eşya bulunmamasına dikkat edilmiştir. Bununla birlikte tüm kadınların boy uzunlukları; dik pozisyonda iken baş Frankford düzlemde, ayaklar topuklardan bitişik, göz üçgeni ve kulak kepçesi üstü aynı hizada, sırt, kalça ve topuklar arka düzleme tam değecek şekilde ve derin nefes aldırılarak stadiometre ile ölçülmüştür [320, 321].

Çalışmaya katılan tüm kadınların BKİ değerleri vücut ağırlıkları (kg) ÷ [boy uzunluğu (m)]² denklemi ile hesaplanmıştır [322]. Katılımcıların BKİ değerinin değerlendirilmesi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün BKİ sınıflamasına göre yapılmıştır. Araştırmada PKOS (hasta) ve kontrol (sağlıklı) grubundaki kadınlar BKİ 18,5-24,99 kg/m² (normal) ve ≥25 kg/m² (fazla kilolu/obez) olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir [323].

Bel ve kalça çevresinin ölçülmesi ve değerlendirilmesi

Bel ve kalça çevresinin ölçümü alınmadan önce katılımcılardan üzerinde bulunan ve ölçümü engelleyebilecek eşya ve giysileri çıkarmaları istenmiştir. Ölçüm için katılımcıların ayakta, karınlarının gevşek, kollarının iki yanda ve ayaklarının yan yana durması istenmiştir. Bel ölçümü DSÖ önerisi doğrultusunda en alt kaburga kemiği ile kristailiyak arası mesafenin orta noktasından geçecek şekilde esnemeyen mezür ile baskı uygulanmadan yapılmış [324] ve ölçüm verileri cm olarak anketin ilgili kısmına araştırmacı tarafından kaydedilmiştir. Bel çevre ölçümlerinin değerlendirilmesi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün kronik hastalık riski

ile bel çevresi ilişkilendirmesi kullanılarak yapılmıştır. Buna göre; kronik hastalık riski bel çevresi <80 cm olan kadınlarda “düşük”, 80-88 cm olan kadınlarda “yüksek” ve >88 cm olan kadınlarda “çok yüksek” şeklinde sınıflandırılmıştır [324].

Kalça çevresi ölçümü, ayakta dik şekilde duran katılımcının yan tarafında durularak kalçanın en geniş bölgesinden geçecek şekilde esnemeyen mezür ile baskı uygulanmadan yapılmış [325] ve ölçüm verileri cm olarak anketin ilgili kısmına kaydedilmiştir. Kadınların bel/kalça oranı, bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle hesaplanmıştır [bel çevresi (cm) ÷ kalça çevresi (cm)]. Dünya Sağlık Örgütü önerilerine göre; bu oranının kadınlarda >0.85 olması abdominal obezitenin bir göstergesidir [324, 325].

Bel/boy oranı, bel çevresinin boy uzunluğuna bölünmesiyle hesaplanmıştır [bel çevresi (cm) ÷ boy uzunluğu (cm)]. Ashwell’in sınıflamasına göre; genel popülasyonda bu oranın <0.5 olması “artmış sağlık riskinin” olmadığını, ≥ 0.5 ve <0.6 aralığında olması “yüksek sağlık riskinin” ve ≥ 0.6 olması “çok yüksek sağlık riskinin” olduğunu göstermektedir [326, 327].

Vücut bileşim analizlerinin alınması

Çalışmaya katılan tüm kadınların vücut bileşim analizleri 8 saatlik açlık sonrasında ve hafif giysiler ile Tanita RD 953 marka Vücut Analiz Tartısı [biyoelektrik impedans cihazı (BİA)] kullanılarak yapılmıştır. Ölçüm sırasında kadınların üzerinde vücuda temas eden metal eşya veya elektronik eşya bulunmamasına dikkat edilmiştir.

3.4.9. Kan numunelerinin toplanması ve analizlerin değerlendirilmesi

Araştırmaya dahil edilen bireylerin 8 saatlik açlık sonrası sabah venöz kan örnekleri hemşire tarafından ilk görüşme gününde (muayene gününde) alınmıştır. Rutin biyokimyasal istemler, Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanları tarafından muayene sırasında yapılmıştır. Bunlar; glukoz panel testleri, lipit panel testleri, anemi panel testleri, infertilite hormon panel testleri, endokrin hormon panel testleri olmaktadır. Bu panel testlerinin içerikleri Çizelge 3.8’de ve parametrelere özgü laboratuvar referans değerleri EK-10’da verilmiştir ([EK-10](#)).

Çizelge 3.8. Araştırma kapsamındaki panel testleri

Glukoz ve Lipit Panel Testleri (Serum)	İnfertilite Hormon Panel Testleri (Serum)
✓ Açlık kan glukozu (mg/dL)	✓ Serum total testosteron (ng/mL)
✓ Serum total kolesterol (mg/dL)	✓ Serum östrodiol (pg/mL)
✓ Serum HDL kolesterol (mg/dL)	✓ Serum progesteron (ng/mL)
✓ Serum LDL kolesterol (mg/dL)	✓ Serum LH (mIU/mL)
✓ Serum trigliserit (mg/dL)	✓ Serum FSH (mIU/mL)
	Endokrin Hormon Panel Testleri (Serum)
	✓ Serum prolaktin (ng/mL)
	✓ Serum kortizol (ug/dL) (07:00-10:00)
	✓ Serum TSH (mIU/mL)
	✓ Serum T3 (pg/mL)
	✓ Serum T4 (ng/dL)

Kısaltmalar: LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LH: Lüteinleştirici Hormon, FSH: Folikül Stimule Edici Hormon, TSH: Troid Stimule Edici Hormon, T3: Triiyodotironin, T4: Tiroksin

Bu biyokimyasal parametreler, kanın alındığı gün içerisinde analiz için uzman biyokimyacı tarafından santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrasında hormon dışındaki biyokimyasal testler, spektrofotometri yöntemini dayanan ROCHE Cobas C501 oto-analizör (Roche Diagnostics, COBAS C 501, Indianapolis, IN) cihazı kullanılarak analiz edilmiştir. Hormon testleri ise elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) esasına dayanan ROCHE Cobas E601 oto-analizör (Roche Diagnostics, COBAS E 601, Indianapolis, IN) kullanılarak analiz edilmiştir. Kan örneklerinin alındığı güne ait sonuçlar, kan istemini yapan uzman hekimler ile birlikte hastane kayıtlarından elde edilmiştir.

Araştırmanın yürütüldüğü hastaneden hizmet alımının yapılamadığı parametrelerin analizi için bir biyokimya laboratuvarından hizmet alımı yapılmıştır. Bu parametreler; serum insülin ($\mu\text{IU/mL}$), serum cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) (nmol/L) ve serum 17-OH-progesteron (ng/mL)’dur. Bu parametrelerin analizi için rutin parametre tüplerine ek olarak, katılımcılardan bir tüp (vakumlu, kırmızı kapaklı, 10 mL) kan daha alınmıştır. Alınan tüpler, hastanedeki biyokimya uzmanı tarafından santrifüj edilmiş ve elde edilen serumlar -20°C ’de eppendorflar içerisinde depolanmıştır. Veri toplama sürecinin sonlanması ile tüm eppendorf tüpleri, kurubuz aracılığıyla (-78.5°C) biyokimya laboratuvarına transfer edilmiştir. Serum

içeren eppendorf tüpleri, mavi katlanabilir mikrotüp standında (Isolab, 08001005B referans kodlu, 1,5 and 2 ml tüp hacmi) depolanmış ve transfer edilmiştir. Transfer öncesi laboratuvar ve araştırmacılar arasında “Biyolojik Materyal Transfer Formu” imzalatılmış olup ([EK-11](#)); Laboratuvara ulaşan tüm eppendorf tüplerinin analiz edilmeden önceki görünümü EK-12’de verilmiştir ([EK-12](#)).

Glukoz panel testlerinin analizi ve değerlendirilmesi

Çalışmada, PKOS (hasta) ve sağlıklı kontrol grubundaki kadınların glukoz metabolizmasını karşılaştırmak için bazı biyokimyasal parametreler değerlendirilmiştir. Bunlar; açlık kan glikozu (mg/dL) ve serum insülin (μ IU/mL) parametreleridir. Açlık kan glukozunun analizi, spektrofotometri esasına dayanan ROCHE Cobas C501 otoanalizörü kullanılarak yapılmış ve analiz sonuçları hastane kayıtlarından elde edilmiştir. Serumda insülin analizi için BT (Bioassay Technology Laboratory) marka E0010Hu kodlu ürün adına özel bir biyokimya laboratuvarından hizmet alımı yapılmıştır. Bu kitin çalışma prensibi, sandviç enzime-bağlı immüno sorbent testi (ELISA) yöntemidir ([EK-13](#)). Açlık kan glukozu ve serum insülin düzeyi kullanılarak insülin direnci [homeostaz model değerlendirme aracı (HOMA-IR)] ve insülin duyarlılığı [kantitatif insülin duyarlılığı hesaplama indeksi (QUICKI)] araştırmacı tarafından hesaplanmıştır.

İnsülin direnci “[açlık insülin düzeyleri (μ IU/mL) $\times$ açlık kan glukoz düzeyleri (mg/dL) $\div$ 405]” denklemi ve insülin duyarlılığı “ $1/\log$ [açlık serum insülin düzeyleri (mU/L)] + $\log$ [açlık kan glukoz düzeyleri (mg/dL)]” denklemi kullanılarak hesaplanmıştır [328].

Lipit panel testlerinin analizi ve değerlendirilmesi

Çalışmada, PKOS (hasta) ve sağlıklı kontrol grubundaki lipit ve lipoprotein metabolizmasını karşılaştırmak için bazı biyokimyasal parametreler değerlendirilmiştir. Bunlar; serum total kolesterol (mg/dL), serum HDL-kolesterol (mg/dL), serum LDL-kolesterol (mg/dL), serum trigliserit (mg/dL) parametreleridir. Bu parametrelerin analizi, biyokimya uzmanı tarafından spektrofotometri esasına dayanan ROCHE Cobas C501 oto-analizörü kullanılarak yapılmış ve analiz sonuçları hastane kayıtlarından elde edilmiştir. Daha sonrasında bu parametreler kullanılarak tüm katılımcıların total kolesterol/HDL kolesterol (T/HDL), LDL kolesterol/

HDL kolesterol (LDL/HDL) ve trigliserit/HDL kolesterol oranları (TAG/HDL) araştırmacı tarafından hesaplanmıştır.

Aterojenik indeks olarak da bilinen total/HDL kolesterol oranı, LDL/HDL kolesterol oranı ve trigliserit (TAG)/HDL kolesterol oranı kardiyovasküler riskin önemli indikatörleri olarak tanımlanmaktadır. Total kolesterol/HDL kolesterol oranı serum total kolesterol düzeylerinin HDL kolesterol düzeylerine bölünmesiyle $[\text{serum total kolesterol (mg/dL)} \div \text{HDL kolesterol (mg/dL)}]$, LDL/HDL kolesterol oranı serum LDL kolesterol düzeylerinin HDL kolesterol düzeylerine bölünmesiyle $[\text{serum LDL kolesterol (mg/dL)} \div \text{HDL kolesterol (mg/dL)}]$ ve trigliserit (TAG)/HDL kolesterol oranı trigliserit düzeylerinin HDL kolesterol düzeylerine bölünmesiyle $[\text{serum TAG (mg/dL)} \div \text{HDL kolesterol (mg/dL)}]$ hesaplanmıştır [328].

Bununla birlikte antropometrik parametreleri ve serum lipit profili biyomarkerlerinin birlikte bulunduğu Visseral Adipozite İndeksi (VAI) ve Lipit Birikim Ürünü (LAP) de bu araştırma kapsamında hesaplanmıştır. Visseral Adipozite İndeksi antropometrik $[(\text{BKİ (kg/m}^2\text{)} \text{ ve bel çevresi (cm)})]$ ve fonksiyonel parametreleri $[\text{serum trigliserit (mmol/L) ve HDL kolesterol (mmol/L) düzeyleri}]$ birlikte kullanan cinsiyete özgü matematiksel bir modeldir [328]. Bu indeksin hesaplanması için kadınlara özgü denklem $[\text{bel çevresi} \div (36.58 + 1.89 \times \text{BKİ})] \times (\text{trigliserit düzeyleri} \div 0.81) \times (1.52 \div \text{HDL kolesterol düzeyleri}]$ kullanılmıştır [329]. Lipit Birikim Ürünü indeksi antropometrik $[\text{bel çevresi (cm)}]$ ve fonksiyonel parametreleri $[\text{serum trigliserit düzeyleri (mmol/L)}]$ birlikte kullanan bir diğer indeks olup; $“[(\text{bel çevresi} - 58) \times \text{serum trigliserit düzeyleri}]”$ denklemi kullanılarak hesaplanmıştır [330].

İnfertilite hormon panel testlerinin analizi ve değerlendirilmesi

Çalışmada, PKOS (hasta) ve sağlıklı kontrol grubundaki androjen düzeylerini karşılaştırmak için bazı biyokimyasal parametreler değerlendirilmiştir. Bunlar; total testosteron (ng/mL) ve cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) (nmol/L) parametreleridir. Total testosteronun serumda analizi için elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) yöntemini temel alan ROCHE Cobas E601 oto analizör cihazı kullanılmış ve sonuçlar hastane kayıtlardan elde edilmiştir. Cinsiyet hormonu bağlayıcı globülinin analizi amacıyla Elabscience (Elabscience Biotechnology Inc, United States) marka E-EL-H6100 katalog numaralı ürün için biyokimya laboratuvarından hizmet alımı yapılmıştır. Bu kitin çalışma prensibi de ELISA yöntemidir

(EK-14). Bu parametreler ile katılımcıların serbest testosteron ve biyoerişilebilir testosteron düzeyleri ve serbest androjen indeksleri araştırmacı tarafından hesaplanmıştır.

Serbest ve biyoerişilebilir testosteron düzeyi, linki “<https://www.nebido.com/hcp/tools/free-testosterone-calculator>” olan web sitesindeki hesaplayıcı ile hesaplanmıştır. Bu serbest ve biyoerişilebilir testosteron hesaplayıcısı, 1999 yılında geliştirilen “Vermeulen Formülünü” temel alarak hesaplama yapmaktadır [331, 332]. Bununla birlikte serbest androjen indeksi “[serum total testosteron düzeyleri (nmol/L) : SHBG (nmol/L)] x 100” formülü kullanılarak araştırmacı tarafından hesaplanmıştır [333].

Çalışmada, PKOS (hasta) ve sağlıklı kontrol grubundaki gonadotropin hormon düzeylerini karşılaştırmak için bazı biyokimyasal parametreler değerlendirilmiştir. Bunlar; lüteinleştirici hormon (LH) (mIU/mL) ve folikül stimule edici hormon (FSH) (mIU/mL) parametreleridir. Serum LH ve FSH hormon analizleri için elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) yöntemini temel alan ROCHE Cobas E601 oto analizör cihazı kullanılmış ve analiz sonuçları hastane kayıtlardan elde edilmiştir. Bu hormonların düzeyleri kullanılarak kadınların LH/FSH oranı araştırmacı tarafından hesaplanmıştır.

Çalışmada, hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki ovaryum hormon düzeylerini karşılaştırmak için bazı biyokimyasal parametreler değerlendirilmiştir. Bunlar; serum östrodiol (pg/mL), progesteron (ng/mL) ve serum 17-OH-progesteron (ng/mL) parametreleridir. Östrodiol ve progesteron hormonları analizi elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) yöntemini temel alan ROCHE Cobas E601 oto analizör cihazı kullanılarak yapılmış ve analiz sonuçları hastane kayıtlardan elde edilmiştir. Serumda 17-OH-progesteron analizi sıvı kromatografi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi (LC-MS/MS) yöntemi prensibi üzerinden Thermo Scientific™ TSQ Quantum™ Access MAX marka (San Jose, CA, USA) cihaz kullanılarak yapılmış olup; bu analiz için bir biyokimya laboratuvarından hizmet alımı yapılmıştır. Serum östrodiol ve testosteron düzeyleri ile tüm kadınların östrodiol/testosteron oranı araştırmacı tarafından hesaplanmıştır.

Uluslararası Kanıt-Temelli PKOS Rehberi’ne (2018) göre; PKOS’da biyokimyasal olarak hiperandrojenizmin tanımlanması sürecinde serbest testosteron indeksi, hesaplanmış serbest testosteron ve biyolojik erişilebilir testosteronun kullanılması önerilmektedir. Testosteronun değerlendirilmesinde en güvenilir sonuçlar için “ekstraksiyon/kromatografik immünolojik

testler” veya “sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi (LC-MS/MS)” gibi yüksek kaliteli analizlerin yapılması önerilmektedir. Radyometrik ve enzim-bağımlı testler gibi doğrudan değerlendirme yöntemlerinin ise zayıf duyarlılık, doğruluk ve kesinlik göstermeleri nedeniyle hiperandrojenizmin değerlendirilmesi için tercihen kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir [34].

Endokrin hormon panel testlerinin analizi ve değerlendirilmesi

Çalışmada, PKOS (hasta) ve sağlıklı kontrol grubundaki kadınlarda stresin nöroendokrin biyomarkerları olarak kabul edilen serum kortizol (ug/dL) ve prolaktin (ng/mL) düzeyleri de değerlendirilmiştir. Ayrıca tiroid hormon düzeylerinin karşılaştırmasını yapmak için serum tiroid stimule edici hormon (TSH) (mIU/mL), serum triiyodotironin (T₃) ve tiroksin (T₄) parametreleri de değerlendirilmiştir. Bu parametrelerin serumda analizi diğer hormonlara benzer bir şekilde, elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) yöntemini temel alan ROCHE Cobas E601 oto-analizör cihazı kullanılarak yapılmış ve ilgili analiz sonuçları hastane kayıtlardan elde edilmiştir.

3.4.10. Tükürük numunelerin toplanması ve analizlerinin değerlendirilmesi

Tükürük toplama aşamasından önce, katılımcılara tükürük numunelerinin nasıl toplanacağı hakkında gerekli tüm talimatlar yüz yüze anlatılmış ve bu talimatlar, aynı zamanda yazılı şekilde de verilmiştir ([EK-7](#)). Kadınların tükürük toplama zamanlarını kaydetmeleri için bir tablo ([EK-8](#)) ve araştırmacının bu süreci kontrol etmeleri için bir liste ([EK-9](#)) anket formu ile verilmiştir.

Günlük melatonin ritimlerini değerlendirmek için 1,5 ml eppendorf/santrifüj tüpleri (Isolab, 07803021 referans kodlu, kilit kapaklı, aseptik) kullanılarak tükürük numunesi toplanmıştır. Bu eppendorf tüpleri, dondurucu bölme hacmi 85 litre olan ve araştırmaya özgü satın alınan derin dondurucuda yüksek soğutma ayarında (-20°C)’de depolanmış ve kapıların sık açılıp kapanması iç sıcaklığın arttıracağından veri toplama sürecinde derin dondurucuda sadece bu tüpler depolanmıştır. Veri toplama sürecinin sonlanması ile bu eppendorf tüpleri, kurubuz aracılığıyla (-78.5°C) biyokimya laboratuvarına transfer edilmiştir. Tükürük numunelerini içeren eppendorf tüpleri zaman noktalarına uygun olacak şekilde kilitli fermuarlı poşetler (26x28 cm) içerisinde transfer edilmiştir. Transfer öncesinde laboratuvar ve araştırmacılar

arasında “Biyolojik Materyal Transfer Formu” imzalanmıştır ([EK-11](#)). Transferden hemen öncesinde araştırmacı tarafından ve sonrasında laboratuvarındaki ilgili kişi tarafından çekilen resimler sırasıyla Şekil 3.3’de verilmiştir. Bununla birlikte laboratuvara ulaşan eppendorf tüplerinin santrifüj edilmeden önceki görünümü EK-15’de verilmiştir ([EK-15](#)).



Şekil 3.2. Transfer öncesi ve sonrasında tükürük numuneleri

Literatür bilgisine dayanarak, tükürük toplama sürecinde dikkat edilmesi gereken noktalar maddeler halinde aşağıda verilmiştir [334, 335]. Bu araştırma kapsamında Tükürük Toplama Kontrol Listesi ([EK-9](#)) ve Tükürük Toplama Kılavuzu ([EK-7](#)) aşağıdaki bu maddeler dikkate alınarak araştırmacı tarafından hazırlanmıştır. Buna göre; katılımcılar,

1. Yeterli düzeyde tükürük topladığına emin olmalıdır.
2. Kılavuzda yer alan tükürük toplama zamanlarına dikkat etmelidir.
3. Tükürük toplama zamanlarını kaydetmelidir.
4. Tükürüklerini loş ışıktı toplamalıdır.
5. Tükürük toplamadan önce dişlerini fırçalamamalıdır.
6. Tükürük toplamadan 30 dakika önce bir şey yiyip içmemelidir.
7. Tükürük toplamadan 15 dakika öncesinde ağızlarını su ile çalkalamalıdır.
8. Tükürük toplanacağı gün muz yememelidir.
9. Tükürük toplanacağı gün orta düzeyde ve şiddetli aktiviteden kaçınmalıdır.
10. Tükürük toplanacağı gün alkol, kafeinli besinlerden uzak durmalıdır.

Bugüne kadar tükürük toplama işleminin laboratuvar ortamında gerçekleştirilmesi uygun görülürken; Mandrell ve ark. tarafından bu uygulamanın evde yapılmasının da uygun ve kabul edilebilir olduğu belirtilmektedir [335]. Bu yüzden bu çalışmada da bireylerin uyku ortamlarını değiştirmeden her zamanki kaldıkları yerde uyumaları yani uyku alışkanlıklarını ve rutinlerini bozmadan tükürük toplamaları istenmiştir.

Sundberg ve ark. genç yetişkinlerde yaptıkları bir çalışmada katılımcılardan bir gün boyunca uyanık oldukları saatler içerisinde altı zaman noktasında tükürük toplamalarını istemişlerdir. Araştırmacılar, zaman noktalarını seçerken uyku öncesi melatonin salınımının başlangıcını yakalamayı ve uyanma sonrası melatonin düzey değişikliklerini izlemeyi amaçlamışlardır. Bununla birlikte; bu zaman noktalarının seçiminde, yemeklerden sonra tükürük melatonin düzeylerindeki değişikliklerin izlenmesi amaçlanmıştır [22, 336]. Buna karşın; bu araştırma planında tükürük toplama zaman noktaları seçilirken; yemek sonrasında tükürük melatonin düzey değişikliklerin izlenmesi göz ardı edilmiş ve geri kalan zaman noktalarında tükürük toplanmıştır. Buna göre; araştırma kapsamında tükürük toplama zaman noktaları;

- Uyandıkları zaman (birinci zaman noktası)
- Uyandıktan 30 dakika sonra (kahvaltıdan önce) (ikinci zaman noktası)
- Saat 22:00 (üçüncü zaman noktası)
- Yatağa girmeden hemen öncesi (dördüncü zaman noktası) olarak belirlenmiştir.

Bu araştırma kapsamında, birinci ve ikinci zaman noktası tükürük melatonin düzeylerinin ortalaması ile “uyanma zamanı melatonin düzeyleri” ve üçüncü ve dördüncü zaman noktası tükürük melatonin düzeylerinin ortalaması ile “uyku zamanı melatonin düzeyleri” şeklinde değerlendirme yapılmıştır.

Bununla birlikte tükürük toplama aşamasının kadınların ovaryum siklusünün foliküler fazı içerisinde (proliferasyon fazı) (menstrüal siklusün ilk günü başlayan faz) gerçekleştirilmesi planlanmıştır. Bunun nedeni bu fazın kadınların mental olarak en stabil olduğu faz olması şeklinde belirtilmesidir [337]. Kan numunelerinde endokrin hormon analizleri için de aynı zaman aralığının uygun olduğu bilinmekte olup; kan ve tükürük numunelerinin proliferasyon fazda toplanması gerçekleştirilmiştir.

Tükürükte melatonin analizi amacıyla Elabscience (Elabscience Biotechnology Inc, United States) marka E-EL-H2016 katalog numaralı ürün için biyokimya laboratuvarından hizmet alımı yapılmıştır. Rekabetçi-ELISA test yöntemini benimseyen bu kitte kuyucukların yüzeyi belirli referans antijenle kaplanmaktadır. Kuyucuklara 50 µL numune eklenmesini takiben hızlı bir şekilde aynı miktarda Biotinylated Detection Ab çalışma solüsyonu eklenmekte ve 37°C’de 45 dakika inkübe edilmektedir. Reaksiyon sürecinde numunedeki melatonin, hormona özgü “Biotinylated Detection Ab” üzerinde bağlanma bölgesi için katı fazdaki sabit miktardaki melatonin ile rekabet etmektedir. Fazla konjugat ve/veya bağlanmamış numune yıkanmakta ve her mikro plaka kuyusuna 100 µL Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatı eklenmekte ve 37°C’de 30 dakika inkübe edilmektedir. Tekrar yıkandıktan sonra 90 µL substrat reaktifi olan TMB (tetrametilbenzidin) eklenerek 37°C’de 15 dakika inkübe edilmektedir. Enzim substrat reaksiyonu, 50 µL stop solüsyonu eklenerek sonlandırılır ve renk maviden sarıya döner. Oluşan renklerden yararlanılarak sonuçlar hesaplanmaktadır. Optik yoğunluk (OD), 450 nm ± 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Test edilen numunelerdeki melatonin düzeyleri, numunelerin optik yoğunluklarının standart bir eğriyle karşılaştırılması ile hesaplanmaktadır.

3.4.11. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler IBM SPSS 24.0 Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında tanımlayıcı istatistikler ve frekans tabloları kullanılmıştır. Tanımlayıcı değişkenlerin değerleri sayı (S), yüzde (%), aritmetik ortalama ($\bar{x}$), standart sapma (SS), medyan (ortanca) ve alt ve üst değerler şeklinde ifade edilmiştir. Çalışmada nitel değişkenler için sıklık (n) ve sıklık yüzdeleri (%) hesaplanmıştır. Nicel değişkenlerin aritmetik ortalama ($\bar{x}$), standart sapma (SS), medyan (ortanca) değerleri, alt ve üst değerleri hesaplanmıştır. İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Fisher-Exact”, “Süreklilik düzeltmesi” ve “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Verilerin normal dağılıp dağılmadığı örneklem sayısının 50’den büyük olması göz önüne alınarak Kolmogorov-Smirnov ile belirlenmiştir. Bu yöntemde bulunan p değerinin 0,05’ten büyük olması durumunda “dağılımın normal dağılım gösterdiği” kabul edilmiştir.

Bu çalışmada nicel değişkenler değerlendirilirken normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun bir şekilde, normal dağılım gösteren iki bağımsız grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) yöntemi kullanılarak p değerleri hesaplanmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun bir şekilde, normal dağılım göstermeyen iki bağımsız grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) yöntemi kullanılarak p değerleri hesaplanmıştır.

Bu çalışmada ayrıca nicel değişkenlerde iki ölçüm değerinin birbiri ile ilişkisini incelemek amacıyla korelasyon analizleri yapılmıştır. Normal dağılıma sahip olan iki ölçüm değerinin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson” korelasyon katsayısı ve normal dağılıma sahip olmayan iki ölçüm değerinin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde ise “Sperman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

P değerinin $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bununla birlikte Kul ve ark., p değerinin 0,05-0,10 arasında olmasını “anamlılık eğilimi/sınırdan anlamlılık” şeklinde belirtmiş olup; araştırmada hipotez testleri sonucunda istatistiksel anlamlılığın bulunmaması durumunda sonucun eğilim gösterip/göstermediği de göz önüne alınmıştır [338].

4. BULGULAR

Polikistik Over Sendromunun patogenezinde yer alan ve/veya sendroma eşlik eden durumlar (metabolik bozukluklar, endokrin bozukluklar ve mental sağlık bozuklukları) ile sirkadiyen ritim belirteçlerinden melatonin arasındaki ilişkinin ortaya konulması amacıyla yapılan bu çalışmadan elde edilen veriler aşağıda başlıklar halinde verilmiştir. Bu çalışmaya 16 normal vücut ağırlıklı ve 17 fazla kilolu/obez olmak üzere toplam 33 PKOS'lu kadın ve ayrıca 17 normal vücut ağırlıklı ve 16 fazla kilolu/obez olmak üzere 33 sağlıklı kadın dahil edilmiştir.

4.1. Bireylere İlişkin Genel Özellikler

Bireylerin genel özellikleri dağılımı Çizelge 4.1'de verilmiştir. Buna göre sağlıklı ve PKOS'lu kadınların yaşları sırasıyla $30,1 \pm 7,96$ ve $24,7 \pm 6,02$ yıldır ($Z=-2,530$; $p=0,011$). Bunun dışında; PKOS'lu ve sağlıklı kadınların sırasıyla %72,7'si ve %45,5'i bir işte çalışmamakta ($\chi^2=5,077$; $p=0,024$) ve %9,1'i ve %48,5'i en az lisans mezunu düzeyindedir ($\chi^2=15,792$; $p=0,001$) (Çizelge 4.1).

Bireylerin ailesel PKOS ve diyabet öykülerinin dağılımı Çizelge 4.2'de verilmiştir. Buna göre PKOS'lu ve sağlıklı kadınların sırasıyla %24,2 ve %3,0'ü anne, abla veya kardeşlerinde PKOS öyküsü olduğunu ifade etmiştir ($\chi^2=6,320$; $p=0,042$). Buna karşın; sağlıklı ve PKOS'lu kadınların sırasıyla %48,5 ve %51,5'i diyabet öyküsü olduğunu ifade etmiş olup; hasta ve sağlıklı grupta dağılım yüzdeleri (%) arasındaki fark istatistiksel anlamlı değildir ($\chi^2=3,564$; $p=0,168$). Fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağlıklı kadınların sırasıyla %82,4'ü ve %50,0'si diyabet öyküsü olduğunu ifade etmiştir ($\chi^2=6,212$; $p=0,045$).

Bireylerin menstrüal döngü özelliklerinin ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt ve üst değerleri ve menstrüal döngü aralığı dağılımları Çizelge 4.3'de verilmiştir. Buna göre PKOS'lu ve sağlıklı kadınların menarş yaşı sırasıyla $13,3 \pm 1,11$ yıl ve $12,9 \pm 1,39$ yıl ($Z=-1,986$; $p=0,047$) ve menstrüal döngü aralığı sırasıyla $40,4 \pm 18,93$ gün ve $26,6 \pm 3,15$ gün ($Z=-4,288$; $p<0,001$) olup; PKOS'lu kadınlarda anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Çizelge 4.1. Bireylerin genel özelliklerinin dağılımı

Tanımlayıcı Bilgiler	Toplam (n:66)		Z/p χ^2/p
	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Yaş (yıl)			
$\bar{X} \pm SS$	24,7 $\pm$ 6,02	30,1 $\pm$ 7,96	Z=-2,530 p=0,011
Medyan	23,00	29,00	
[alt-üst]	[18,0-43,0]	[20,0-42,0]	
Yaş Grupları			
18-25 yıl	23 (69,7)	14 (42,5)	$\chi^2=8,420$ p=0,015
26-35 yıl	8 (24,2)	8 (24,2)	
36-45 yıl	2 (6,1)	11 (33,3)	
Çalışma Durumu			
Çalışıyor	9 (27,3)	18 (54,5)	$\chi^2=5,077$ p=0,024
Çalışmıyor	24 (72,7)	15 (45,5)	
Eğitim Durumu			
Ortaokul mezunu	8 (24,2)	1 (3,0)	$\chi^2=15,792$ p=0,001
Lise mezunu	22 (66,7)	16 (48,5)	
Lisans mezunu	3 (9,1)	12 (36,4)	
Lisansüstü mezunu	-	4 (12,1)	
Medeni Durum			
Evli	13 (39,4)	17 (51,5)	$\chi^2=0,978$ p=0,323
Bekâr	20 (60,6)	16 (48,5)	
Toplam	33 (100,0)	33 (100,0)	

*İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Süreklilik düzeltmesi” ve “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çizelge 4.2. Bireylerin ailesel PKOS ve diyabet öykülerinin dağılımı

Hastalık Öyküleri	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²		χ^2/p	BKİ ≥ 25 kg/m ²		χ^2/p	Toplam (n:66)		χ^2/p
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)		Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)		Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	
	Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)	
PKOS Öyküsü									
Evet	4 (25,0)	1 (5,9)	$\chi^2=2,621$ p=0,270	4 (23,5)	-	$\chi^2=4,574$ p=0,102	8 (24,2)	1 (3,0)	$\chi^2=6,320$ p=0,042
Anne	-	-		1 (5,9)	-		1 (3,0)	-	
Abla	1 (6,3)	1 (5,9)		2 (11,7)	-		3 (9,1)	1 (3,0)	
Kardeş	3 (18,7)	-		1 (5,9)	-		4 (12,1)	-	
Hayır	10 (62,5)	12 (70,6)		6 (35,3)	9 (56,3)		16 (48,5)	21 (63,7)	
Bilmiyorum	2 (12,5)	4 (23,5)		7 (41,2)	7 (43,7)		9 (27,3)	11 (33,3)	
Diyabet Öyküsü									
Evet	3 (18,8)	8 (47,1)	$\chi^2=4,447$ p=0,108	14 (82,4)	8 (50,0)	$\chi^2=6,212$ p=0,045	17 (51,5)	16 (48,5)	$\chi^2=3,564$ p=0,168
1.dereceden akraba	1 (6,3)	3 (17,6)		5 (29,4)	5 (31,3)		6 (18,2)	8 (24,2)	
2.dereceden akraba	2 (12,5)	4 (23,5)		8 (47,1)	2 (12,5)		10 (30,3)	6 (18,2)	
3.dereceden akraba	-	1 (6,0)		1 (5,9)	1 (6,2)		1 (3,0)	2 (6,1)	
Hayır	11 (68,8)	9 (52,9)		2 (11,7)	8 (50,0)		13 (39,4)	17 (51,5)	
Bilmiyorum	2 (12,4)	-		1 (5,9)	-		3 (9,1)	-	
Toplam	16 (100,0)	17 (100,0)		17 (100,0)	16 (100,0)		33 (100,0)	33 (100,0)	

*İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Süreklilik düzeltmesi” ve “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Çizelge 4.3. Bireylerin menstrüal döngü özelliklerinin ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt ve üst değerleri ve menstrüal döngü aralığı dağılımları

Menstrüal Özellikler	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam (n:66)		
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	χ^2/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	χ^2/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	χ^2/p
Menarş yaşı (yıl)	13,3 ± 1,18 13,5 [11,0-15,0]	13,2 ± 1,09 13,0 [12,0-16,0]	Z=-0,299 p=0,765	13,4 ± 1,06 14,0 [11,0-15,0]	12,5 ± 1,59 12,0 [11,0-17,0]	Z=-2,408 p=0,016	13,3 ± 1,11 14,0 [11,0-15,0]	12,9 ± 1,39 13,0 [11,0-17,0]	Z=-1,986 p=0,047
Menstrüal döngü aralığı (gün)	44,8 ± 21,82 40,0 [28,0-120,0]	27,5 ± 2,24 28,0 [21,0-30,0]	Z=-4,462 p<0,001	36,2 ± 15,22 35,0 [15,0-60,0]	25,7 ± 3,74 26,5 [21,0-30,0]	Z=-1,838 p=0,042	40,4 ± 18,93 40,0 [15,0-120,0]	26,6 ± 3,15 28,0 [21,0-30,0]	Z=-4,288 p<0,001
Menstrüal Döngü Aralığı	Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)	
<21 gün	-	-		1 (5,9)	-		1 (3,0)	-	
21-35 gün	6 (37,5)	17 (100,0)	$\chi^2=15,245$ p<0,001	9 (52,9)	16 (100,0)	$\chi^2=9,939$ p=0,007	15 (45,5)	33 (100,0)	$\chi^2=24,750$ p<0,001
36-90 gün	9 (56,3)	-		7 (41,2)	-		16 (48,5)	-	
>90 gün	1 (6,2)	-		-	-		1 (3,0)	-	
Toplam	16 (100,0)	17 (100,0)		17 (100,0)	16 (100,0)		33 (100,0)	33 (100,0)	

*İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Süreklilik düzeltmesi" ve "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

*Normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

4.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları ve Davranışları

Bireylerin beslenme alışkanlıklarının dağılımı Çizelge 4.4’de verilmiştir. Çalışmaya dahil olan tüm kadınlarda PKOS varlığının ana ve ara öğün sayıları ve atlanılan ara ve ana öğün dağılım yüzdeleri ile ve ayrıca beslenmenin bitiş ve başlangıç zamanı ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Sağlıklı ve PKOS’lu kadınların sırasıyla %66,7’si ve %51,5 ’inde beslenmenin başlangıç zamanının saat 10:00 ve öncesinde olduğu ve %57,6 ve 45,5’inde beslenmenin bitiş zamanının saat 21:30 ve öncesinde olduğu saptanmıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte sağlıklı ve PKOS’lu kadınların sırasıyla %12,1 ve %39,4’ü gece kalkıp bir şeyler atıştırdıklarını ifade etmişlerdir ($\chi^2=6,418$; $p=0,011$) (Çizelge 4.4).

Bireylerin Aşırı Besin İsteği Ölçeği (ABİÖ) toplam ve tüm alt faktör puanlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri Çizelge 4.5’de verilmiştir. Buna göre; normal vücut ağırlıklı PKOS’lu ve sağlıklı kadınlar arasında Aşırı Besin İsteği Ölçeği (ABİÖ) toplam ve alt faktör puanları farkının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Ancak fazla kilolu/obez PKOS’lu ve sağlıklı kadınlar arasında iki alt faktör puanı açısından anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Fazla kilolu/obez PKOS’lu ve sağlıklı kadınların *Yemek Yemeden Beklenen Olumlu Pekiştirme* faktör puanı $19,1 \pm 4,4$ ve $14,3 \pm 5,1$ ($t=2,863$; $p=0,007$) ve *Yemek Yeme ile Olumsuz Durum ve Duygulanımlardan Kurtulma Beklentisi* alt faktör puanı sırasıyla $10,2 \pm 4,9$ ve $6,8 \pm 4,2$ ($Z=-2,119$; $p=0,034$) olup; PKOS’lu kadınlarda daha yüksektir (Çizelge 4.5).

Bireylerin Üç Faktörlü Yeme Ölçeği (ÜFYÖ) toplam ve alt faktör puanlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri Çizelge 4.6’da verilmiştir. Buna göre; normal vücut ağırlıklı PKOS’lu ve sağlıklı kadınlarda ÜFYÖ toplam ve faktör puanları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Buna karşın fazla kilolu/obez PKOS’lu ve sağlıklı kadınlar arasında ÜFYÖ toplam ve bir alt faktör puanı açısından anlamlı farklılıkların olduğu gösterilmiştir. Fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS’lu kadınların ÜFYÖ toplam ($t=2,255$; $p=0,031$) ve *Kontrolsüz Yeme* puanı ($t=2,299$; $p=0,028$) daha yüksektir (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.4. Bireylerin beslenme alışkanlıklarının dağılımı

Beslenme Alışkanlıkları	BKİ 18,50-24,99 kg/m²		χ²/p	BKİ ≥25 kg/m²		χ²/p	Toplam (n:66)		χ²/p
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)		Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)		Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	
	Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)	
Ana Öğün Sayısı									
1	-	1 (5,9)	χ²=1,553 p=0,460	1 (5,9)	-	χ²=1,504 p=0,471	1 (3,1)	1 (3,1)	χ²=0,000 p=1,000
2	10 (62,5)	12 (70,6)		11 (64,7)	9 (56,3)		21 (63,6)	21 (63,6)	
3	6 (37,5)	4 (23,5)		5 (29,4)	7 (43,7)		11 (33,3)	11 (33,3)	
Ara Öğün Sayısı									
0	1 (6,2)	3 (17,6)	χ²=2,988 p=0,392	-	1 (6,2)	χ²=2,365 p=0,500	1 (3,1)	4 (12,1)	χ²=4,713 p=0,194
1	7 (43,8)	5 (29,4)		9 (52,9)	5 (31,3)		16 (48,4)	10 (30,3)	
2	5 (31,2)	8 (47,1)		7 (41,2)	9 (56,3)		12 (36,4)	17 (51,5)	
3	3 (18,8)	1 (5,9)		1 (5,9)	1 (6,2)		4 (12,1)	2 (6,1)	
Atlanılan Ana Öğün									
Sabah Öğünü	1 (10,0)	-	χ²=2,801 p=0,423	1 (8,3)	1 (11,1)	χ²=2,364 p=0,669	2 (9,2)	1 (4,5)	χ²=1,439 p=0,837
Öğle Öğünü	9 (90,0)	12 (92,3)		9 (75,1)	8 (88,9)		18 (81,8)	20 (91,0)	
Akşam Öğünü	-	-		1 (8,3)	-		1 (4,5)	-	
Sabah ve Öğle Öğünü	-	1 (7,7)		1 (8,3)	-		1 (4,5)	1 (4,5)	
Toplam	10 (100,0)	13 (100,0)		12 (100,0)	9 (100,0)		22 (100,0)	22 (100,0)	

*İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Süreklilik düzeltmesi” ve “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Çizelge 4.4. (devam) Bireylerin beslenme alışkanlıklarının dağılımı

Beslenme Alışkanlıkları	BKİ 18,50-24,99 kg/m²		χ²/p	BKİ ≥25 kg/m²		χ²/p	Toplam (n:66)		χ²/p
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)		Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)		Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	
	Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)	
Beslenmenin Başlangıç Zamanı									
10:00 ve öncesi	7 (43,8)	10 (58,8)	χ²=0,750	10 (58,8)	12 (75,0)	χ²=0,971	17 (51,5)	22 (66,7)	χ²=1,567
10:00'dan sonra	9 (56,3)	7 (41,2)	p=0,387	7 (41,2)	4 (25,0)	p=0,325	16 (48,5)	11 (33,3)	p=0,211
Ortalama	10:00-10:15	10:45-11:00		10:45-11:00	08:45-09:00		10:30-10:45	09:45-10:00	
Beslenmenin Bitiş Zamanı									
21:30 ve öncesi	6 (37,5)	11 (64,7)	χ²=2,443	9 (52,9)	8 (50,0)	χ²=0,029	15 (45,5)	19 (57,6)	χ²=0,546
21:30'dan sonra	10 (62,5)	6 (35,3)	p=0,118	8 (47,1)	8 (50,0)	p=0,866	18 (54,5)	14 (42,6)	p=0,460
Ortalama	21:45-22:00	20:30-20:45		21:00-21:15	20:45-21:00		21:15-21:30	20:45-21:00	
Gece Atıştırma Alışkanlığı									
Var	4 (25,0)	1 (5,9)	χ²=2,343	9 (52,9)	3 (18,8)	χ²=4,164	13 (39,4)	4 (12,1)	χ²=6,418
Yok	12 (75,0)	16 (94,1)	p=0,175	8 (47,1)	13 (81,3)	p=0,041	20 (60,6)	29 (87,9)	p=0,011
Toplam	16 (100,0)	17 (100,0)		17 (100,0)	16 (100,0)		33 (100,0)	33 (100,0)	

*İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Fisher-Exact", "Süreklilik düzeltmesi" ve "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

Çizelge 4.5. Bireylerin Aşırı Besin İsteği Ölçeği (ABİÖ) toplam ve alt faktör puanlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt ve üst değerleri

87

	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam (n:66)			p ¹	p ²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p		
Aşırı Besin İsteği Ölçeği (ABİÖ)											
Alt Faktör 1 puanı <i>Besin Tüketimi için Niyet ve Planlama</i>	7,3 ± 3,40 7,00 [3,0-16,0]	8,3 ± 4,40 7,00 [3,0-17,0]	t=-0,714 p=0,481	10,5 ± 4,46 12,00 [4,0-17,0]	8,6 ± 3,72 8,50 [3,0-14,0]	t=1,327 p=0,194	9,0 ± 4,25 8,00 [3,0-17,0]	8,5 ± 4,02 7,00 [3,0-17,0]	Z=-0,560 p=0,576	t=-2,319 p=0,027	t=-0,233 p=0,818
Alt Faktör 2 puanı <i>Yemek Yemeden Beklenen Olumlu Pekiştirme</i>	17,8 ± 13,19 14,00 [8,0-63,0]	16,4 ± 5,58 15,00 [8,0-27,0]	Z=-0,507 p=0,612	19,1 ± 4,39 19,00 [11,0-26,0]	14,3 ± 5,12 14,5 [6,0-25,0]	t=2,863 p=0,007	18,5 ± 9,57 17,00 [8,0-63,0]	15,4 ± 5,38 15,00 [6,0-27,0]	Z=-1,523 p=0,128	Z=-1,952 p=0,051	t=1,092 p=0,283
Alt Faktör 3 puanı <i>Yemek Yeme ile Olumsuz Durum ve Duygulardan Kurtulma Beklentisi</i>	8,1 ± 3,49 7,50 [3,0-15,0]	9,5 ± 4,27 9,00 [3,0-16,0]	t=-1,033 p=0,310	10,2 ± 4,88 10,00 [3,0-17,0]	6,8 ± 4,17 5,00 [3,0-16,0]	Z=-2,119 p=0,034	9,2 ± 4,33 8,00 [3,0-17,0]	8,2 ± 4,38 8,00 [3,0-16,0]	Z=-0,972 p=0,331	t=-1,424 p=0,165	Z=-1,757 p=0,079
Alt Faktör 4 puanı <i>Aşırı Düzeyde Yemek Yeme Üzerinde Kontrolsüzlük</i>	13,4 ± 6,79 12,00 [7,0-29,0]	15,5 ± 6,78 14,00 [6,0-28,0]	Z=-0,904 p=0,366	20,8 ± 7,62 22,00 [9,0-30,0]	19,4 ± 8,94 19,50 [8,0-34,0]	Z=-0,559 p=0,576	17,2 ± 8,04 16,00 [7,0-30,0]	17,4 ± 8,02 17,00 [6,0-34,0]	Z=-0,045 p=0,964	Z=-2,708 p=0,007	t=-1,419 p=0,166
Alt Faktör 5 puanı <i>Yemek Yeme Düşüncesi ile Meşguliyet</i>	12,1 ± 6,91 8,00 [7,0-31,0]	14,2 ± 8,47 11,00 [7,0-36,0]	Z=-0,892 p=0,372	18,5 ± 8,33 16,00 [8,0-35,0]	14,2 ± 7,12 13,00 [7,0-28,0]	Z=-1,610 p=0,107	15,4 ± 8,24 12,00 [7,0-35,0]	14,2 ± 7,72 11,00 [7,0-36,0]	Z=-0,689 p=0,491	Z=-2,739 p=0,006	Z=-0,091 p=0,928

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

#p¹: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

#p²: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

Çizelge 4.5. (devam) Bireylerin Aşırı Besin İsteği Ölçeği (ABİÖ) toplam ve alt faktör puanlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt ve üst değerleri

	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam (n:66)			p ¹	p ²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p		
Aşırı Besin İsteği Ölçeği (ABİÖ)											
Alt Faktör 6 puanı <i>Açlığı Fizyolojik Durum Olarak Tanımlama</i>	11,8 ± 3,86 11,50 [5,0-19,0]	12,2 ± 2,93 12,00 [7,0-17,0]	t=-0,409 p=0,685	14,3 ± 4,71 15,00 [4,0-19,0]	12,3 ± 3,79 11,00 [6,0-18,0]	Z=-1,594 p=0,111	13,1 ± 4,44 13,00 [4,0-19,0]	14,2 ± 3,32 15,00 [6,0-24,0]	t=0,816 p=0,418	Z=-1,807 p=0,071	t=-0,066 p=0,948
Alt Faktör 7 puanı <i>Yemek Yeme veya Aşırı Besin İsteği Öncesi veya Sırasında Deneyimlenen Duygular</i>	8,1 ± 5,56 6,00 [4,0-23,0]	8,1 ± 2,64 8,00 [4,0-13,0]	Z=-1,399 p=0,162	13,5 ± 6,00 13,00 [4,0-23,0]	9,5 ± 6,42 7,00 [4,0-23,0]	Z=-1,936 p=0,053	10,9 ± 6,31 8,00 [4,0-23,0]	8,8 ± 4,83 8,00 [4,0-23,0]	Z=-1,154 p=0,249	Z=-2,765 p=0,006	Z=-0,200 p=0,842
Alt Faktör 8 puanı <i>Besin İsteğini Tetikleyen Besinsel İpuçları</i>	9,8 ± 5,72 8,50 [4,0-24,0]	10,6 ± 5,36 9,00 [5,0-24,0]	Z=-0,760 p=0,447	13,0 ± 5,40 14,00 [6,0-22,0]	12,8 ± 5,58 12,50 [5,0-22,0]	t=0,131 p=0,897	11,5 ± 5,70 10,00 [4,0-24,0]	11,6 ± 5,49 10,00 [5,0-24,0]	Z=-0,251 p=0,802	Z=-1,934 p=0,053	Z=-1,156 p=0,248
Alt Faktör 9 puanı <i>Aşırı Besin İsteği Sonucu Hissedilen Suçluluk Duygusu</i>	7,3 ± 3,81 6,50 [3,0-18,0]	6,1 ± 3,13 5,00 [3,0-15,0]	Z=-1,092 p=0,275	9,8 ± 3,31 9,00 [4,0-17,0]	9,7 ± 4,27 8,50 [4,0-16,0]	t=0,058 p=0,954	8,6 ± 3,72 8,00 [3,0-18,0]	7,8 ± 4,10 7,00 [3,0-16,0]	Z=-1,090 p=0,276	Z=-2,156 p=0,031	Z=-2,487 p=0,013
Toplam Puan	93,1 ± 39,8 84,5 [46,0-197,0]	100,8 ± 33,3 87,0 [58,0-170,0]	Z=-0,775 p=0,438	128,9 ± 45,7 134,0 [58,0-204,0]	107,1 ± 41,7 107,5 [48,0-179,0]	t=1,434 p=0,162	111,5 ± 46,1 98,0 [46,0-204,0]	103,8 ± 37,1 94,0 [48,0-179,0]	Z=-0,526 p=0,599	t=-2,396 p=0,023	Z=-0,270 p=0,787

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

^{#p¹}: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

^{#p²}: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

Çizelge 4.6. Bireylerin Üç Faktörlü Yeme Ölçeği (ÜFYÖ) toplam ve alt faktör puanlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt ve üst değerleri

2

	BKİ 18,50-24,99 kg/m²			BKİ ≥25 kg/m²			Toplam (n:66)			p¹	p²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p		
Üç Faktörlü Yeme Ölçeği (ÜFYÖ)											
Toplam Puan	43,7 ± 10,22 42,5 [30,0-67,0]	46,5 ± 11,62 47,0 [29,0-71,0]	t=-0,729 p=0,472	53,5 ± 8,83 53,0 [34,0-71,0]	46,2 ± 9,87 48,0 [30,0-62,0]	t=2,255 p=0,031	48,8 ± 10,62 48,0 [30,0-71,0]	46,3 ± 10,64 47,0 [29,0-71,0]	t=0,926 p=0,358	t=-2,967 p=0,006	t=0,075 p=0,941
Bilişsel Kısıtlama Puanı	51,7 ± 30,27 55,5 [0,0-94,5]	47,4 ± 14,19 50,0 [11,1-66,7]	t=0,531 p=0,599	53,3 ± 26,21 50,0 [5,6-88,9]	50,7 ± 18,69 47,2 [22,2-83,3]	t=0,323 p=0,749	52,5 ± 27,81 50,0 [0,0-94,4]	49,0 ± 16,35 50,0 [11,1-83,3]	t=0,628 p=0,533	t=-0,157 p=0,876	t=-0,573 p=0,571
Duygusal Yeme Puanı	23,3 ± 27,74 11,1 [0,0-83,3]	36,3 ± 28,67 33,3 [0,0-83,3]	Z=-1,433 p=0,152	49,7 ± 27,73 61,1 [5,6-94,4]	33,7 ± 30,80 33,3 [0,0-94,4]	t=1,570 p=0,127	36,9 ± 30,41 33,3 [0,0-94,4]	35,0 ± 29,28 33,3 [0,0-94,4]	Z=-0,284 p=0,777	Z=-2,622 p=0,009	t=0,251 p=0,803
Kontrolsüz Yeme Puanı	34,0 ± 19,30 29,6 [7,4-70,4]	38,6 ± 23,63 37,0 [3,7-92,6]	t=-0,602 p=0,551	51,9 ± 17,40 59,3 [18,5-74,1]	37,0 ± 19,66 40,7 [0,0-66,7]	t=2,299 p=0,028	43,2 ± 20,20 40,7 [7,40-74,1]	37,8 ± 21,47 37,0 [0,0-92,6]	Z=-1,054 p=0,292	t=-2,792 p=0,009	t=0,202 p=0,841

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında

“Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

#p¹: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

#p²: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

4.3. Bireylerin Diyetle Aldıkları Enerji ve Besin Öğeleri

Bireylerin diyetle enerji, karbonhidrat ve posa alımlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt ve üst değerleri Çizelge 4.7’de verilmiştir. Buna göre; normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu ve sağlıklı kadınların diyetle enerji (kkal/gün) ve karbonhidrat (gram/gün ve TE%) alımları arasındaki farkların istatistiksel anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Çalışmaya katılan kadınlarda diyetle posa alımı değerlendirildiğinde; normal vücut ağırlıklı PKOS’lu ve sağlıklı kadınlarda diyet total, çözünür ve çözünmez posa (gram/gün) alımları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0,05$); ancak fazla kilolu/obez PKOS’lu ve sağlıklı kadınlarda anlamlı olduğu ve sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS’lu kadınlarda daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Ayrıca normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu ve sağlıklı kadınlar arasında diyetin CHO/posa oranı farkının anlamlı olmadığı gösterilmiştir ($p>0,05$) (Çizelge 4.7).

Bireylerin diyetle protein alımının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri Çizelge 4.8’de verilmiştir. Çalışmaya dahil olan kadınlarda diyetle protein alımı değerlendirildiğinde; normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu ve sağlıklı kadınlar arasında diyetle protein (gram/gün ve %TE) ve hayvansal protein (gram/gün) alım farklarının anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Buna karşın vücut ağırlığı başına protein alımı (gram/kg) ve bitkisel protein alımı (gram/gün) farklarının BKİ sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS’lu ve sağlıklı kadınlar arasında anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 4.8).

Bireylerin Fertilité Diyet Skoru protein bileşen puanlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri Çizelge 4.9’da verilmiştir. Çalışmaya dahil olan tüm kadınlarda Fertilité Diyet Skoru protein bileşenleri değerlendirildiğinde; normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu ve sağlıklı kadınların bitkisel ve hayvansal protein bileşen puanları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0,05$); buna karşın BKİ grubundan bağımsız PKOS’lu ve sağlıklı kadınların toplam protein puanları arasındaki farkın anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Sağlıklı ve PKOS’lu kadınların FDS toplam protein puanı sırasıyla $9,58 \pm 0,90$ ve $9,03 \pm 1,40$ olup; sağlıklı kadınlarda daha yüksektir ($Z=-2,051$; $p=0,040$).

Bireylerin diyetle günlük yağ alımının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri Çizelge 4.10'da verilmiştir. Çalışmaya katılan kadınlarda diyet yağ alımı değerlendirildiği zaman; diyetle toplam yağ ve doymuş, tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri alımı (g/gün ve %TE), omega-3 ve omega-6 yağ asitleri alımı (g/gün), kolesterol alımı (mg/gün) ve diyetin omega-6/omega-3 oranı açısından BKİ sınıflandırmasından bağımsız PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında anlamlı farklılığın olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Ancak normal vücut ağırlıklı PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda diyetin tekli doymamış yağ asidinden gelen enerji yüzdesi (%) sırasıyla $12,8 \pm 2,3$ ve $15,0 \pm 3,0$ olup; PKOS'lu kadınlarda daha düşüktür ($Z=-2,272$; $p=0,030$) (Çizelge 4.10).

Bireylerin diyetle günlük vitamin ve mineral alımının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri Çizelge 4.11'de verilmiştir. Çalışmada A, D, E, K, C vitamini ve B grubu vitamin alımları açısından normal vücut ağırlıklı PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Buna karşın; fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda diyetle B₁ vitamini alımı sırasıyla $0,69 \pm 0,20$ ve $0,87 \pm 0,17$ mg/gün ($t=-2,712$; $p=0,011$) ve diyetle B₅ vitamini alımı $5,0 \pm 2,9$ ve $7,1 \pm 2,8$ mg/gün ($t=-2,119$; $p=0,042$) olup; PKOS'lu kadınlarda daha düşüktür (Çizelge 4.11). Çalışmaya dahil olan tüm kadınlarda diyetle mineral alımları değerlendirildiğinde; BKİ sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS'lu ve sağlıklı kadınların diyetle kalsiyum ve çinko alımları (mg/gün) arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$); ancak diyetle potasyum, magnezyum, demir ve bakır alımı (mg/gün) arasındaki farkların istatistiksel anlamlı olduğu bulunmuştur. Sağlıklı ve PKOS'lu kadınların diyetle potasyum alımı sırasıyla $2419,3 \pm 597,5$ ve $2081,3 \pm 617,6$ mg/gün ($t=-2,259$; $p=0,027$), magnezyum alımı $253,1 \pm 91,8$ ve $210,3 \pm 57,3$ mg/gün ($t=-2,271$; $p=0,027$), demir alımı $12,9 \pm 4,7$ ve $9,9 \pm 2,8$ mg/gün ($Z=-2,526$; $p=0,012$) ve bakır alımı $1,67 \pm 0,39$ ve $1,44 \pm 0,31$ mg/gün ($t=-2,723$; $p=0,008$) olup; PKOS'lu kadınlarda daha düşüktür (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.7. Bireylerin diyetle günlük enerji, karbonhidrat ve posa alımlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri

Diyetle Alım	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²		Z/p	BKİ ≥25 kg/m ²		Z/p	Toplam (n:66)		Z/p	p ¹	p ²
	Hasta	Sağlıklı		Hasta	Sağlıklı		Hasta	Sağlıklı			
	,(n:16)	(n:17)		(n:17)	(n:16)		(n:33)	(n:33)			
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]		$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]		$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]			
Enerji (kkal)	1520,4 ± 317,17 1523,5 [1018,9-2147,8]	1531,8 ± 272,54 1501,4 [1102,0-1974,0]	t=-0,111 p=0,912	1642,8 ± 420,03 1650,4 [773,7-2452,6]	1913,1 ± 488,26 1955,1 [1030,2-2721,3]	t=-1,708 p=0,098	1583,4 ± 373,13 1616,0 [773,7-2452,6]	1716,7 ± 431,68 1719,1 [1030,2-2721,3]	t=-1,342 p=0,184	t=-0,940 p=0,354	t=-2,793 p=0,009
CHO (gram)	167,2 ± 36,21 167,8 [98,7-236,4]	161,4 ± 36,60 153,2 [121,4-258,2]	Z=-0,937 p=0,349	183,0 ± 48,26 194,3 [92,6-268,7]	215,5 ± 43,51 224,7 [118,5-289,1]	t=-2,026 p=0,051	175,3 ± 42,94 173,0 [92,6-268,7]	187,6 ± 48,09 182,4 [118,5-289,1]	t=-1,093 p=0,278	t=-1,064 p=0,296	Z=-3,134 p=0,002
CHO (TE %)	44,2 ± 6,03 44,9 [34,3-56,2]	42,2 ± 5,90 41,4 [34,1-59,7]	Z=-1,081 p=0,280	44,7 ± 3,88 44,2 [37,9-52,1]	46,0 ± 6,25 46,0 [38,7-61,2]	t=-0,740 p=0,465	44,5 ± 4,96 44,3 [34,3-56,2]	44,0 ± 6,29 43,0 [34,1-61,2]	Z=-0,641 p=0,521	t=-0,249 p=0,805	Z=-2,125 p=0,034
Posa (gram)	18,6 ± 4,81 18,2 [9,9-25,7]	18,6 ± 4,62 18,2 [9,5-29,3]	t=-0,005 p=0,996	18,0 ± 6,32 17,9 [5,8-28,3]	25,6 ± 7,52 24,5 [14,1-39,0]	t=-3,163 p=0,003	18,3 ± 5,56 17,9 [5,8-28,3]	22,0 ± 7,07 20,4 [9,5-39,0]	t=-2,377 p=0,020	t=0,291 p=0,773	t=-3,268 p=0,003
Posa (g/kg)	0,35 ± 0,09 0,34 [0,21-0,51]	0,33 ± 0,08 0,31 [0,21-0,58]	Z=-0,524 p=0,606	0,23 ± 0,08 0,24 [0,08-0,37]	0,34 ± 0,12 0,32 [0,13-0,54]	t=-2,919 p=0,008	0,29 ± 0,10 0,28 [0,08-0,51]	0,33 ± 0,10 0,32 [0,13-0,58]	t=-1,906 p=0,061	t=3,895 p<0,001	Z=-0,126 p=0,901
Çözünür Posa (gram)	6,0 ± 1,92 5,40 [3,1-9,8]	5,5 ± 1,56 5,3 [2,8-9,8]	t=0,738 p=0,466	5,7 ± 1,93 5,6 [1,9-8,7]	8,0 ± 2,42 7,6 [4,4-13,0]	t=-3,011 p=0,005	5,8 ± 1,90 5,6 [1,9-9,8]	6,7 ± 2,35 6,4 [2,8-13,0]	Z=-1,481 p=0,139	t=0,373 p=0,712	t=-3,530 p=0,001
Çözünmez Posa (gram)	11,8 ± 2,93 12,4 [6,0-17,6]	12,4 ± 3,19 12,7 [6,8-19,4]	t=-0,527 p=0,602	11,7 ± 4,25 11,2 [3,9-18,7]	16,9 ± 5,14 16,63 [9,45-25,33]	t=-3,182 p=0,003	11,7 ± 3,62 12,0 [3,9-18,7]	14,6 ± 4,76 13,4 [6,8-25,3]	Z=-2,199 p=0,028	t=0,121 p=0,905	t=-3,040 p=0,005
CHO /Posa	9,3 ± 2,02 9,7 [5,4-12,8]	9,0 ± 2,21 9,0 [5,7-13,3]	t=0,413 p=0,682	11,0 ± 3,52 10,9 [5,8-17,8]	8,8 ± 2,41 8,2 [6,2-14,1]	Z=-1,837 p=0,066	10,2 ± 2,98 10,0 [5,4-17,8]	8,9 ± 2,27 8,7 [5,7-14,1]	t=1,942 p=0,056	Z=-1,369 p=0,171	t=0,197 p=0,845

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

#p¹: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

#p²: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

Kısaltmalar: CHO: Karbonhidrat, TE %: Total Enerji Yüzdesi

Çizelge 4.8. Bireylerin diyetle günlük protein alımının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri

Diyetle Alım	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam (n:66)			p ¹	p ²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p		
Protein (gram)	61,9 ± 21,27 57,2 [35,9-111,5]	58,5 ± 12,09 59,6 [37,4-77,5]	Z=-0,216 p=0,829	60,0 ± 19,09 63,6 [25,7-93,3]	67,7 ± 16,42 64,2 [39,2-97,7]	t=-1,233 p=0,227	60,9 ± 19,88 57,3 [25,7-111,5]	63,0 ± 14,87 59,9 [37,4-97,7]	t=-0,469 p=0,641	Z=-0,072 p=0,943	t=-1,836 p=0,076
Protein (TE %)	16,3 ± 3,80 15,2 [10,3-23,7]	15,4 ± 2,47 15,3 [9,5-19,8]	t=0,777 p=0,443	14,7 ± 3,19 15,4 [7,8-19,7]	14,4 ± 2,42 15,1 [8,5-18,1]	t=0,258 p=0,798	15,5 ± 3,53 15,4 [7,8-23,7]	14,9 ± 2,45 15,2 [8,5-19,8]	t=0,694 p=0,490	t=1,286 p=0,208	t=1,129 p=0,268
Protein (g/kg)	1,16 ± 0,40 1,03 [0,62-2,12]	0,78 ± 0,30 0,75 [0,35-1,36]	Z=-2,649 p=0,008	1,05 ± 0,21 1,04 [0,63-1,49]	0,88 ± 0,29 0,79 [0,52-1,53]	t=1,987 p=0,056	1,10 ± 0,32 1,04 [0,62-2,12]	0,83 ± 0,29 0,75 [0,35-1,53]	Z=-3,412 p=0,001	Z=-0,504 p=0,614	t=-0,912 p=0,369
CHO /Protein	2,93 ± 1,05 2,99 [1,45-5,45]	2,87 ± 0,99 2,64 [1,72-6,31]	Z=-0,288 p=0,790	3,27 ± 1,14 3,19 [1,92-6,41]	3,29 ± 0,79 3,04 [2,27-4,99]	Z=-0,396 p=0,692	3,11 ± 1,09 3,14 [1,45-6,41]	3,07 ± 0,91 2,97 [1,72-6,31]	Z=-0,160 p=0,873	Z=-1,009 p=0,313	Z=-1,981 p=0,048
Bitkisel Protein (gram)	24,1 ± 5,47 22,9 [16,1-35,0]	25,4 ± 5,99 25,8 [12,1-36,4]	t=-0,638 p=0,528	24,6 ± 6,50 24,7 [11,3-34,1]	31,3 ± 6,77 31,7 [19,3-44,2]	t=-2,916 p=0,007	24,3 ± 5,93 23,9 [11,3-35,0]	28,2 ± 6,97 27,8 [12,1-44,2]	t=-2,454 p=0,017	t=-0,234 p=0,817	t=-2,677 p=0,012
Hayvansal Protein (gram)	37,8 ± 20,68 36,3 [10,2-83,9]	33,2 ± 11,63 32,9 [4,6-50,8]	Z=-0,216 p=0,829	35,5 ± 15,18 34,3 [8,7-61,4]	36,4 ± 15,82 38,2 [8,3-60,5]	t=-0,172 p=0,864	36,6 ± 17,81 36,1 [8,7-83,9]	34,7 ± 13,69 33,4 [4,6-60,5]	Z=-0,071 p=0,944	Z=-0,108 p=0,914	t=-0,671 p=0,507

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

#p¹: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

#p²: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

Kısaltmalar: CHO: Karbonhidrat, TE %: Total Enerji Yüzdesi

Çizelge 4.9. Bireylerin Fertilité Diyet Skoru protein bileşen puanlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değeri

Diyetle Alım	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²		Z/p	BKİ ≥25 kg/m ²		Z/p	Toplam (n:66)		Z/p	p ¹	p ²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)		Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)		Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)			
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]		$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]		$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]			
Bitkisel Protein Puanı FDS*	4,38 ± 0,96 5,00 [2,00-5,00]	4,71 ± 0,77 5,00 [2,00-5,00]	Z=-1,266 p=0,205	4,53 ± 0,72 5,00 [3,00-5,00]	4,69 ± 0,60 5,00 [3,00-5,00]	Z=-0,669 p=0,503	4,45 ± 0,83 5,00 [2,00-5,00]	4,70 ± 0,68 5,00 [2,00-5,00]	Z=-1,395 p=0,163	Z=-0,295 p=0,768	Z=-0,455 p=0,649
Hayvansal Protein Puanı FDS*	4,38 ± 1,15 5,00 [1,00-5,00]	4,82 ± 0,53 5,00 [3,00-5,00]	Z=-1,387 p=0,165	4,76 ± 0,56 5,00 [3,00-5,00]	4,94 ± 0,25 5,00 [4,00-5,00]	Z=-1,107 p=0,390	4,58 ± 0,90 5,00 [1,00-5,00]	4,88 ± 0,42 5,00 [3,00-5,00]	Z=-1,681 p=0,093	Z=-1,008 p=0,313	Z=-0,578 p=0,563
Toplam Protein Puanı FDS*	8,75 ± 1,65 9,00 [4,00-10,00]	9,53 ± 1,01 10,00 [7,00-10,00]	Z=-1,827 p=0,068	9,29 ± 1,11 10,00 [6,00-10,00]	9,63 ± 0,81 10,00 [7,00-10,00]	Z=-1,037 p=0,300	9,03 ± 1,40 10,00 [4,00-10,00]	9,58 ± 0,90 10,00 [7,00-10,00]	Z=-2,051 p=0,040	Z=-1,017 p=0,309	Z=0,000 p=1,000

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değeriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değeriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

#p¹: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değeri karşılaştırılması

#p²: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değeri karşılaştırılması

Kısaltmalar: FDS: Fertilité Diyet Skoru

Çizelge 4.10. Bireylerin diyetle günlük yağ alımının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri

Diyetle Alım	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam (n:66)			p ¹	p ²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p		
Yağ (gram)	64,9 ± 16,36 65,2 [42,1-94,8]	70,3 ± 16,72 70,3 [47,6-100,4]	t=-0,941 p=0,354	71,8 ± 20,28 74,0 [32,8-111,8]	84,0 ± 33,58 87,0 [31,6-145,8]	t=-1,267 p=0,215	68,5 ± 18,53 69,3 [32,8-111,8]	76,9 ± 26,76 72,3 [31,6-145,8]	t=-1,495 p=0,140	t=-1,073 p=0,292	t=-1,491 p=0,146
Yağ (TE %)	38,2 ± 3,64 38,6 [32,2-46,8]	41,1 ± 4,82 41,2 [29,8-47,6]	t=-1,971 p=0,058	39,2 ± 2,53 39,7 [33,3-41,8]	38,2 ± 7,02 38,5 [23,8-48,2]	Z=-0,180 p=0,857	38,7 ± 3,10 39,6 [32,2-46,8]	39,7 ± 6,08 39,1 [23,8-48,2]	t=-0,861 p=0,392	Z=-1,297 p=0,195	t=1,407 p=0,169
DYA (gram)	19,8 ± 6,50 18,5 [10,9-35,9]	21,1 ± 5,65 22,6 [8,8-29,2]	t=-0,613 p=0,544	24,1 ± 7,21 22,7 [11,3-38,1]	26,3 ± 9,16 28,5 [8,2-38,1]	t=-0,771 p=0,447	22,0 ± 7,11 20,9 [10,9-38,1]	23,6 ± 7,89 24,1 [8,2-38,1]	t=-0,870 p=0,388	t=-1,790 p=0,083	t=-1,972 p=0,058
DYA (TE %)	11,7 ± 2,32 12,1 [7,9-15,1]	12,4 ± 2,70 13,0 [6,7-15,7]	t=-0,855 p=0,399	13,2 ± 2,05 13,1 [9,4-17,9]	12,2 ± 2,53 12,2 [6,2-16,5]	t=1,334 p=0,192	12,5 ± 2,30 12,7 [7,9-17,9]	12,3 ± 2,58 12,5 [6,2-16,5]	t=0,296 p=0,768	t=-2,071 p=0,047	t=0,264 p=0,794
TDYA (gram)	21,8 ± 6,51 22,6 [11,5-33,9]	25,7 ± 7,29 26,1 [11,2-39,0]	t=-1,595 p=0,121	24,9 ± 8,20 27,3 [7,2-39,2]	29,2 ± 11,23 30,3 [10,9-44,6]	t=-1,246 p=0,222	23,4 ± 7,48 23,1 [7,2-39,2]	27,4 ± 9,43 27,6 [10,9-44,6]	t=-1,884 p=0,064	t=-1,194 p=0,242	t=-1,065 p=0,295
TDYA (TE %)	12,8 ± 2,33 12,7 [8,4-17,5]	15,0 ± 2,96 15,3 [9,1-19,7]	t=-2,272 p=0,030	13,5 ± 2,69 13,2 [8,4-17,8]	13,3 ± 2,66 13,9 [8,2-17,7]	t=0,178 p=0,860	13,2 ± 2,50 13,1 [8,4-17,8]	14,2 ± 2,90 14,2 [8,2-19,7]	t=-1,484 p=0,143	t=-0,729 p=0,471	t=1,670 p=0,105

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

#p¹: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

#p²: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

Kısaltmalar: TE %: Total Enerji Yüzdesi , DY A: Doymuş Yağ Asidi, TDYA: Tekli Doymamış Yağ Asidi

Çizelge 4.10. (devam) Bireylerin diyetle günlük yağ alımının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri

Diyetle Alım	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam (n:66)			p ¹	p ²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p		
ÇDYA (gram)	18,6 ± 5,54 18,2 [8,3-32,3]	18,0 ± 7,03 15,1 [9,4-32,0]	t=0,273 p=0,786	17,7 ± 6,94 17,6 [9,4-33,8]	22,8 ± 14,03 17,9 [7,1-60,0]	Z=-0,756 p=0,449	18,1 ± 6,22 17,9 [8,3-33,8]	20,3 ± 11,09 16,0 [7,1-60,0]	Z=-0,109 p=0,913	t=0,374 p=0,711	Z=-0,901 p=0,368
ÇDYA (TE %)	10,9 ± 2,31 11,0 [7,3-16,1]	10,4 ± 2,81 10,1 [5,7-15,3]	t=0,639 p=0,527	9,6 ± 2,11 9,6 [5,6-13,3]	10,1 ± 3,76 9,5 [4,8-19,9]	t=-0,449 p=0,657	10,3 ± 2,27 10,0 [5,6-16,1]	10,2 ± 3,26 9,7 [4,8-19,9]	t=-0,040 p=0,968	t=1,691 p=0,101	t=0,220 p=0,827
Kolesterol (mg)	260,0 ± 112,04 263,4 [40,9-528,1]	260,8 ± 103,31 272,8 [50,0-477,6]	t=-0,020 p=0,984	299,4 ± 133,22 307,5 [33,2-553,9]	246,2 ± 110,38 247,9 [30,0-446,6]	t=1,246 p=0,222	280,3 ± 123,12 270,0 [33,2-553,9]	253,7 ± 105,37 272,8 [30,0-477,6]	t=0,944 p=0,349	t=-0,916 p=0,367	t=0,393 p=0,697
Omega-3 (gram)	1,28 ± 0,51 1,10 [0,77-2,59]	1,38 ± 0,62 1,18 [0,59-3,00]	Z=-0,847 p=0,397	1,30 ± 0,38 1,20 [0,69-1,86]	1,28 ± 0,33 1,29 [0,72-1,83]	t=0,168 p=0,868	1,29 ± 0,44 1,17 [0,69-2,59]	1,33 ± 0,50 1,22 [0,59-3,00]	Z=-0,449 p=0,653	Z=-0,775 p=0,439	Z=-0,270 p=0,787
Omega-6 (gram)	17,3 ± 5,27 17,1 [7,3-29,9]	16,6 ± 6,72 13,8 [8,1-30,8]	t=0,330 p=0,743	16,4 ± 6,89 16,5 [8,6-32,2]	21,5 ± 13,80 16,7 [6,4-58,3]	Z=-0,775 p=0,439	16,8 ± 6,08 16,7 [7,3-32,2]	19,0 ± 10,87 14,9 [6,4-58,3]	Z=-0,115 p=0,908	t=0,389 p=0,700	Z=-0,937 p=0,349
Omega 6 /Omega-3	14,3 ± 4,28 15,2 [5,8-19,8]	13,3 ± 6,86 11,0 [6,7-32,0]	Z=-1,297 p=0,195	13,5 ± 6,10 12,5 [4,8-27,1]	16,1 ± 7,12 13,6 [7,3-34,6]	t=-1,138 p=0,264	13,9 ± 5,23 14,3 [4,8-27,1]	14,6 ± 7,03 12,4 [6,7-34,5]	Z=-0,122 p=0,903	t=0,448 p=0,657	Z=-1,513 p=0,130

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

#p¹: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

#p²: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

Kısaltmalar: TE %: Total Enerji Yüzdesi , ÇDYA: Çoklu Doymamış Yağ Asidi

Çizelge 4.11. Bireylerin diyetle günlük vitamin ve mineral alımlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri

Diyetle Alım	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam (n:66)			p ¹	p ²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p		
A vitamini (mcg)	964,2 ± 553,88 834,0 [365,7-2349,4]	996,5 ± 343,65 970,0 [491,4-2142,6]	Z=-1,369 p=0,171	1374,9 ± 1324,00 1006,3 [186,8-5134,0]	1358,6 ± 711,31 1109,9 [638,5-3006,2]	Z=-1,045 p=0,296	1175,8 ± 1031,38 865,3 [186,8-5134,0]	1172,1 ± 574,46 1015,7 [491,9-3006,2]	Z=-1,545 p=0,122	Z=-0,865 p=0,387	Z=-1,657 p=0,098
Retinol (mcg)	277,2 ± 94,13 263,1 [93,4-414,5]	296,78 ± 97,65 280,4 [136,0-509,4]	t=-0,586 p=0,562	585,0 ± 842,67 412,5 [110,6-3803,0]	336,7 ± 135,20 349,7 [63,6-654,6]	Z=-0,973 p=0,331	435,8 ± 619,36 320,6 [93,4-3803,0]	316,1 ± 117,25 315,9 [63,6-645,6]	Z=-0,468 p=0,640	Z=-2,305 p=0,021	t=-0,978 p=0,336
E vitamini (mg)	18,4 ± 4,74 18,4 [7,3-24,7]	16,4 ± 6,82 15,2 [7,7-36,7]	Z=-1,765 p=0,078	19,1 ± 8,95 18,4 [5,9-43,2]	25,5 ± 16,89 18,9 [8,2-65,5]	Z=-0,576 p=0,564	18,8 ± 7,12 18,4 [5,9-43,2]	20,8 ± 13,34 17,3 [7,7-65,5]	Z=-0,596 p=0,551	t=-0,307 p=0,761	Z=-2,053 p=0,040
B ₁ vitamini (mg)	0,70 ± 0,16 0,66 [0,41-0,92]	0,70 ± 0,11 0,72 [0,54-1,01]	Z=-0,072 p=0,942	0,69 ± 0,20 0,71 [0,27-1,06]	0,87 ± 0,17 0,84 [0,62-1,12]	t=-2,712 p=0,011	0,69 ± 0,18 0,70 [0,27-1,06]	0,78 ± 0,16 0,73 [0,54-1,12]	Z=-1,681 p=0,093	t=0,024 p=0,981	Z=-2,780 p=0,005
B ₂ vitamini (mg)	1,13 ± 0,42 1,00 [0,69-2,33]	1,18 ± 0,20 1,19 [0,66-1,59]	Z=-1,803 p=0,071	1,20 ± 0,44 1,24 [0,51-2,18]	1,46 ± 0,30 1,53 [0,83-1,93]	t=-1,949 p=0,060	1,16 ± 0,43 1,08 [0,51-2,33]	1,13 ± 0,29 1,25 [0,66-1,93]	t=-1,667 p=0,100	Z=-0,685 p=0,494	t=-3,188 p=0,003
B ₃ vitamini (mg)	11,6 ± 4,18 11,4 [6,9-22,6]	10,3 ± 2,81 10,4 [4,8-14,5]	t=1,069 p=0,293	9,2 ± 3,12 9,5 [3,3-14,3]	11,0 ± 3,00 11,6 [5,9-16,4]	t=-1,669 p=0,105	10,4 ± 3,80 9,9 [3,3-22,6]	10,6 ± 2,88 11,2 [4,8-16,4]	t=-0,308 p=0,759	t=1,834 p=0,076	t=-0,744 p=0,463

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

#p¹: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

#p²: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

Çizelge 4.11. (devam) Bireylerin diyetle günlük vitamin ve mineral alımlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri

Diyetle Alım	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam (n:66)			p ¹	p ²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p		
B ₅ vitamini (mg)	4,2 ± 1,53 3,5 [2,3-7,9]	4,7 ± 1,71 4,1 [3,1-10,4]	Z=-1,243 p=0,214	5,0 ± 2,90 4,4 [1,4-11,5]	7,1 ± 2,78 6,7 [3,4-14,5]	t=-2,119 p=0,042	4,6 ± 2,34 4,0 [1,4-11,5]	5,9 ± 2,57 4,8 [3,1-14,5]	Z=-2,398 p=0,016	Z=-0,648 p=0,517	Z=-3,188 p=0,001
B ₆ vitamini (mg)	1,25 ± 0,33 1,20 [0,81-1,91]	1,23 ± 0,23 1,19 [0,82-1,59]	t=0,277 p=0,784	1,19 ± 0,43 1,29 [0,53-1,90]	1,46 ± 0,38 1,37 [0,88-2,07]	t=-1,909 p=0,066	1,22 ± 0,38 1,24 [0,53-1,91]	1,34 ± 0,33 1,31 [0,82-2,07]	t=-1,362 p=0,178	t=0,505 p=0,617	t=-2,122 p=0,042
Biotin (mcg)	31,5 ± 8,44 31,6 [12,7-43,9]	33,2 ± 7,58 32,1 [22,4-47,5]	t=-0,603 p=0,551	35,1 ± 14,79 35,2 [10,1-66,6]	42,0 ± 10,02 42,8 [25,4-63,7]	t=-1,557 p=0,130	33,4 ± 12,08 33,9 [10,1-66,6]	37,4 ± 9,78 38,1 [22,4-63,7]	t=-1,514 p=0,135	t=-0,847 p=0,403	t=-2,853 p=0,008
B ₉ vitamini (mcg)	117,8 ± 32,06 124,6 [67,8-190,8]	129,6 ± 21,70 122,7 [104,0-184,0]	Z=-0,648 p=0,517	127,1 ± 47,73 137,6 [47,8-213,7]	147,3 ± 30,48 144,0 [102,5-223,7]	t=-1,438 p=0,160	122,6 ± 40,53 125,6 [47,8-213,7]	138,2 ± 27,40 132,1 [102,5-223,7]	Z=-1,334 p=0,182	t=-0,649 p=0,521	Z=-1,765 p=0,078
B ₁₂ vitamini (mcg)	3,18 ± 1,91 2,79 [1,17-8,51]	2,81 ± 1,27 2,87 [0,50-4,60]	Z=-0,108 p=0,914	4,65 ± 3,71 3,80 [0,99-16,84]	4,01 ± 2,25 3,39 [1,03-7,24]	Z=-0,144 p=0,885	3,94 ± 3,02 3,21 [0,99-16,84]	3,40 ± 1,88 2,87 [0,50-7,24]	Z=-0,340 p=0,734	Z=-1,297 p=0,195	Z=-1,153 p=0,249
C vitamini (mg)	89,2 ± 40,21 97,6 [28,4-171,4]	120,2 ± 59,89 107,8 [58,6-306,7]	Z=-1,405 p=0,160	100,8 ± 57,36 84,6 [31,4-223,2]	139,7 ± 59,80 122,5 [67,4-252,3]	t=-1,903 p=0,066	95,2 ± 49,37 94,5 [28,4-223,2]	129,6 ± 59,72 110,4 [58,6-306,7]	Z=-2,315 p=0,021	t=-0,670 p=0,508	Z=-1,009 p=0,313

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

#p¹: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

#p²: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

Çizelge 4.11. (devam) Bireylerin diyetle günlük vitamin ve mineral alımlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri

Diyetle Alım	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam (n:66)			p ¹	p ²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p		
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	t/p	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	t/p	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	t/p		
	Medyan [alt-üst]	Medyan [alt-üst]		Medyan [alt-üst]	Medyan [alt-üst]		Medyan [alt-üst]	Medyan [alt-üst]			
Potasyum (mg)	2142,4 ± 519,51 2027,2 [1248,5-3184,6]	2114,9 ± 451,25 2210,1 [1268,1-2977,3]	t=0,163 p=0,872	2023,9 ± 708,89 2279,0 [806,7-3190,3]	2742,7 ± 572,53 2640,9 [1824,3-3832,0]	t=-3,192 p=0,003	2081,3 ± 617,57 2092,3 [806,7-3190,3]	2419,3 ± 597,49 2374,5 [1268,1-3832,0]	t=-2,259 p=0,027	t=0,545 p=0,590	t=-3,510 p=0,001
Kalsiyum (mg)	587,2 ± 300,00 483,9 [261,7-1444,2]	667,4 ± 178,91 730,7 [293,2-999,4]	Z=-1,513 p=0,130	748,4 ± 271,62 862,0 [273,5-1162,3]	806,3 ± 223,77 804,2 [385,0-1264,7]	t=-0,665 p=0,511	670,2 ± 292,87 629,9 [261,7-1444,2]	734,7 ± 210,82 743,5 [239,2-1264,7]	t=-1,026 p=0,309	Z=-2,017 p=0,044	t=-1,975 p=0,057
Magnezyum (mg)	208,2 ± 43,26 200,6 [141,0-298,1]	213,0 ± 64,19 212,8 [98,2-324,7]	t=-0,246 p=0,807	212,3 ± 69,25 208,8 [84,4-335,8]	295,7 ± 99,11 291,9 [146,5-465,1]	t=-2,818 p=0,008	210,3 ± 57,26 203,6 [84,4-335,8]	253,1 ± 91,80 227,1 [98,2-465,1]	t=-2,271 p=0,027	t=-0,199 p=0,844	t=-2,864 p=0,007
Demir (mg)	9,9 ± 2,19 10,5 [6,5-13,8]	10,5 ± 1,70 10,7 [7,6-13,6]	t=-0,931 p=0,359	10,0 ± 3,34 10,8 [2,9-15,6]	15,4 ± 5,55 15,2 [9,3-31,7]	Z=-3,026 p=0,002	9,9 ± 2,80 10,7 [2,9-15,6]	12,9 ± 4,69 11,5 [7,6-31,7]	Z=-2,526 p=0,012	t=-0,110 p=0,913	Z=-3,134 p=0,002
Çinko (mg)	7,7 ± 2,61 7,2 [4,6-15,3]	7,6 ± 1,56 8,0 [4,4-9,8]	Z=-0,378 p=0,705	8,5 ± 2,64 8,6 [3,6-14,2]	10,1 ± 2,88 9,5 [6,2-16,4]	t=-1,709 p=0,097	8,1 ± 2,62 8,0 [3,6-15,3]	8,8 ± 2,59 8,5 [4,4-16,4]	t=-1,138 p=0,259	Z=-1,171 p=0,242	t=-3,117 p=0,004
Bakır (mg)	1,45 ± 0,25 1,50 [0,96-1,84]	1,47 ± 0,29 1,61 [0,83-1,85]	t=-0,220 p=0,828	1,42 ± 0,37 1,52 [0,64-2,02]	1,89 ± 0,37 1,93 [1,19-2,48]	t=-3,595 p=0,001	1,44 ± 0,31 1,52 [0,64-2,02]	1,67 ± 0,39 1,69 [0,83-2,48]	t=-2,723 p=0,008	t=0,241 p=0,811	t=-3,596 p=0,001

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

^{#p¹}: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

^{#p²}: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

4.4. Bireylerin Uyku Alışkanlıkları ve Uyku Kaliteleri

Bireylerin uyku süreleri ve uykuya dalma sürelerinin ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt ve üst değerleri Çizelge 4.12’de verilmiştir. Sağlıklı ve PKOS’lu kadınların uyku süresi ortalama 7,8 saat/gün ve uykuya dalma süresi sırasıyla $22,4 \pm 23,5$ ve $30,2 \pm 25,7$ dakika/gün olup; gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı gösterilmiştir ($p > 0,05$) (Çizelge 4.12).

Bireylerin uyku başlangıç ve bitiş zamanlarının ve uyku alışkanlıklarının dağılımı Çizelge 4.13’de verilmiştir. Buna göre; fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınların neredeyse yarısının (%47,1) saat 08:00-10:00 aralığında ve sağlıklı kadınların çoğunluğunun (%75,0) saat 06:00-07:59 aralığında uyandığı ve gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu bulunmuştur ($\chi^2=6,309$; $p=0,043$) (Çizelge 4.13).

Bireylerin Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) toplam ve bileşen puanlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt ve üst değerleri ve toplam puanlarının dağılım yüzdeleri (%) Çizelge 4.14-15’de verilmiştir. Sağlıklı ve PKOS’lu kadınların PUKİ toplam puanı $4,39 \pm 2,74$ ve $6,00 \pm 2,32$ olup; sağlıklı kadınlarda daha düşüktür ($Z=-2,796$; $p=0,005$). Ayrıca PKOS’lu ve sağlıklı kadınlarda PUKİ Öznel Uyku Kalitesi, Uyku Latansı ve Uyku Bozuklukları bileşen puanları arasındaki farkların anlamlı olduğu ($p < 0,05$); ancak PUKİ Alışılmış Uyku Etkinliği ve Gündüz İşlev Bozukluğu alt bileşen puanları arasındaki farkın anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p > 0,05$) (Çizelge 4.14-15).

Çalışmaya katılan kadınlarda PUKİ toplam puanına göre uyku kalitesinin dağılım yüzdeleri (%) BKİ gruplarından bağımsız değerlendirildiğinde; PKOS’lu kadınların çoğunluğunun (%72,7); buna karşın sağlıklı kadınların üçte birinin (%33,3) uyku kalitesinin kötü olarak sınıflandırıldığı görülmektedir ($\chi^2=10,280$; $p=0,001$). Anlamlı bu farklılık, fazla kilolu/obez hasta ve sağlıklı grup arasında da bulunurken ($\chi^2=8,742$; $p=0,003$); normal vücut ağırlıklı gruplar arasında bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Çizelge 4.14).

Çizelge 4.12. Bireylerin uyku süreleri ve uykuya dalma sürelerinin ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri

Uykunun Nicel ve Nitel Değişkenleri	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²		Z/p	BKİ ≥25 kg/m ²		Z/p	Toplam (n:66)		Z/p	p ¹	p ²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)		Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)		Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)			
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$			
	Medyan	Medyan		Medyan	Medyan		Medyan	Medyan			
	[alt-üst]	[alt-üst]		[alt-üst]	[alt-üst]		[alt-üst]	[alt-üst]			
Uyku Süresi (saat/gün)	7,9 ± 0,47 8,0 [6,5-8,5]	8,2 ± 0,50 8,5 [6,5-8,5]	Z=-2,696 p=0,007	7,8 ± 0,77 8,0 [6,5-8,5]	7,5 ± 0,59 7,50 [6,5-8,0]	Z=-1,801 p=0,072	7,8 ± 0,63 8,0 [6,5-8,5]	7,8 ± 0,66 8,0 [6,5-8,5]	Z=-0,115 p=0,909	Z=-0,475 p=0,635	Z=-3,799 p<0,001
Uykuya dalma süresi (dakika)	36,9 ± 31,56 30,0 [5,0-120,0]	25,3 ± 18,07 30,0 [5,0-60,0]	Z=-0,966 p=0,334	23,8 ± 17,28 15,0 [5,0-60,0]	19,4 ± 28,51 12,5 [5,0-120,0]	Z=-1,804 p=0,071	30,2 ± 25,69 15,0 [5,0-120,0]	22,4 ± 23,52 15,0 [5,0-120,0]	Z=-1,839 p=0,066	Z=-1,322 p=0,186	Z=-1,741 p=0,082

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

^{#p¹}: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

^{#p²}: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

Çizelge 4.13. Bireylerin uyku başlangıç ve bitiş zamanlarının ve bazı uyku alışkanlıklarının dağılımı

Uykunun Nicel ve Nitel Değişkenleri	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²		χ^2/p	BKİ ≥ 25 kg/m ²		χ^2/p	Toplam (n:66)		
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)		Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)		Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	χ^2/p
	Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)	
Uykunun Başlangıç Saati									
23:00-23:59	2 (12,5)	1 (5,8)	$\chi^2=1,860$ p=0,394	5 (29,4)	6 (37,5)	$\chi^2=3,534$ p=0,171	7 (21,2)	7 (21,2)	$\chi^2=3,775$ p=0,151
00:00-00:59	4 (25,0)	8 (47,1)		5 (29,4)	8 (50,0)		9 (27,3)	16 (48,5)	
01:00 ve sonrası	10 (62,5)	8 (47,1)		7 (41,2)	2 (12,5)		17 (51,5)	10 (30,3)	
Uykunun Bitiş Saati									
06:00-07:59	1 (6,2)	1 (5,9)	$\chi^2=0,010$ p=0,995	6 (35,3)	12 (75,0)	$\chi^2=6,309$ p=0,043	7 (21,2)	13 (39,4)	$\chi^2=3,043$ p=0,218
08:00-09:59	12 (75,0)	13 (76,5)		8 (47,1)	4 (25,0)		20 (60,6)	17 (51,5)	
10:00 ve sonrası	3 (18,8)	3 (17,6)		3 (17,6)	0 (0,0)		6 (18,2)	3 (9,1)	
Uyku Bölünme Durumu									
Evet	11 (68,8)	8 (47,1)	$\chi^2=1,588$ p=0,208	11 (64,7)	10 (62,5)	$\chi^2=0,017$ p=0,895	22 (66,7)	18 (54,5)	$\chi^2=1,015$ p=0,314
Hayır	5 (31,2)	9 (52,9)		6 (35,3)	6 (37,5)		11 (33,3)	15 (45,5)	
Uyku Ortamı Durumu									
Karanlık	16 (100,0)	15 (88,2)	$\chi^2=2,004$ p=0,157	16 (94,1)	13 (81,2)	$\chi^2=1,281$ p=0,258	32 (97,0)	28 (84,8)	$\chi^2=2,933$ p=0,087
Aydınlık	0 (0,0)	2 (11,8)		1 (5,9)	3 (18,8)		1 (3,0)	5 (15,2)	
Toplam	16 (100,0)	17 (100,0)		17 (100,0)	16 (100,0)		33 (100,0)	33 (100,0)	

*İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Fisher-Exact", "Süreklilik düzeltmesi" ve "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

Çizelge 4.14. Bireylerin Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi toplam puanlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri ve ölçek toplam puanına göre uyku kalitelerinin dağılım yüzdeleri (%)

PUKI Toplam Puanı	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²		χ^2/p t/p	BKİ ≥ 25 kg/m ²		χ^2/p Z/p	Toplam (n:66)		χ^2/p Z/p	p ¹	p ²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)		Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)		Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)			
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]		$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]		$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]			
Toplam Puan:	5,69 $\pm$ 2,50 5,50 [1,00-10,00]	4,47 $\pm$ 1,91 4,00 [1,00-8,00]	t=1,579 p=0,124	6,29 $\pm$ 2,17 6,00 [3,00-10,00]	4,31 $\pm$ 3,48 3,00 [0,00-12,00]	Z=-2,182 p=0,029	6,00 $\pm$ 2,32 6,00 [1,00-10,00]	4,39 $\pm$ 2,74 4,00 [0,00-12,00]	Z=-2,796 p=0,005	t=-0,746 p=0,461	Z=-1,132 p=0,258
Ölçek Değerlendirme:	Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)			
Uyku Kalitesi: iyi	5 (31,2)	10 (58,8)	$\chi^2=2,528$	4 (23,5)	12 (75,0)	$\chi^2=8,742$	9 (27,3)	22 (66,7)	$\chi^2=10,280$	$\chi^2=0,248$	$\chi^2=0,971$
Uyku Kalitesi: kötü	11 (68,8)	7 (41,2)	p=0,112	13 (76,5)	4 (25,0)	p=0,003	24 (72,7)	11 (33,3)	p=0,001	p=0,619	p=0,325
Toplam	16 (100,0)	17 (100,0)		17 (100,0)	16 (100,0)		33 (100,0)	33 (100,0)			

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

*İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Fisher-Exact”, “Süreklilik düzeltmesi” ve “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

#p¹: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

#p²: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

Kısaltmalar: PUKI: Pittsburg Uyku Kalite İndeksi

Çizelge 4.15. Bireylerin Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi alt bileşen puanlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri

PUKİ Alt Bileşen Puanları	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam (n:66)			p ¹	p ²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p		
Bileşen 1 Puanı: “Öznel Uyku Kalitesi”	1,25 ± 0,45 1,00 [1,00-2,00]	1,00 ± 0,35 1,00 [0,00-2,00]	Z=-1,720 p=0,085	1,47 ± 0,62 1,00 [1,00-3,00]	1,06 ± 0,77 1,00 [0,00-3,00]	Z=-1,794 p=0,073	1,36 ± 0,55 1,00 [1,00-3,00]	1,03 ± 0,59 1,00 [0,00-3,00]	Z=-2,518 p=0,012	Z=-1,051 p=0,293	Z=-0,024 p=0,981
Bileşen 2 Puanı: “Uyku Latansı”	3,00 ± 1,83 3,00 [0,00-6,00]	1,94 ± 1,25 2,00 [0,00-4,00]	t=1,955 p=0,060	2,24 ± 1,60 2,00 [0,00-5,00]	1,31 ± 1,92 0,50 [0,00-6,00]	Z=-1,868 p=0,062	2,61 ± 1,73 2,00 [0,00-6,00]	1,64 ± 1,62 1,00 [0,00-6,00]	Z=-2,367 p=0,018	t=1,281 p=0,210	Z=-1,853 p=0,064
Bileşen 4 Puanı: “Alışılmış Uyku Etkinliği (%)”	93,1 ± 5,50 94,1 [80,0-100,0]	95,3 ± 3,78 94,4 [88,9-100,0]	Z=-1,341 p=0,180	95,8 ± 3,44 96,8 [88,9-100,0]	96,8 ± 5,74 98,5 [77,8-100,0]	Z=-1,536 p=0,125	94,5 ± 4,69 96,6 [80,0-100,0]	96,0 ± 4,81 97,0 [77,8-100,0]	Z=-1,732 p=0,083	Z=-1,520 p=0,128	Z=-1,631 p=0,103
Bileşen 5 Puanı: “Uyku Bozukluğu”	8,00 ± 4,83 6,00 [0,00-18,00]	6,29 ± 4,41 5,00 [1,00-19,00]	Z=-1,268 p=0,205	9,76 ± 4,35 10,00 [4,00-18,00]	5,56 ± 5,93 3,50 [0,00-24,00]	Z=-3,111 p=0,002	8,91 ± 4,61 8,00 [0,00-18,00]	5,94 ± 5,14 4,00 [0,00-24,00]	Z=-3,227 p=0,001	t=-1,104 p=0,278	Z=-1,160 p=0,246
Bileşen 7 Puanı: “Gündüz İşlev Bozukluğu”	1,31 ± 1,45 1,00 [0,00-4,00]	1,41 ± 1,80 0,00 [0,00-5,00]	Z=-0,077 p=0,939	2,12 ± 1,80 2,00 [0,00-6,00]	1,44 ± 1,75 0,50 [0,00-5,00]	Z=-1,259 p=0,208	1,72 ± 1,66 1,00 [0,00-6,00]	1,42 ± 1,73 0,00 [0,00-5,00]	Z=-0,976 p=0,329	Z=-1,278 p=0,201	Z=-0,078 p=0,938

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

#p¹: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

#p²: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

4.5. Bireylerin Duygu Durumları ve Depresyon Düzeyleri

Bireylerin Beck Depresyon Ölçeği toplam ve alt boyut puanlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri Çizelge 4.16’da verilmiştir. Buna göre; PKOS’lu ve sağlıklı kadınlar arasında BDÖ toplam puanı ve *Umutsuzluk*, *Bedensel Kaygılar* ve *Suçluluk Duygulanım* alt boyut puanı farkları anlamlıdır ($p<0,05$). Sağlıklı ve PKOS’lu kadınların BDÖ toplam puanı $8,8 \pm 5,8$ ve $14,7 \pm 8,7$ ($Z=-2,665$; $p=0,008$), *Umutsuzluk* alt boyut puanı $4,4 \pm 3,4$ ve $7,1 \pm 4,6$ ($Z=-2,395$; $p=0,017$), *Bedensel Kaygılar* alt boyut puanı $0,9 \pm 1,3$ ve $1,7 \pm 1,8$ ($Z=-2,033$; $p=0,042$), *Suçluluk Duygulanım* alt boyut puanı $1,3 \pm 1,7$ ve $2,4 \pm 2,1$ ($Z=-3,090$; $p=0,002$) olup; PKOS’lu kadınlarda daha yüksektir (Çizelge 4.16).

Bireylerin depresyon şiddeti ve vegetatif belirtilerinin dağılımı Çizelge 4.17’de verilmiştir. Buna göre; PKOS’lu kadınların %18,2’sinde depresyon şiddeti “ağır” (toplam puanın ≥ 24) olarak bulunmuş olup; buna karşın sağlıklı kadınların hiçbirinde ağır şiddette depresyon görülmediği saptanmıştır. Sağlıklı kadınların yarısından fazlasında (%57,6) depresyon görülmediği (toplam puan 0-9); ancak PKOS’lu kadınların yarısından fazlasında (%66,7) farklı şiddetlerde (hafif, orta, ağır) depresyon görüldüğü belirlenmiştir. Sağlıklı ve PKOS’lu kadınlarda depresyon şiddetlerinin dağılım yüzdeleri arasındaki farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($\chi^2=8,315$; $p=0,040$) (Çizelge 4.17). Ayrıca PKOS’lu kadınların yarısının (%48,5) alışagelmış şekilde uyuyamadıkları (daha erken uyandıkları ve tekrar uykuya dalamadıkları) ve sağlıklı kadınların çoğunluğunun (%84,8) alışagelmış şekilde uyudukları (her zamanki gibi uyuyorum) görülmüştür ($\chi^2=9,289$; $p=0,026$). Depresyonun diğer bir vegetatif belirtisi olarak iştahın değerlendirilmesinde; PKOS’lu ve sağlıklı kadınların çoğunluğunda (%72,7 ve %90,9) iştahın azalmadığı ve gruplar arasındaki dağılım yüzdeleri (%) farkının anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.17).

Çizelge 4.16. Bireylerin Beck Depresyon Ölçeği toplam ve alt boyut puanlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri

BDÖ Toplam ve Alt Boyut Puanları	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam (n:66)			p ¹	p ²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p		
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	t/p	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	t/p	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	t/p		
	Medyan [alt-üst]	Medyan [alt-üst]		Medyan [alt-üst]	Medyan [alt-üst]		Medyan [alt-üst]	Medyan [alt-üst]			
Toplam Puan:	12,0 ± 6,73 11,0 [3,0-27,0]	7,5 ± 4,60 7,00 [1,0-16,0]	t=2,269 p=0,030	17,2 ± 9,81 15,0 [3,0-34,0]	10,1 ± 6,80 10,5 [0,0-20,0]	t=2,404 p=0,022	14,7 ± 8,74 12,0 [3,0-34,0]	8,8 ± 5,84 9,0 [0,0-20,0]	Z=-2,665 p=0,008	t=-1,776 p=0,086	t=-1,321 p=0,196
Alt Boyut 1 Puanı: “Umutsuzluk”	5,1 ± 3,07 4,0 [1,0-12,0]	3,4 ± 2,52 3,0 [0,0-8,0]	t=1,815 p=0,079	8,9 ± 5,02 9,0 [2,0-19,0]	5,5 ± 4,00 6,0 [0,0-13,0]	t=2,169 p=0,038	7,1 ± 4,56 6,0 [1,0-19,0]	4,4 ± 3,45 4,0 [0,0-13,0]	Z=-2,395 p=0,017	t=-2,614 p=0,014	t=-1,856 p=0,073
Alt Boyut 2 Puanı: “Kendine Yönelik Olumsuz Duygulanım”	1,3 ± 1,18 1,0 [0,0-4,0]	0,7 ± 1,31 0,0 [0,0-4,0]	Z=-1,841 p=0,066	1,9 ± 1,80 2,0 [0,0-6,0]	1,6 ± 1,86 1,0 [0,0-7,0]	Z=-0,647 p=0,518	1,6 ± 1,54 1,0 [0,0-6,0]	1,1 ± 1,63 1,0 [0,0-7,0]	Z=-1,633 p=0,102	Z=-0,926 p=0,354	Z=-1,917 p=0,055
Alt Boyut 3 Puanı: “Bedensel Kaygılar”	1,4 ± 1,45 1,0 [0,0-5,0]	0,8 ± 1,13 0,0 [0,0-4,0]	Z=-1,257 p=0,209	2,1 ± 2,08 2,0 [0,0-7,0]	1,1 ± 1,48 0,0 [0,0-4,0]	Z=-1,544 p=0,123	1,7 ± 1,81 1,0 [0,0-7,0]	0,9 ± 1,30 0,0 [0,0-4,0]	Z=-2,033 p=0,042	Z=-0,888 p=0,375	Z=-0,178 p=0,859
Alt Boyut 4 Puanı: “Suçluluk Duygulanım”	1,9 ± 1,26 2,0 [0,0-5,0]	1,5 ± 1,84 1,0 [0,0-6,0]	Z=-1,607 p=0,108	2,9 ± 2,63 2,0 [0,0-10,0]	1,1 ± 1,50 1,0 [0,0-5,0]	Z=-2,682 p=0,007	2,4 ± 2,12 2,0 [0,0-10,0]	1,3 ± 1,67 1,0 [0,0-6,0]	Z=-3,090 p=0,002	Z=-0,992 p=0,321	Z=-0,531 p=0,595

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

#p¹: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

#p²: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

Çizelge 4.17. Bireylerin Beck Depresyon Ölçeğine göre depresyon şiddeti ve vegetatif belirtilerinin dağılımı

Beck Depresyon Ölçeği	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²		χ^2/p	BKİ ≥ 25 kg/m ²		χ^2/p	Toplam (n:66)		χ^2/p
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)		Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)		Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	
	Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)	
Depresyon Şiddeti Dağılımı:									
Depresyon yok (0-9)	7 (43,8)	11 (64,7)		4 (23,5)	8 (50,0)		11 (33,3)	19 (57,6)	
Hafif depresyon (10-16)	6 (37,5)	6 (35,3)	$\chi^2=3,862$ p=0,277	6 (35,3)	4 (25,0)	$\chi^2=7,376$ p=0,061	12 (36,4)	10 (30,3)	$\chi^2=8,315$ p=0,040
Orta depresyon (17-23)	2 (12,5)	0 (0,0)		2 (11,8)	4 (25,0)		4 (12,1)	4 (12,1)	
Ağır depresyon (≥ 24)	1 (6,2)	0 (0,0)		5 (29,4)	0 (0,0)		6 (18,2)	0 (0,0)	
Uyku Değerlendirmesi: BDÖ16									
*her zamanki gibi uyuyorum	10 (62,5)	15 (88,2)		7 (41,2)	13 (81,3)		17 (51,5)	28 (84,8)	
*eskisi gibi uyuyamıyorum	2 (12,5)	0 (0,0)	$\chi^2=3,640$ p=0,162	6 (35,2)	2 (12,5)	$\chi^2=6,109$ p=0,106	8 (24,2)	2 (6,1)	$\chi^2=9,289$ p=0,026
*1-2 saat önce uyanıyorum	4 (25,0)	2 (11,8)		2 (11,8)	1 (6,2)		6 (18,2)	3 (9,1)	
*erken uyanıp uyuyamıyorum	0 (0,0)	0 (0,0)		2 (11,8)	0 (0,0)		2 (6,1)	0 (0,0)	
İştah Değerlendirmesi: BDÖ18									
*eskisi gibi yiyorum	10 (62,4)	15 (88,2)		14 (82,4)	15 (93,8)		24 (72,7)	30 (90,9)	
*eskisinden daha iştahsızım	4 (25,0)	1 (5,9)	$\chi^2=3,773$ p=0,287	3 (17,6)	1 (6,2)	$\chi^2=1,005$ p=0,316	7 (21,3)	2 (6,1)	$\chi^2=4,444$ p=0,217
*iştahım çok azaldı	1 (6,3)	1 (5,9)		0 (0,0)	0 (0,0)		1 (3,0)	1 (3,0)	
*hiçbir şey yiyemiyorum	1 (6,3)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)		1 (3,0)	0 (0,0)	
Toplam	16 (100,0)	17 (100,0)		17 (100,0)	16 (100,0)		33 (100,0)	33 (100,0)	

*İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Fisher-Exact", "Süreklilik düzeltmesi" ve "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

Kısaltmalar: *BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

4.6. Bireylerin Sabahçıl-Akşamcıl Kronotiplendirilmesi

Bireylerin Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği (SAÖ) puanının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt ve üst değerleri ve SAÖ puanına göre kronotiplendirme dağılım yüzdeleri (%) Çizelge 4.18’de verilmiştir.

Çalışmaya dahil olan kadınlarda PKOS varlığı ve SAÖ toplam puanı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; PKOS’lu ve sağlıklı kadınların puanları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Sağlıklı ve PKOS’lu kadınların puanı sırasıyla $54,2 \pm 6,9$ ve $47,6 \pm 9,7$ olup; PKOS’lu kadınlarda daha düşüktür ($t=-3,190$; $p=0,002$). Bu ölçeğin toplam puanına göre kronotip dağılım yüzdeleri değerlendirildiğinde; PKOS’lu ve sağlıklı kadınlar arasındaki farkın anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Sağlıklı kadınların bir kısmının (%3,1); ancak PKOS’lu kadınların neredeyse beşte birinin (%18,2) “akşamcıl tip” olduğu ve hasta ve sağlıklı grubunun kronotip dağılım yüzdeleri (%) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($\chi^2=6,929$; $p=0,031$) (Çizelge 4.18).

Çizelge 4.18. Bireylerin “Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği” puanının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri ve SAÖ puanına göre kronotiplendirme dağılım yüzdeleri (%)

Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam (n:66)		
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	χ^2/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	χ^2/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	χ^2/p
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p
Toplam Puan:	48,4 ± 9,69 48,5 [29,0-62,0]	53,2 ± 6,14 54,0 [39,0-63,0]	t=-1,712 p=0,097	46,8 ± 9,96 48,0 [21,0-61,0]	55,3 ± 7,64 57,0 [42,0-69,0]	t=-2,714 p=0,011	47,6 ± 9,71 48,0 [21,0-62,0]	54,2 ± 6,88 54,0 [39,0-69,0]	t=-3,190 p=0,002
Tip Dağılımı:	Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)	
Akşamcıl tip	2 (12,4)	1 (5,9)	$\chi^2=0,470$ p=0,791	4 (23,5)	0 (0,0)	$\chi^2=10,224$ p=0,006	6 (18,2)	1 (3,1)	$\chi^2=6,929$ p=0,031
Ara tip	11 (68,8)	13 (76,5)		12 (70,6)	8 (50,0)		23 (69,7)	21 (63,6)	
Sabahçıl tip	3 (18,8)	3 (17,6)		1 (5,9)	8 (50,0)		4 (12,1)	11 (33,3)	
Toplam	16 (100,0)	17 (100,0)		17 (100,0)	16 (100,0)		33 (100,0)	33 (100,0)	

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

*İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Fisher-Exact”, “Süreklilik düzeltmesi” ve “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

4.7. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeyleri

Bireylerin farklı düzeylerdeki (şiddetli, orta ve hafif) fiziksel aktivite durumları Çizelge 4.19’da verilmiştir. Buna göre; BKİ gruplarından bağımsız PKOS’lu ve sağlıklı kadınlarda fiziksel aktivite durumları arasında istatistiksel olarak farklılığın olmadığı ($p>0,05$); ancak fazla kilolu/obez PKOS’lu ve sağlıklı kadınlarda şiddetli düzeyde aktivite yapma yüzdeleri farkının anlamlı olduğu bulunmuştur ($\chi^2=6,920$; $p=0,017$) (Çizelge 4.19).

Bireylerin Uluslararası Fiziksel Aktivite Ölçeği kapsamında MET değerlerinin ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri ve MET değerleri dağılımı (%) Çizelge 4.20’de verilmiştir. Fazla kilolu/obez PKOS’lu ve sağlıklı kadınların toplam MET değerleri sırasıyla $744,1 \pm 725,7$ ve $235,7 \pm 383,0$ olup; PKOS’lu kadınlarda daha yüksektir ($Z=-2,347$; $p=0,019$). Toplam MET değerine göre dağılım yüzdeleri değerlendirildiğinde; BKİ sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS’lu ve sağlıklı kadınlar arasında dağılım yüzdeleri farkının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0,05$); ancak fazla kilolu/obez PKOS’lu ve sağlıklı kadınlar arasında anlamlı olduğu saptanmıştır. Fazla kilolu/obez sağlıklı kadınların büyük çoğunluğu (%81,3) fiziksel olarak aktif değilken ($MET<600$); PKOS’lu kadınların yarısından fazlası (%64,7) aktiftir ($\chi^2=7,889$; $p=0,019$) (Çizelge 4.20).

Çizelge 4.19. Bireylerin farklı düzeylerdeki (şiddetli, orta ve hafif) fiziksel aktivite durumları

Fiziksel Aktivite Durumları	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²		χ^2/p	BKİ ≥ 25 kg/m ²		χ^2/p	Toplam (n:66)		χ^2/p
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)		Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)		Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	
	Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)	
Şiddetli Düzeyde FA									
Yapmadı	13 (81,2)	9 (52,9)	$\chi^2=2,972$	9 (52,9)	15 (93,8)	$\chi^2=6,920$	22 (66,7)	24 (72,7)	$\chi^2=0,072$
Yaptı	3 (18,8)	8 (47,1)	p=0,085	8 (47,1)	1 (6,2)	p=0,017	11 (33,3)	9 (27,3)	p=0,789
Orta Düzeyde FA									
Yapmadı	8 (50,0)	8 (47,1)	$\chi^2=0,029$	12 (70,6)	13 (81,2)	$\chi^2=0,510$	20 (60,6)	21 (63,6)	$\chi^2=0,064$
Yaptı	8 (50,0)	9 (52,9)	p=0,866	5 (29,4)	3 (18,8)	p=0,688	13 (39,4)	12 (36,4)	p=0,800
Hafif Düzeyde FA									
Yapmadı	3 (18,8)	4 (23,5)	$\chi^2=0,113$	8 (47,1)	10 (62,5)	$\chi^2=0,292$	11 (33,3)	14 (42,4)	$\chi^2=0,258$
Yaptı	13 (81,3)	13 (76,5)	p=0,737	9 (52,9)	6 (37,5)	p=0,589	22 (66,7)	19 (57,6)	p=0,612
Toplam	16 (100,0)	17 (100,0)		17 (100,0)	16 (100,0)		33 (100,0)	33 (100,0)	

*İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Fisher-Exact", "Süreklilik düzeltmesi" ve "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

Kısaltmalar: FA: Fiziksel Aktivite

Çizelge 4.20. Bireylerin Uluslararası Fiziksel Aktivite Ölçeği kapsamında toplam MET değerlerinin ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri ve MET değerleri dağılımı (%)

Fiziksel Aktivite Düzeyleri	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²		χ^2/p Z/p	BKİ ≥ 25 kg/m ²		χ^2/p Z/p	Toplam (n:66)		χ^2/p Z/p
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)		Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)		Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]		$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]		$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	
Toplam MET	1022,8 $\pm$ 849,09 819,0 [0,0-3132,0]	1366,4 $\pm$ 1318,44 1017,0 [0,0-4590,0]	Z=-0,487 p=0,627	744,1 $\pm$ 725,68 720,0 [0,0-2118,0]	235,7 $\pm$ 383,03 0,0 [0,0-1346,0]	Z=-2,347 p=0,019	879,2 $\pm$ 788,21 720,0 [0,0-3132,0]	818,2 $\pm$ 1125,72 325,0 [0,0-4590,0]	Z=-1,199 p=0,231
	Sıklık (%)	Sıklık (%)		Sıklık (%)	Sıklık (%)		Sıklık (%)	Sıklık (%)	
MET <600	7 (43,8)	9 (52,9)	$\chi^2=1,221$ p=0,543	6 (35,3)	13 (81,3)	$\chi^2=7,889$ p=0,019	13 (39,4)	22 (66,7)	$\chi^2=4,933$ p=0,085
MET 600-3000	8 (50,0)	8 (47,1)		10 (58,8)	2 (12,5)		18 (54,5)	10 (30,3)	
MET >3000	1 (6,2)	0 (0,0)		1 (5,9)	1 (6,2)		2 (6,1)	1 (3,0)	
Toplam	16 (100,0)	17 (100,0)		17 (100,0)	16 (100,0)		33 (100,0)	33 (100,0)	

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

*İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Fisher-Exact”, “Süreklilik düzeltmesi” ve “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Kısaltmalar: MET: Metabolik Eşdeğer

MET <600: Fiziksel olarak aktif olmayan

MET 600-3000: Fiziksel aktivite düzeyi düşük olan

MET >3000: Fiziksel aktivite düzeyi yeterli olan

4.8. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri ve Vücut Bileşimleri

Bireylerin antropometrik ölçüm değerlerinin ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri Çizelge 4.21’de verilmiştir. Buna göre; sağlıklı ve PKOS’lu kadınların bel çevresi $78,4 \pm 13,7$ ve $80,0 \pm 13,2$ cm, kalça çevresi ve $100,5 \pm 14,4$ ve $98,2 \pm 11,3$ cm bel/boy oranı $0,48 \pm 0,09$ ve $0,49 \pm 0,08$ olup; istatistiksel olarak farklı değildir ($p>0,05$). Sağlıklı ve PKOS’lu kadınların bel/kalça oranı sırasıyla $0,78 \pm 0,05$ ve $0,81 \pm 0,07$ olup; PKOS’lu kadınlarda daha yüksektir ($t=2,305$; $p=0,024$) (Çizelge 4.21).

Bireylerin vücut analiz ölçüm değerlerinin ve bazı antropometrik indekslerinin ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri Çizelge 4.22’de verilmiştir. Buna göre; normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu ve sağlıklı kadınların vücut analiz ölçüm değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte sağlıklı ve PKOS’lu kadınlarda VAI değeri $1,32 \pm 1,11$ ve $1,45 \pm 1,10$ ve LAP değerleri $25,1 \pm 27,9$ ve $27,9 \pm 26,1$ olup; PKOS’lu ve sağlıklı kadınlar arasında indeks değerleri farkının anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Buna karşın normal vücut ağırlıklı PKOS’lu ve sağlıklı kadınlarda VAI değerleri $0,91 \pm 0,35$ ve $0,70 \pm 0,19$ olup; PKOS’lu kadınlarda daha yüksektir ($t=2,145$; $p=0,040$) (Çizelge 4.22).

Bireylerin çevre ölçüm değerlerine göre antropometrik risk dağılımları Çizelge 4.23’de verilmiştir. Buna göre; PKOS’lu ve sağlıklı kadınların %63,6 ve %90,9’unun bel/kalça oranının $0,85$ ’in altında olduğu bulunmuştur ($\chi^2= 6,988$; $p=0,007$) (Çizelge 4.23).

Çizelge 4.21. Bireylerin bazı antropometrik ölçüm değerlerinin ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri

Antropometrik Parametreler	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam (n:66)		
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p
Vücut Ağırlığı (kg)	53,8 ± 4,89 53,6 [46,0-62,1]	55,8 ± 5,75 55,4 [45,0-66,2]	t=-1,114 p=0,274	78,7 ± 11,00 78,7 [64,1-102,4]	80,0 ± 13,78 77,0 [59,6-108,4]	t=-0,289 p=0,774	66,6 ± 15,22 64,1 [46,0-102,4]	67,5 ± 16,00 64,0 [45,0-108,4]	Z=-0,257 p=0,798
Boy Uzunluğu (cm)	161,1 ± 4,19 160,5 [155,0-168,0]	162,9 ± 4,41 163,0 [155,0-172,0]	t=-1,171 p=0,251	163,8 ± 5,58 163,0 [153,0-175,0]	162,1 ± 6,34 162,0 [153,0-176,0]	t=0,818 p=0,420	162,5 ± 5,10 163,0 [153,0-175,0]	162,5 ± 5,36 162,0 [153,0-176,0]	t=0,000 p=1,000
BKİ (kg/m ²)	20,7 ± 2,05 20,3 [18,4-24,5]	21,0 ± 1,76 21,30 [18,7-24,1]	t=-0,458 p=0,650	29,3 ± 3,81 29,1 [25,1-40,0]	30,4 ± 4,59 29,3 [25,3-40,8]	Z=-0,450 p=0,652	25,1 ± 5,31 25,1 [18,4-40,0]	25,6 ± 5,82 24,1 [18,7-40,8]	Z=-0,141 p=0,888
Bel Çevresi (cm)	68,2 ± 6,43 66,5 [60,0-80,0]	67,1 ± 4,71 67,0 [59,0-75,0]	Z=-0,091 p=0,928	91,1 ± 6,26 92,0 [80,0-106,0]	90,4 ± 8,69 86,5 [80,0-104,0]	t=0,259 p=0,797	80,0 ± 13,21 80,0 [60,0-106,0]	78,4 ± 13,69 75,0 [59,0-104,0]	Z=-0,450 p=0,653
Kalça Çevresi (cm)	89,0 ± 4,77 90,0 [79,0-97,0]	89,7 ± 6,13 91,0 [78,0-101,0]	t=-0,398 p=0,693	106,8 ± 8,39 108,0 [90,0-123,0]	111,9 ± 11,53 109,5 [93,0-131,0]	t=-1,463 p=0,153	98,2 ± 11,30 93,0 [79,0-123,0]	100,5 ± 14,41 96,0 [78,0-131,0]	t=-0,732 p=0,467
Bel/Kalça Oranı	0,77 ± 0,07 0,74 [0,66-0,86]	0,75 ± 0,04 0,76 [0,67-0,82]	Z=-0,199 p=0,842	0,85 ± 0,04 0,84 [0,81-0,91]	0,81 ± 0,04 0,81 [0,75-0,90]	t=3,243 p=0,003	0,81 ± 0,07 0,82 [0,66-0,91]	0,78 ± 0,05 0,78 [0,67-0,90]	t=2,305 p=0,024
Bel/Boy Oranı	0,42 ± 0,04 0,41 [0,36-0,50]	0,41 ± 0,03 0,41 [0,37-0,46]	Z=-0,599 p=0,549	0,56 ± 0,04 0,55 [0,49-0,66]	0,56 ± 0,06 0,55 [0,47-0,66]	t=-0,065 p=0,948	0,49 ± 0,08 0,50 [0,36-0,66]	0,48 ± 0,09 0,46 [0,37-0,66]	Z=-0,597 p=0,550

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çizelge 4.22. Bireylerin vücut analiz ölçüm değerlerinin ve bazı antropometrik indekslerinin ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri

Vücut Bileşim Değişkenleri	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam (n:66)		
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p
Vücut Yağ Miktarı (%)	24,4 ± 3,71 24,2 [18,9-33,1]	26,6 ± 4,34 26,9 [17,4-34,1]	t=-1,580 p=0,124	36,1 ± 4,76 34,5 [29,2-48,8]	36,7 ± 3,51 35,9 [32,4-46,2]	t=-0,368 p=0,716	30,4 ± 7,31 31,4 [18,9-48,8]	31,5 ± 6,43 32,4 [17,4-46,2]	t=-0,620 p=0,537
Yağsız Vücut Kütlesi (kg)	38,4 ± 3,25 38,2 [34,2-46,7]	38,8 ± 3,27 38,5 [33,0-47,7]	t=-0,283 p=0,779	47,5 ± 6,13 48,1 [39,8-66,7]	47,7 ± 6,81 46,3 [37,1-62,0]	Z=-0,270 p=0,787	43,1 ± 6,71 42,1 [34,2-66,7]	43,1 ± 6,89 40,7 [33,0-62,0]	Z=-0,019 p=0,985
Viseral Yağlanma Katsayısı	1,59 ± 1,31 1,00 [1,00-6,00]	1,91 ± 1,00 2,00 [1,00-4,00]	Z=-1,541 p=0,123	5,74 ± 2,78 5,00 [2,50-14,00]	6,41 ± 1,80 6,00 [3,50-12,00]	Z=-1,653 p=0,098	3,7 ± 3,02 3,0 [1,0-14,0]	4,1 ± 2,69 3,5 [1,0-12,0]	Z=-0,948 p=0,343
Vücut Kemik Kütlesi (kg)	2,09 ± 0,17 2,10 [1,90-2,50]	2,10 ± 0,18 2,10 [1,80-2,60]	Z=-0,166 p=0,868	2,55 ± 0,32 2,60 [2,10-3,50]	2,45 ± 0,24 2,45 [2,00-2,80]	Z=-0,763 p=0,445	2,3 ± 0,34 2,3 [1,9-3,5]	2,3 ± 0,27 2,2 [1,8-2,8]	Z=-0,510 p=0,610
Total Vücut Su Miktarı (%)	55,2 ± 2,70 55,6 [50,4-59,8]	53,9 ± 3,36 54,1 [48,9-59,8]	t=1,193 p=0,242	45,4 ± 3,90 45,6 [37,5-51,3]	43,6 ± 3,70 43,7 [37,7-49,3]	t=1,368 p=0,181	50,1 ± 5,98 50,6 [37,5-59,8]	48,9 ± 6,29 49,3 [37,7-59,8]	t=0,818 p=0,417
VAI <i>Viseral Adipozite İndeksi</i>	0,91 ± 0,35 0,92 [0,31-1,60]	0,70 ± 0,19 0,66 [0,42-1,16]	t=2,145 p=0,040	1,96 ± 1,31 1,68 [0,44-6,07]	1,97 ± 1,30 1,74 [0,64-5,86]	Z=-0,054 p=0,957	1,45 ± 1,10 1,19 [0,31-6,07]	1,32 ± 1,11 0,86 [0,42-5,86]	Z=-1,103 p=0,270
LAP <i>Lipit Birikim Ürünü İndeksi</i>	8,6 ± 6,17 7,9 [1,5-26,1]	6,4 ± 3,29 6,7 [0,9-14,1]	Z=-0,847 p=0,397	46,1 ± 24,59 41,7 [11,7-109,9]	44,9 ± 28,94 36,9 [15,4-130,4]	Z=-0,504 p=0,614	27,9 ± 26,12 16,7 [1,5-109,9]	25,1 ± 27,93 14,1 [0,9-130,4]	Z=-0,744 p=0,457

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çizelge 4.23. Bireylerin çevre ölçüm değerlerine göre antropometrik risk dağılımları

Antropometrik Risk Değerlendirmeleri	BKİ 18,50-24,99 kg/m²		χ²/p	BKİ ≥25 kg/m²		χ²/p	Toplam (n:66)		χ²/p
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)		Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)		Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	
	Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)	
Bel Çevresi Riski Değerlendirmesi									
<80 cm	13 (81,2)	17 (100,0)	χ²=3,506 p=0,103	-	-	χ²=2,431 p=0,166	13 (39,4)	17 (51,5)	χ²=1,908 p=0,385
80-88 cm	3 (18,8)	-		5 (29,4)	9 (56,2)		8 (24,2)	9 (27,3)	
>88 cm	-	-		12 (70,6)	7 (43,8)		12 (36,4)	7 (21,2)	
Bel/Kalça Oranı Riski Değerlendirmesi									
<0,85	12 (75,0)	17 (100,0)	χ²=4,836 p=0,044	9 (52,9)	13 (81,2)	χ²=2,972 p=0,141	21 (63,6)	30 (90,9)	χ²=6,988 p=0,007
>0,85	4 (25,0)	-		8 (47,1)	3 (18,8)		12 (36,4)	3 (9,1)	
Bel/Boy Oranı Riski Değerlendirmesi									
<0,5	14 (87,5)	17 (100,0)	χ²=2,262 p=0,227	1 (5,9)	2 (12,5)	χ²=1,532 p=0,723	15 (45,5)	19 (57,6)	χ²=2,471 p=0,291
0,5-0,6	2 (12,5)	-		13 (76,5)	9 (56,3)		15 (45,5)	9 (27,3)	
>0,6	-	-		3 (17,6)	5 (31,2)		3 (9,0)	5 (15,2)	
Toplam	16 (100,0)	17 (100,0)		17 (100,0)	16 (100,0)		33 (100,0)	33 (100,0)	

*İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Fisher-Exact", "Süreklilik düzeltmesi" ve "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

4.9. Bireylerin Biyokimyasal Parametreleri

Bireylerin “Glukoz Metabolizması” ile ilişkin biyokimyasal bulgularının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan), alt-üst değerleri Çizelge 4.24’de verilmiştir. Buna göre PKOS’lu ve sağlıklı kadınların açlık kan glukoz düzeyleri $94,1 \pm 6,1$ mg/dL ve $87,8 \pm 10,0$ mg/dL ($t=3,046$; $p=0,004$), insülin düzeyleri $12,6 \pm 4,6$ μ IU/mL ve $10,2 \pm 7,1$ μ IU/mL ($Z=-2,578$; $p=0,010$), HOMA-IR değerleri $2,93 \pm 1,11$ ve $2,26 \pm 1,77$ ($Z=-3,059$; $p=0,002$) ve QUICKI değerleri $0,33 \pm 0,02$ ve $0,35 \pm 0,04$ ($Z=-3,106$; $p=0,002$) olup; gruplar arasında istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,05$) (Çizelge 4.24).

Bireylerin “Lipit Metabolizması” ile ilişkin biyokimyasal bulgu ve lipoprotein oranlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri Çizelge 4.25’de verilmiştir. Buna göre; BKİ gruplarından bağımsız olarak PKOS’lu ve sağlıklı kadınlarda lipit metabolizması ile ilişkin biyokimyasal bulgu ve lipoprotein oranları arasındaki farkın anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.25).

Bireylerin “Üreme Sistemi” ile ilişkin biyokimyasal bulgular ve oranların ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri Çizelge 4.26’da verilmiştir. Buna göre; BKİ gruplarından bağımsız olarak ve fazla kilolu/obez PKOS’lu ve sağlıklı kadınların serum total (ng/mL), serbest (ng/dL) ve biyoerişilebilir testosteron düzeyleri (ng/mL) ve SHBG (nmol/L), serum 17-OH-progesteron (ng/mL), prolaktin (ng/mL) ve FSH (mIU/mL) düzeyleri, östrodiol/testosteron ve LH/FSH oranları ve serbest androjen indeksi değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 4.26).

Bireylerin diğer biyokimyasal bulgularının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt ve üst değerleri Çizelge 4.27’de verilmiştir. Buna göre; PKOS’lu ve sağlıklı kadınlar serum kortizol düzeyleri normal vücut ağırlıklı grupta sırasıyla $17,8 \pm 8,6$ ve $11,3 \pm 3,4$ ug/dL ($Z=-2,702$; $p=0,007$), fazla kilolu/obez grupta $14,1 \pm 3,4$ ve $10,6 \pm 3,0$ ug/dL ($t=3,174$; $p=0,003$) olup; PKOS’lu kadınlarda daha yüksektir ($p<0,05$). Ayrıca PKOS’lu ve sağlıklı kadınlar arasında serum TSH (mIU/mL) ve T_4 (ng/dL) düzeyleri (ug/dL) arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$); buna karşın serum T_3 düzeyleri (pg /mL) arasındaki farkın anlamlı olduğu ($p<0,05$) saptanmıştır (Çizelge 4.27).

Çizelge 4.24. Bireylerin “Glukoz Metabolizması” ile ilişkin biyokimyasal bulgularının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri

	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam (n:66)			p ¹	p ²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p t/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p t/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p t/p		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]		$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]		$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]			
Serum Glukoz (mg/dL)	93,7 ± 6,45 94,5 [79,0-102,0]	82,2 ± 7,28 81,0 [70,0-96,0]	Z=-3,770 p<0,001	94,4 ± 5,88 96,0 [86,0-106,0]	93,9 ± 9,07 92,5 [78,0-115,0]	t=0,203 p=0,841	94,1 ± 6,08 95,0 [79,0-106,0]	87,8 ± 10,02 89,0 [70,0-115,0]	t=3,046 p=0,004	Z=-0,090 p=0,928	t=-4,098 p<0,001
Serum İnsülin (µIU/mL)	11,6 ± 4,71 10,5 [4,2-18,2]	8,7 ± 3,30 8,6 [4,1-15,7]	t=2,056 p=0,048	13,6 ± 4,43 13,6 [3,4-23,2]	11,8 ± 9,57 8,9 [2,2-29,2]	Z=-1,477 p=0,140	12,6 ± 4,61 13,3 [3,4-23,2]	10,2 ± 7,13 8,6 [2,2-29,2]	Z=-2,578 p=0,010	Z=-0,829 p=0,407	Z=-0,108 p=0,914
HOMA-IR <i>İnsülin Direnci</i>	2,71 ± 1,18 2,43 [0,87-4,42]	1,74 ± 0,61 1,77 [0,85-2,72]	t=2,975 p=0,006	3,15 ± 1,04 3,09 [0,84-5,67]	2,81 ± 2,37 1,98 [0,46-6,66]	Z=-1,513 p=0,130	2,93 ± 1,11 3,07 [0,84-5,67]	2,26 ± 1,77 1,77 [0,46-6,66]	Z=-3,059 p=0,002	Z=-0,792 p=0,428	Z=-0,360 p=0,719
QUICKI <i>İnsülin Duyarlılığı</i>	0,34 ± 0,02 0,34 [0,31-0,39]	0,36 ± 0,02 0,35 [0,33-0,39]	Z=-2,439 p=0,015	0,33 ± 0,02 0,32 [0,30-0,39]	0,35 ± 0,05 0,35 [0,29-0,44]	Z=-1,482 p=0,138	0,33 ± 0,02 0,32 [0,30-0,39]	0,35 ± 0,04 0,35 [0,29-0,44]	Z=-3,106 p=0,002	Z=-1,213 p=0,225	Z=-0,363 p=0,717

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

^{#p¹}: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

^{#p²}: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

Çizelge 4.25. Bireylerin “Lipit Metabolizması” ile ilişkin biyokimyasal bulguları ve lipoprotein oranlarının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri

	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam (n:66)			p ¹	p ²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p		
Total K (mg/dL)	177,6 ± 39,43 163,5 [136,0-287,0]	183,1 ± 31,87 188,0 [125,0-243,0]	Z=-0,973 p=0,331	194,3 ± 35,74 197,0 [131,0-245,0]	191,8 ± 18,37 190,5 [167,0-227,0]	t=0,255 p=0,801	186,2 ± 37,94 182,0 [131,0-287,0]	187,3 ± 26,20 188,0 [125,0-243,0]	t=-0,140 p=0,889	Z=-1,513 p=0,130	t=-0,945 p=0,352
HDL K (mg/dL)	64,1 ± 13,63 63,5 [41,0-89,0]	69,0 ± 12,25 70,0 [51,0-90,0]	t=-1,082 p=0,288	55,5 ± 14,32 51,0 [36,0-81,0]	51,8 ± 9,69 50,5 [36,0-70,0]	t=0,868 p=0,392	59,7 ± 14,45 57,0 [36,0-89,0]	60,7 ± 13,97 56,0 [36,0-90,0]	t=-0,277 p=0,783	t=1,764 p=0,088	t=4,451 p<0,001
LDL K (mg/dL)	98,1 ± 30,38 94,9 [62,0-177,0]	101,0 ± 24,31 103,0 [50,4-144,6]	t=-0,310 p=0,759	113,7 ± 31,71 110,0 [66,6-178,4]	116,1 ± 19,72 110,2 [84,0-152,2]	t=-0,266 p=0,792	106,1 ± 31,59 101,2 [62,0-178,4]	108,4 ± 23,16 109,2 [50,4-152,2]	t=-0,330 p=0,743	t=-1,441 p=0,160	t=-1,952 p=0,060
Trigliserit (mg/dL)	76,9 ± 29,85 72,0 [34,0-143,0]	65,4 ± 13,35 63,0 [47,0-90,0]	t=1,446 p=0,158	122,0 ± 57,75 102,0 [39,0-263,0]	119,0 ± 58,78 100,0 [57,0-275,0]	Z=-0,324 p=0,746	100,1 ± 51,09 87,0 [34,0-263,0]	91,4 ± 49,50 74,0 [47,0-275,0]	Z=-0,975 p=0,330	t=-2,792 p=0,009	Z=-3,496 p<0,001
Total K/ HDL-K	2,82 ± 0,52 2,82 [1,96-3,85]	2,68 ± 0,43 2,64 [2,02-3,57]	t=0,821 p=0,418	3,68 ± 1,05 3,77 [2,43-5,95]	3,82 ± 0,79 3,89 [2,67-5,46]	t=-0,435 p=0,666	3,26 ± 0,93 3,02 [1,96-5,95]	3,24 ± 0,85 2,96 [2,02-5,46]	Z=-0,077 p=0,939	t=-2,950 p=0,006	t=-5,160 p<0,001
LDL/ HDL-K	1,57 ± 0,48 1,55 [0,87-2,44]	1,49 ± 0,39 1,45 [0,81-2,33]	t=0,547 p=0,588	2,18 ± 0,84 2,20 [1,07-4,04]	2,32 ± 0,63 2,20 [1,49-3,90]	t=-0,535 p=0,597	1,89 ± 0,75 1,68 [0,87-4,04]	1,89 ± 0,66 1,72 [0,81-3,90]	Z=-0,301 p=0,763	t=-2,527 p=0,017	t=-4,600 p<0,001
TAG/ HDL-K	1,24 ± 0,51 1,21 [0,45-2,27]	0,98 ± 0,27 0,91 [0,56-1,64]	t=1,872 p=0,071	2,42 ± 1,61 2,05 [0,55-7,31]	2,50 ± 1,68 2,21 [0,89-7,64]	Z=-0,252 p=0,801	1,85 ± 1,33 1,64 [0,45-7,31]	1,72 ± 1,40 1,22 [0,56-7,64]	Z=-0,866 p=0,387	Z=-2,846 p=0,004	Z=-3,964 p<0,001

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

#p¹: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

#p²: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

Kısaltmalar: K: Kolesterol, HDL K: HDL Kolesterol, LDL K: LDL Kolesterol, TAG: Trigliserit, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Çizelge 4.26. Bireylerin “Üreme Sistemi” ile ilişkin biyokimyasal bulgularının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri

	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam (n:66)			p ¹	p ²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p		
Total T (ng/mL)	0,38 ± 0,14 0,37 [0,08-0,69]	0,33 ± 0,13 0,31 [0,07-0,57]	t=1,095 p=0,282	0,42 ± 0,19 0,40 [0,14-0,71]	0,23 ± 0,09 0,25 [0,04-0,37]	t=3,660 p=0,001	0,40 ± 0,17 0,37 [0,08-0,71]	0,28 ± 0,12 0,27 [0,04-0,57]	t=3,370 p=0,001	t=-0,681 p=0,501	t=2,608 p=0,014
Serbest T (ng/dL)	0,60 ± 0,27 0,57 [0,12-1-31]	0,45 ± 0,20 0,44 [0,12-0,90]	t=1,894 p=0,068	0,72 ± 0,36 0,68 [0,14-1-27]	0,34 ± 0,16 0,36 [0,07-0,62]	Z=-3,098 p=0,002	0,66 ± 0,32 0,64 [0,12-1-31]	0,40 ± 0,19 0,41 [0,07-0,90]	Z=-3,552 p<0,001	Z=-0,829 p=0,407	Z=-1,450 p=0,160
Biyo T (ng/mL)	0,15 ± 0,06 0,15 [0,03-0,30]	0,12 ± 0,05 0,11 [0,03-0,23]	t=1,712 p=0,097	0,18 ± 0,09 0,17 [0,04-0,33]	0,08 ± 0,38 0,09 [0,02-0,15]	t=3,971 p<0,001	0,16 ± 0,08 0,15 [0,03-0,33]	0,10 ± 0,05 0,10 [0,02-0,23]	t=4,104 p<0,001	t=-1,142 p=0,262	t=2,105 p=0,043
SHBG (nmol/L)	41,1 ± 12,08 39,2 [30,3-70,6]	50,8 ± 19,9 44,61 [30,3-97,9]	Z=-1,495 p=0,135	37,0 ± 11,53 34,1 [27,1-74,8]	46,2 ± 20,95 41,5 [30,3-116,1]	Z=-1,964 p=0,049	39,0 ± 11,79 35,2 [27,1-74,8]	48,6 ± 20,24 43,8 [30,3-116,1]	Z=-2,430 p=0,015	Z=-1,441 p=0,150	Z=-0,756 p=0,449
FAI	3,48 ± 1,71 3,025 [0,68-7,63]	2,46 ± 1,23 2,46 [0,80-5,60]	t=1,985 p=0,056	4,33 ± 2,27 4,07 [0,65-7,86]	1,89 ± 0,97 1,89 [0,42-3,78]	t=3,966 p<0,001	3,92 ± 2,03 3,81 [0,65-7,86]	2,18 ± 1,13 2,08 [0,42-5,60]	t=4,286 p<0,001	t=-1,210 p=0,235	t=1,462 p=0,154
Östrodiol (pg/mL)	32,4 ± 18,29 31,1 [5,0-71,1]	52,2 ± 31,03 42,4 [12,0-121,6]	Z=-1,981 p=0,049	39,5 ± 23,02 36,3 [8,5-111,7]	50,0 ± 72,72 30,0 [5,0-317,5]	Z=-0,684 p=0,494	36,1 ± 20,84 34,4 [5,0-111,7]	51,2 ± 54,42 37,7 [5,0-317,5]	Z=-0,911 p=0,363	Z=-1,045 p=0,296	Z=-1,693 p=0,090
Östrodiol/ Testosteron	87,1 ± 39,55 92,1 [16,0-155,0]	194,6 ± 154,00 151,2 [53,0-549,0]	Z=-2,269 p=0,023	112,4 ± 93,31 74,5 [29,0-430,0]	304,7 ± 537,57 140,5 [24,0-2268,0]	Z=-2,125 p=0,034	100,1 ± 72,47 85,1 [16,0-430,0]	248,0 ± 387,86 148,0 [24,0-2268,0]	Z=-3,136 p=0,002	Z=-0,144 p=0,885	Z=-0,180 p=0,857

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

#p¹: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

#p²: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

Kısaltmalar: T: Total Testosteron, SHBG: Serum Cinsiyet Hormonu Bağlayıcı Globülin, FAI: Serbest Androjen İndeksi

Çizelge 4.26. (devam) Bireylerin “Üreme Sistemi” ile ilişkin biyokimyasal bulgularının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri

	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam (n:66)			p ¹	p ²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p		
Progesteron (ng/mL)	0,30 ± 0,10 0,31 [0,17-0,51]	0,26 ± 0,09 0,28 [0,09-0,44]	t=1,191 p=0,243	0,22 ± 0,13 0,19 [0,05-0,53]	0,22 ± 0,22 0,16 [0,05-0,96]	Z=-0,615 p=0,538	0,26 ± 0,12 0,27 [0,05-0,53]	0,24 ± 0,17 0,21 [0,05-0,96]	Z=-1,053 p=0,292	t=2,047 p=0,049	Z=-1,947 p=0,052
17-OH Progesteron (ng/mL)	0,41 ± 0,15 0,36 [0,24-0,77]	0,43 ± 0,17 0,43 [0,15-0,84]	Z=-0,541 p=0,589	0,49 ± 0,27 0,39 [0,16-0,93]	0,23 ± 0,13 0,21 [0,07-0,53]	Z=-3,064 p=0,002	0,45 ± 0,22 0,37 [0,16-0,93]	0,33 ± 0,18 0,33 [0,07 ± 0,84]	Z=-2,085 p=0,037	Z=-0,559 p=0,576	t=3,722 p=0,001
Prolaktin (ng/mL)	21,7 ± 8,88 21,3 [6,7-46,7]	21,1 ± 9,55 18,00 [9,6-46,1]	Z=-0,919 p=0,358	22,0 ± 10,84 19,5 [7,28-52,33]	14,9 ± 5,68 14,0 [8,5-26,7]	Z=-2,233 p=0,026	21,9 ± 9,79 20,9 [6,8-52,3]	18,1 ± 8,41 16,6 [8,5-46,1]	Z=-2,103 p=0,035	Z=-0,144 p=0,885	Z=-2,449 p=0,014
LH (mIU/mL)	8,57 ± 5,38 7,85 [0,10-25,39]	7,43 ± 2,66 7,63 [2,71-11,84]	Z=-0,576 p=0,564	7,86 ± 4,19 7,16 [2,97-18,04]	7,92 ± 10,20 4,58 [2,75-44,91]	Z=-1,405 p=0,160	8,21 ± 4,74 7,56 [0,10-25,39]	7,67 ± 7,24 6,94 [2,71-44,91]	Z=-1,238 p=0,216	Z=-0,756 p=0,449	Z=-1,603 p=0,109
FSH (mIU/mL)	5,69 ± 1,91 5,72 [1,09-8,91]	7,29 ± 2,09 7,16 [4,56-13,36]	Z=-1,927 p=0,054	5,18 ± 1,13 5,20 [2,61-7,02]	9,78 ± 10,65 6,81 [3,54-46,22]	Z=-2,198 p=0,028	5,43 ± 1,55 5,40 [1,09-8,91]	8,50 ± 7,54 7,03 [3,54-46,22]	Z=-3,187 p=0,001	t=0,940 p=0,355	Z=-0,576 p=0,564
LH/FSH	1,62 ± 1,39 1,29 [0,09-6,30]	1,08 ± 0,49 0,98 [0,46-2,12]	Z=-1,694 p=0,090	1,57 ± 0,91 1,32 [0,57-3,97]	0,82 ± 0,35 0,84 [0,36-1,65]	Z=-2,991 p=0,003	1,59 ± 1,15 1,31 [0,09-6,30]	0,95 ± 0,44 0,88 [0,36-2,12]	Z=-3,194 p=0,001	Z=-0,072 p=0,943	t=1,719 p=0,096

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

#p¹: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

#p²: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

Kısaltmalar: LH: Lüteinleştirici Hormon, FSH: Folikül Stimule Edici Hormon

Çizelge 4.27. Bireylerin diğer biyokimyasal bulgularının ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri

	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam			p ¹	p ²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p		
Kortizol (ug/dL)	17,8 ± 8,65 17,3 [7,5-39,0]	11,3 ± 3,43 11,5 [6,1-17,2]	Z=-2,702 p=0,007	14,1 ± 3,40 14,3 [9,37-19,81]	10,6 ± 2,95 9,6 [6,9-17,9]	t=3,174 p=0,003	15,9 ± 6,67 14,3 [7,5-39,0]	10,9 ± 3,18 10,1 [6,1-17,9]	Z=-3,867 p<0,001	Z=-1,009 p=0,313	t=0,642 p=0,526
TSH (mIU/mL)	2,12 ± 0,79 2,00 [0,98-3,52]	2,09 ± 0,87 1,73 [0,68-3,67]	t=0,099 p=0,922	2,42 ± 1,78 2,38 [0,18-6,62]	2,06 ± 0,80 2,24 [0,56-3,89]	Z=-0,433 p=0,665	2,27 ± 1,38 2,06 [0,18-6,62]	2,07 ± 0,83 2,08 [0,56-3,89]	Z=-0,321 p=0,748	Z=-0,090 p=0,928	t=0,117 p=0,907
T3 (pg/mL)	3,42 ± 0,40 3,38 [2,63-4,40]	2,93 ± 0,39 2,96 [1,93-3,57]	t=3,511 p=0,001	3,11 ± 0,32 3,11 [2,36-3,52]	2,88 ± 0,36 2,78 [2,38-3,83]	Z=-2,090 p=0,037	3,26 ± 0,39 3,21 [2,36-4,40]	2,90 ± 0,37 2,88 [1,93-3,83]	t=3,761 p<0,001	Z=-2,396 p=0,015	t=0,410 p=0,685
T4 (ng/dL)	1,32 ± 0,16 1,30 [1,06-1,63]	1,25 ± 0,17 1,29 [0,92-1,60]	t=1,242 p=0,224	1,17 ± 0,13 1,17 [0,98-1,42]	1,17 ± 0,15 1,15 [0,99-1,40]	t=0,025 p=0,980	1,24 ± 0,16 1,20 [0,98-1,63]	1,21 ± 0,16 1,19 [0,92-1,60]	t=0,825 p=0,413	t=2,957 p=0,006	t=1,417 p=0,166

*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

#p¹: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

#p²: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

Kısaltmalar: TSH: Troid Stimule Edici Hormon, T3: Triiyodotironin, T4: Tiroksin

4.10. Bireylerin Tükürük Melatonin Düzeyleri

Bireylerin tükürük melatonin düzeylerinin ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt ve üst değerleri Çizelge 4.28’de verilmiştir. Buna göre; PKOS’lu ve sağlıklı kadınlarda dört farklı zaman noktasına ait ve uyku ve uyanma zaman noktasına ait tükürük melatonin düzeyleri (pg/mL) arasındaki farkların istatistiksel anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Buna göre PKOS’lu ve sağlıklı kadınlarda birinci zaman noktasına ait tükürük melatonin düzeyleri sırasıyla $1,39 \pm 1,23$ pg/mL ve $1,66 \pm 1,63$ pg/mL ($Z=-0,282$; $p=0,778$), ikinci zaman noktasında tükürük melatonin düzeyleri $1,09 \pm 1,38$ pg/mL ve $1,55 \pm 1,74$ pg/mL ($Z=-0,930$; $p=0,352$), üçüncü zaman noktasında tükürük melatonin düzeyleri $2,85 \pm 2,05$ pg/mL ve $2,81 \pm 1,54$ pg/mL ($t=0,082$; $p=0,935$), dördüncü zaman noktasında tükürük melatonin düzeyleri $3,29 \pm 2,09$ pg/mL ve $3,44 \pm 1,67$ pg/mL ($t=-0,330$; $p=0,743$), uyanma zamanında tükürük melatonin düzeyleri $1,24 \pm 1,07$ pg/mL ve $1,61 \pm 1,43$ pg/mL ($Z=-0,821$; $p=0,412$) ve uyku zamanında tükürük melatonin düzeyleri $3,07 \pm 1,80$ pg/mL ve $3,13 \pm 1,40$ pg/mL ($t=-0,148$; $p=0,883$) olup; istatistiksel olarak farklı değildir ($p>0,05$) (Çizelge 4.28).

Normal vücut ağırlıklı ve ayrıca fazla kilolu/obez PKOS’lu ve sağlıklı kadınlarda dört zaman noktasına ait tükürük melatonin düzeyleri (pg/mL) Şekil 4.1 ve 4.2’de gösterilmiştir. Buna ek olarak BKİ sınıflandırmasından bağımsız PKOS’lu ve sağlıklı kadınlarda dört zaman noktasına ait tükürük melatonin düzeyleri (pg/mL) Şekil 4.3’de gösterilmiştir. Melatoninin obezite ile ilişkisini görmek amacıyla PKOS’lu ve ayrıca sağlıklı normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez kadınlarda dört zaman noktasına ait tükürük melatonin düzeyleri (pg/mL) de Şekil 4.4 ve 4.5’de gösterilmiştir. Şekillerin çiziminde dört farklı zaman noktasına ait melatonin düzeylerinin ortalama değerlerinden yararlanılmıştır (Şekil 4.1-4.5).

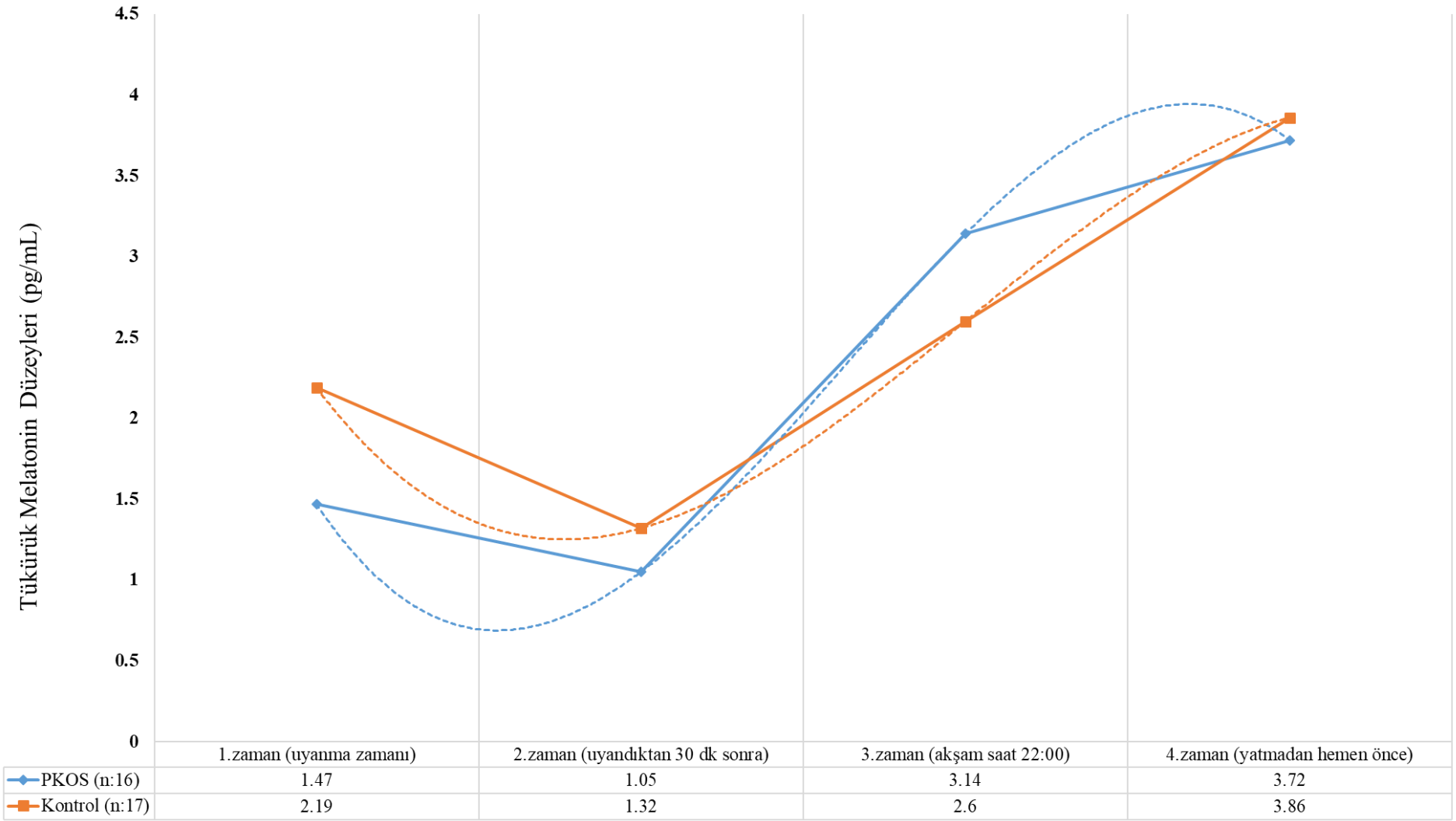
Çizelge 4.28. Bireylerin tükürük melatonin düzeylerinin ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve alt-üst değerleri

	BKİ 18,50-24,99 kg/m ²			BKİ ≥25 kg/m ²			Toplam (n:66)			p ¹	p ²
	Hasta (n:16)	Sağlıklı (n:17)	Z/p	Hasta (n:17)	Sağlıklı (n:16)	Z/p	Hasta (n:33)	Sağlıklı (n:33)	Z/p		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	$\bar{X} \pm SS$ Medyan [alt-üst]	t/p		
Zaman Noktası: 1 (pg/mL)	1,47 ± 1,29 1,11 [0,03-5,12]	2,19 ± 1,75 2,08 [0,02-5,09]	Z=-0,973 p=0,331	1,32 ± 1,20 1,26 [0,02-2,97]	1,10 ± 1,33 0,46 [0,02-4,64]	Z=-0,450 p=0,652	1,39 ± 1,23 1,11 [0,02-5,12]	1,66 ± 1,63 1,11 [0,02-5,09]	Z=-0,282 p=0,778	Z=-0,288 p=0,773	Z=-1,729 p=0,084
Zaman Noktası: 2 (pg/mL)	1,05 ± 0,92 0,70 [0,06-3,25]	1,32 ± 1,48 0,63 [0,05-3,93]	Z=-0,306 p=0,759	1,12 ± 1,73 0,27 [0,00-6,38]	1,79 ± 2,00 0,67 [0,02-6,27]	Z=-1,532 p=0,126	1,09 ± 1,38 0,64 [0,00-6,38]	1,55 ± 1,74 0,63 [0,02-6,27]	Z=-0,930 p=0,352	Z=-1,333 p=0,182	Z=-0,648 p=0,517
Zaman Noktası: 3 (pg/mL)	3,14 ± 2,10 3,28 [0,06-7,41]	2,60 ± 1,20 2,79 [0,56-4,67]	t=0,924 p=0,363	2,58 ± 2,01 1,75 [0,02-6,55]	3,05 ± 1,84 2,95 [0,07-6,61]	t=-0,699 p=0,490	2,85 ± 2,05 2,91 [0,02-7,41]	2,81 ± 1,54 2,79 [0,07-6,61]	t=0,082 p=0,935	t=0,789 p=0,436	t=-0,840 p=0,408
Zaman Noktası: 4 (pg/mL)	3,72 ± 2,02 4,39 [0,27-6,17]	3,86 ± 1,59 3,67 [1,15-7,97]	Z=-0,576 p=0,564	2,88 ± 2,14 2,26 [0,02-7,36]	2,99 ± 1,68 2,77 [0,40-7,10]	t=-0,163 p=0,871	3,29 ± 2,09 3,50 [0,02-7,36]	3,44 ± 1,67 3,34 [0,40-7,97]	t=-0,330 p=0,743	Z=-1,261 p=0,270	Z=-1,657 p=0,098
Uyanma Zamanı (pg/mL)	1,26 ± 0,87 0,92 [0,05-3,45]	1,75 ± 1,53 1,25 [0,05-4,51]	Z=-0,438 p=0,640	1,22 ± 1,26 0,92 [0,02-4,38]	1,45 ± 1,35 1,22 [0,07-4,49]	Z=-0,792 p=0,428	1,24 ± 1,07 0,92 [0,02-4,38]	1,61 ± 1,43 1,25 [0,05-4,51]	Z=-0,821 p=0,412	Z=-0,612 p=0,540	Z=-0,432 p=0,666
Uyku Zamanı (pg/mL)	3,43 ± 1,68 3,66 [0,16-6,79]	3,23 ± 1,22 3,28 [1,03-5,27]	t=0,394 p=0,696	2,73 ± 1,88 2,00 [0,83-6,75]	3,02 ± 1,60 2,39 [0,24-6,17]	Z=-1,045 p=0,296	3,07 ± 1,80 2,56 [0,16-6,79]	3,13 ± 1,40 3,15 [0,24-6,17]	t=-0,148 p=0,883	Z=-1,405 p=0,160	t=0,422 p=0,676

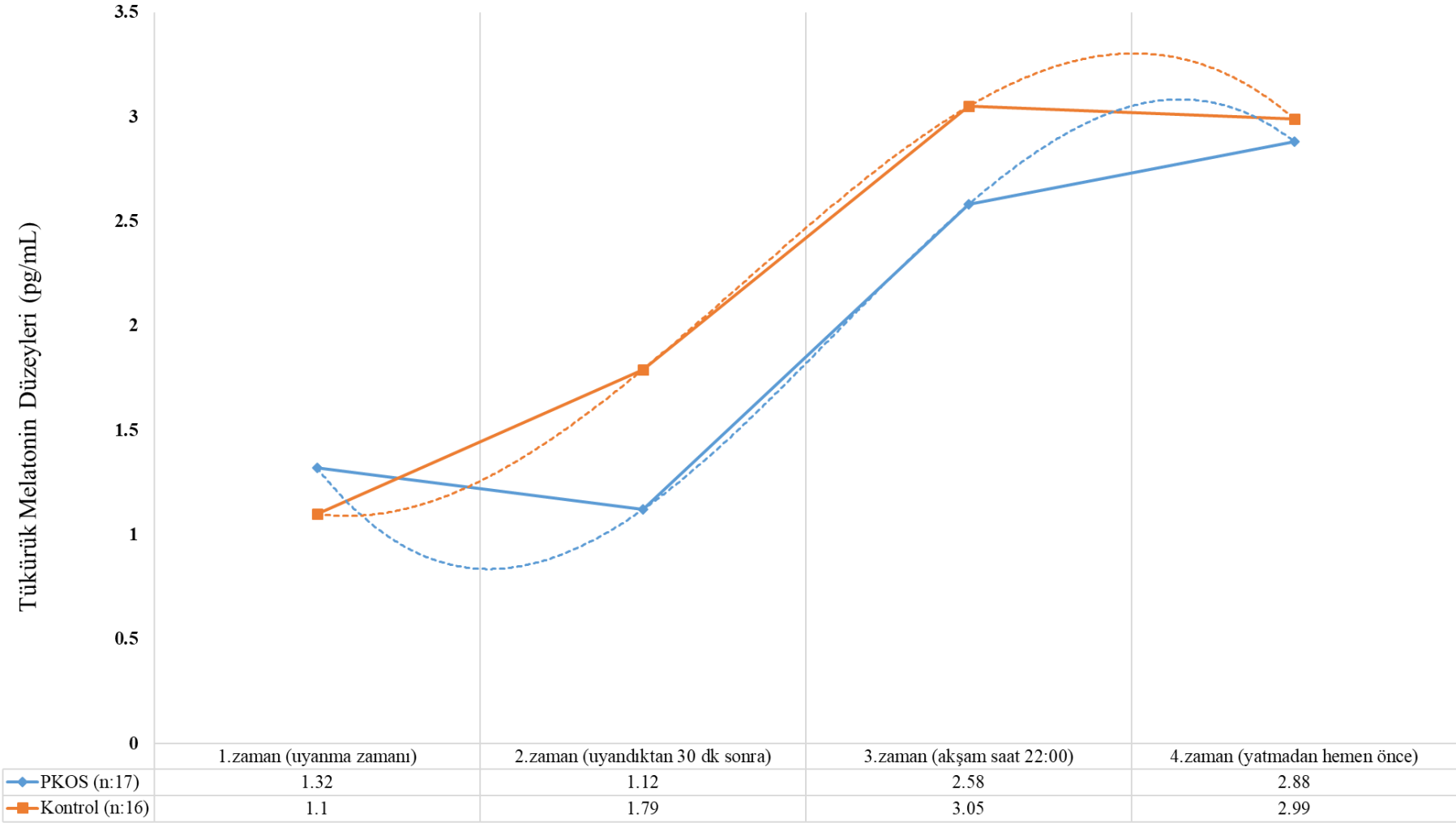
*Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

^{p1}: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması

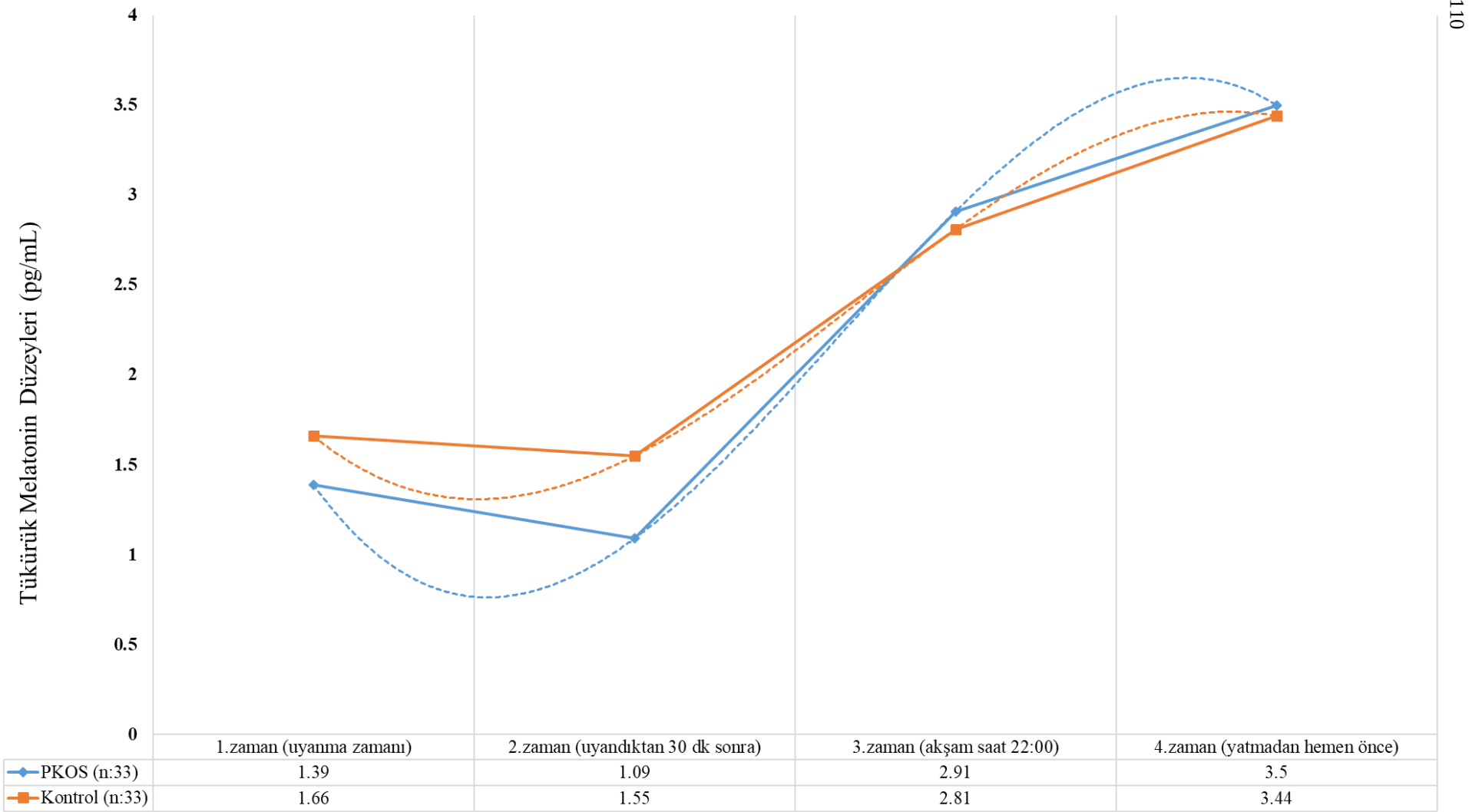
^{p2}: Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar arasındaki değerlerin karşılaştırılması



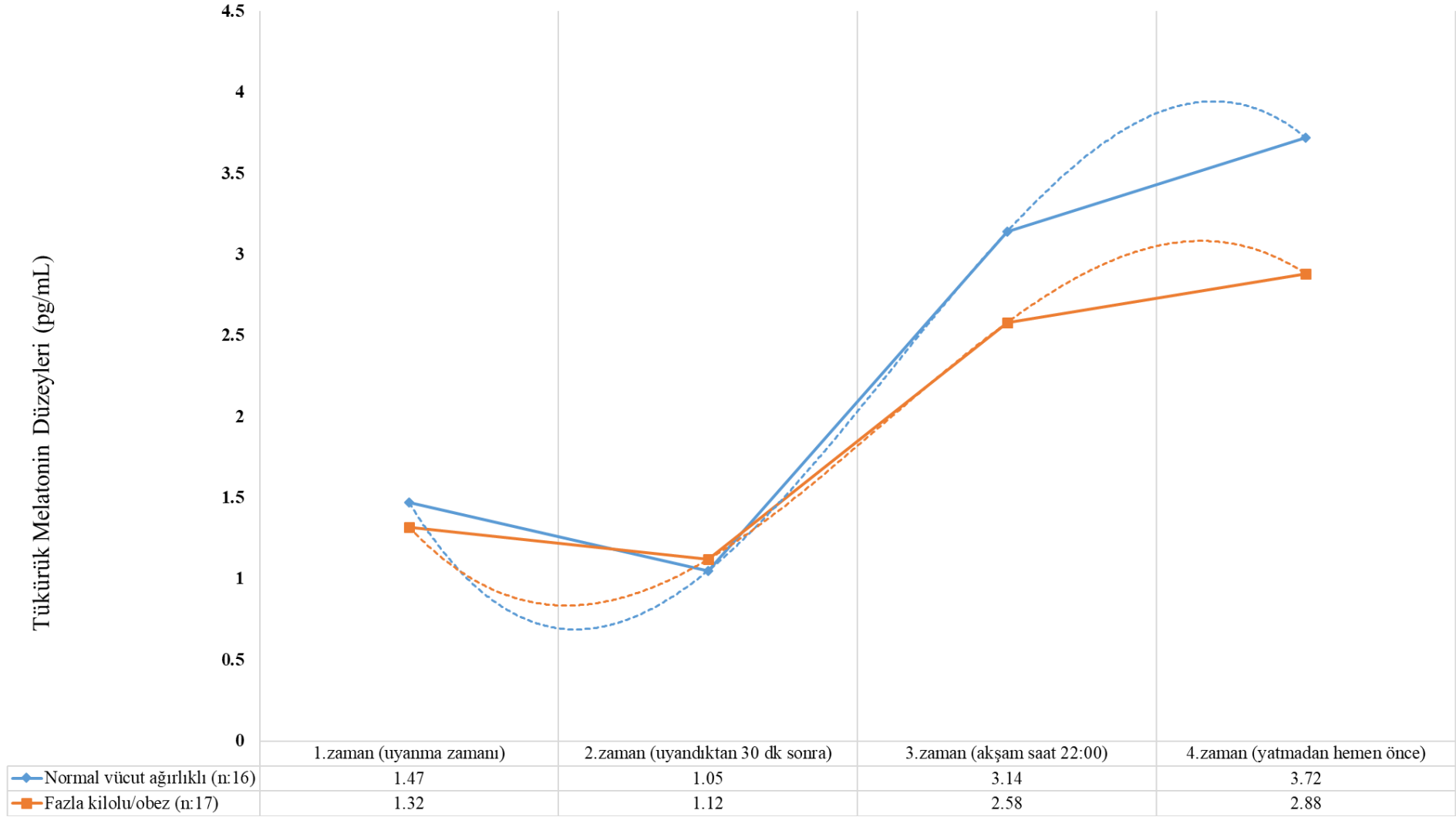
Şekil 4.1. Normal vücut ağırlıklı PKOS’lu ve sağlıklı kadınlarda dört zaman noktasına ait tükürük melatonin düzeyleri (pg/mL)



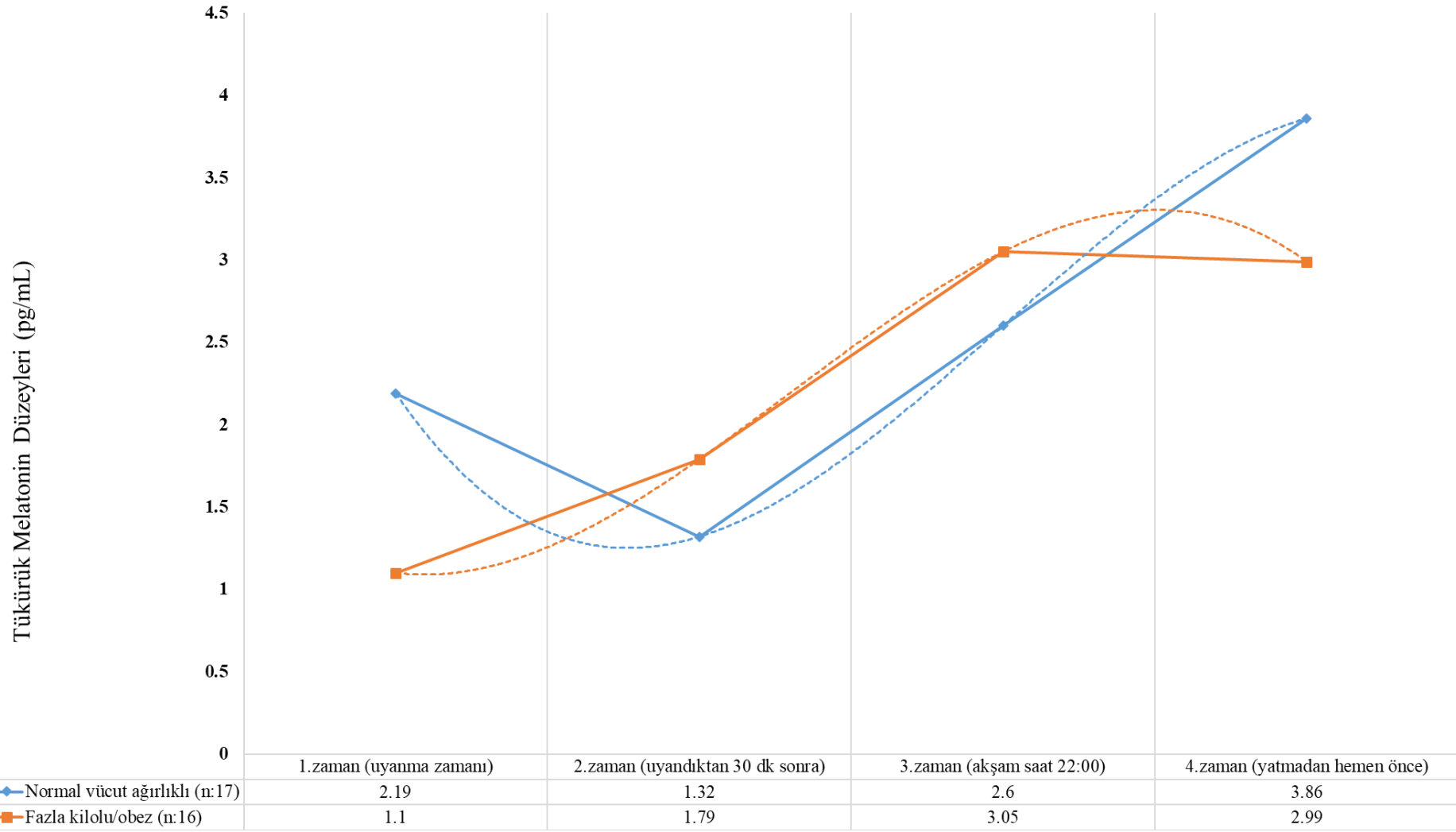
Şekil 4.2. Fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda dört zaman noktasına ait tükürük melatonin düzeyleri (pg/mL)



Şekil 4.3. Beden Kütle İndeksinden bağımsız PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda dört zaman noktasına ait tükürük melatonin düzeyleri (pg/mL)



Şekil 4.4. Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınlarda dört zaman noktasına ait tükürük melatonin düzeyleri (pg/mL)



Şekil 4.5. Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlarda dört zaman noktasına ait tükürük melatonin düzeyleri (pg/mL)

4.11. Değişkenlerin Korelasyon Analizleri

Polikistik Over Sendromlu kadınlarda antropometrik ölçümler ve metabolik biyogöstergeler ve diğer değişkenlerin korelasyon analizleri Çizelge 4.29-30'da verilmiştir. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda BKİ (kg/m^2) ile serum HDL kolesterol (mg/dL) ve T_3 düzeyleri (pg/mL) arasında negatif ve serum trigliserit düzeyleri (mg/dL) ve Duygusal Yeme, Kontrolsüz Yeme ve Aşırı Besin İsteği puanları arasında pozitif anlamlı korelasyon olduğu bulunmuştur (Çizelge 4.29-30).

Polikistik Over Sendromlu kadınlarda metabolik biyogöstergeler ile diğer değişkenlerin arasındaki korelasyon analizleri Çizelge 4.31-33'de verilmiştir. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda açlık kan glukoz düzeyleri (mg/dL) ile Kendine Yönelik Olumsuz Duygulanım arasında pozitif ($p<0,05$); serum LDL kolesterol düzeyleri (mg/dL) ile Kontrolsüz Yeme ve Bilişsel Kısıtlama puanları arasında pozitif ($p<0,05$) ve uyku ve uyanma zamanı melatonin düzeyi (pg/mL) arasında negatif ($p<0,05$) ve ayrıca serum T_3 düzeyleri (pg/mL) ile ABİÖ toplam puanı arasında negatif ve serum T_3/T_4 oranı ile Bilişsel Kısıtlama puanı arasında negatif anlamlı korelasyonun olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 4.31-33).

Polikistik Over Sendromlu kadınlarda hiperandrojenizm ile metabolik biyogöstergeler ve diğer değişkenler arasındaki korelasyon analizleri Çizelge 4.34-35'de verilmiştir. Buna göre; PKOS'lu kadınlarda serbest androjen indeksi (FAI) ile açlık kan glukoz (mg/dL) ve serum insülin düzeyleri ($\mu\text{IU/mL}$) ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif; serum LH düzeyleri (mIU/mL) ve LH/FSH oranı ve Kontrolsüz Yeme ve Aşırı Besin İsteği puanları arasında ve ayrıca serum SHBG düzeyleri (nmol/L) ile BDÖ Bedensel Kaygılar alt boyut puanı arasında negatif anlamlı korelasyonun olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.34-35).

Polikistik Over Sendromlu kadınlarda diyetle makrobesin ögesi alımları ve metabolik göstergeler arasındaki korelasyon analizleri Çizelge 4.37'de verilmiştir. Buna göre; PKOS'lu kadınlarda vücut ağırlığı (kg) ve BKİ (kg/m^2) ile diyetin proteinden gelen enerji yüzdesi (%) arasında negatif korelasyonun ve diyet karbonhidrat/protein ve karbonhidrat/posa oranı arasında pozitif korelasyonun olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Bununla birlikte insülin direnci ile diyetin proteinden gelen enerji yüzdesi (%) arasında negatif korelasyonun ve diyet CHO/protein ve omega 6/3 oranı arasında pozitif anlamlı korelasyonun olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca serum trigliserit düzeyi (mg/dL) ile diyetin karbonhidrattan enerji yüzdesi (%)

arasında pozitif korelasyon olduğu ($p<0,05$); serum T_3/T_4 oranı ile diyetin proteinden gelen enerji yüzdesi (%) arasında negatif korelasyon ve diyetin karbonhidrattan enerji yüzdesi (%) ve diyetin karbonhidrat/protein oranı arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Polikistik Over Sendromlu kadınlarda diyetle makrobesin ögesi alımı ile diğer değişkenler arasındaki korelasyon analizleri Çizelge 4.38’de verilmiştir. Buna göre; PKOS’lu kadınlarda diyetin proteinden gelen enerji yüzdesi (%) ile serbest androjen indeksi ve BDÖ toplam ve alt boyut puanları arasında negatif ve Bilişsel Kısıtlama puanı arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Bilişsel Kısıtlama puanı ile ayrıca diyetin karbonhidrattan gelen enerji yüzdesi (%), diyetin karbonhidrat/protein ve karbonhidrat/posa oranı arasında anlamlı korelasyonun olduğu da görülmüştür ($p<0,05$). Diyetle makrobesin ögesi alımı ile uyku değişkenleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; diyet omega 6/3 oranı ile PUKI toplam puanı arasında ve ayrıca diyetin karbonhidrat/posa oranı ile PUKI Uyku Bozukluğu bileşen puanı arasında pozitif anlamlı korelasyonların olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Buna ek olarak diyet karbonhidrat/protein ve karbonhidrat/posa oranı ile BDÖ toplam ve alt boyut puanları arasında pozitif korelasyonun ve omega 6/3 oranı ile SAÖ toplam puanı arasında negatif korelasyonun olduğu rapor edilmiştir ($p<0,05$).

Bu korelasyon analizleri üç başlık altında şekillerde gösterilmiştir (Şekil 4.6-4.8). Polikistik Over Sendromlu kadınlarda obezite ve ilişkili metabolik profil ile diğer değişkenlerin ilişkisi Şekil 4.6’da gösterilmiş olup; bu şeklin oluşturulmasında Çizelge 4.29-33 kullanılmıştır. Bununla birlikte Polikistik Over Sendromlu kadınlarda biyokimyasal hiperandrojenizm ile diğer değişkenlerin ilişkisi Şekil 4.7’de gösterilmiş olup; bu şeklin oluşturulmasında Çizelge 4.34-36 kullanılmıştır. Ayrıca Polikistik Over Sendrom tanılı kadınlarda diyetle makrobesin ögesi alımı ile diğer değişkenlerin ilişkisi Şekil 4.8’de gösterilmiş ve şeklin oluşturulmasında Çizelge 4.37-38 kullanılmıştır (Çizelge 4.29-38). Şekillerde değişkenler arasındaki ilişkiyi gösteren oklar üzerinde ilgili Çizelgelerdeki korelasyon numaraları (No.) yazılı olmaktadır.

Çizelge 4.29. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda antropometrik ölçümler ve metabolik profil göstergeleri arasındaki korelasyon analizleri

No.	Değişkenler	Değişkenlerin Alt İlişkileri	Vücut Ağırlığı (kg)		BKİ (kg/m ²)		Bel Çevresi (cm)		Bel/Boy Oranı	
			r	p	r	p	r	p	r	p
1	Kan Glukoz Profili	Açlık Kan Glukoz Düzeyleri (mg/dL)	0,137	0,446	0,289	0,103	0,142	0,430	0,242	0,174
		Serum İnsülin Düzeyleri (µIU/mL)	0,282	0,112	0,276	0,120	0,233	0,192	0,208	0,245
		İnsülin Direnci (HOMA-IR)	0,283	0,111	0,302	0,088	0,251	0,159	0,249	0,163
		İnsülin Duyarlılığı (QUICKI)	-0,295	0,095	-0,308	0,081	-0,335	0,057	-0,327	0,063
2	Serum Lipit Profili	Total Kolesterol Düzeyleri (mg/dL)	0,210	0,241	0,222	0,214	0,207	0,247	0,217	0,224
		HDL Kolesterol Düzeyleri (mg/dL)	-0,362	0,038	-0,401	0,021	-0,338	0,055	-0,359	0,040
		LDL Kolesterol Düzeyleri (mg/dL)	0,235	0,188	0,290	0,102	0,263	0,139	0,293	0,097
		Serum Trigliserit Düzeyleri (mg/dL)	0,496	0,003	0,397	0,022	0,438	0,011	0,331	0,060
3	Serum Troid Hormon Profili	Serum TSH Düzeyleri (mIU/mL)	0,006	0,973	-0,005	0,978	-0,025	0,892	-0,015	0,936
		Serum T3 Düzeyleri (pg/mL)	-0,376	0,031	-0,391	0,025	-0,303	0,086	-0,319	0,071
		Serum T4 Düzeyleri (ng/dL)	-0,423	0,014	-0,328	0,062	-0,416	0,016	-0,366	0,036
		Serum T3/T4 Oranı	0,169	0,346	0,073	0,685	0,174	0,332	0,118	0,513

*Normal dağılıma sahip iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson" Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*En az bir değişkenin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) **kalin** şekilde yazılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlılığa eğilim gösteren p değerleri (p>0,05 ve p<0,10) *italik* bir şekilde yazılmıştır.

Kısaltmalar: TSH: Troid Stimule Edici Hormon, T3: Triiyodotironin, T4: Tiroksin, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, BKİ: Beden Kütle İndeksi

Çizelge 4.30. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda antropometrik ölçümler ve diğer değişkenlerin arasındaki korelasyon analizleri

No.	Değişkenler	Değişkenlerin Alt İlişkileri	Vücut Ağırlığı (kg)		BKİ (kg/m ²)		Bel Çevresi (cm)		Bel/Boy Oranı	
			r	p	r	p	r	p	r	p
4	Beslenme Davranışları	Bilişsel Kısıtlama	-0,127	0,481	-0,046	0,798	-0,023	0,899	0,028	0,875
		Kontrolsüz Yeme	0,516	0,002	0,551	0,001	0,481	0,005	0,557	0,001
		Duygusal Yeme	0,455	0,008	0,504	0,003	0,511	0,002	0,503	0,003
		Aşırı Besin İsteği	0,431	0,012	0,477	0,005	0,422	0,014	0,468	0,006
5	Uyku ile İlişkili Değişkenler	Ahışılmış Uyku Etkinliği Yüzdesi (%)	0,235	0,187	0,188	0,295	0,250	0,161	0,216	0,228
		PUKI Uyku Bozukluğu Puanı	0,181	0,314	0,268	0,132	0,163	0,363	0,197	0,273
		PUKI Gündüz İşlev Bozukluğu Puanı	0,258	0,147	0,289	0,102	0,265	0,137	0,270	0,128
		PUKI Toplam Puan (Kötü Uyku Kalitesi)	0,114	0,526	0,198	0,270	0,088	0,628	0,136	0,449
6	Depresyon ve Alt Boyutları	BDÖ Toplam Puanı	0,211	0,238	0,233	0,192	0,234	0,189	0,243	0,174
		Umutsuzluk Puanı	0,308	<i>0,081</i>	0,329	<i>0,062</i>	0,312	<i>0,077</i>	0,316	<i>0,074</i>
		Olumsuz Duygulanım Puanı	0,171	0,341	0,213	0,234	0,227	0,204	0,232	0,194
		Bedensel Kaygılar Puanı	0,121	0,504	0,188	0,295	0,136	0,449	0,145	0,422
7	Sirkadiyen Değişkenler	SAÖ Toplam Puanı	0,037	0,839	-0,038	0,833	0,072	0,689	-0,014	0,939
		Uyanma Zamanı Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,110	0,540	-0,207	0,248	-0,013	0,942	-0,030	0,870
		Uyku Zamanı Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,118	0,512	-0,133	0,461	-0,187	0,297	-0,215	0,230
		Dördüncü Zaman Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,235	0,189	-0,299	<i>0,091</i>	-0,230	0,198	-0,224	0,211

*Normal dağılıma sahip iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson" Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*En az bir değişkenin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) **kalin** şekilde yazılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlılığa eğilim gösteren p değerleri (p>0,05 ve p<0,10) *italik* bir şekilde yazılmıştır.

Kısaltmalar: BKİ: Beden Kütle İndeksi , BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, SAÖ: Sabahçıl-Akşamcıl Anketi, PUKI: Pittsburg Uyku İndeksi

Çizelge 4.31. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda glukoz biyogöstergeleri ve diğer değişkenlerin arasındaki korelasyon analizleri

No.	Değişkenler	Değişkenlerin Alt İlişkileri	Açlık Kan Glukoz Düzeyleri (mg/dL)		Serum İnsülin Düzeyleri (μIU/mL)		İnsülin Direnci (HOMA-IR)		İnsülin Duyarlılığı (QUICKI)	
			r	p	r	p	r	p	r	p
8	Beslenme Davranışları	Bilişsel Kısıtlama	0,049	0,785	-0,040	0,823	-0,032	0,858	0,039	0,829
		Kontrolsüz Yeme	0,082	0,649	0,052	0,775	0,055	0,759	-0,081	0,654
		Duygusal Yeme	0,170	0,343	0,153	0,395	0,165	0,359	-0,210	0,241
		Aşırı Besin İsteği	0,294	0,096	0,070	0,701	0,147	0,416	-0,154	0,391
9	Uyku ile İlişkili Değişkenler	Alışılmış Uyku Etkinliği Yüzdesi (%)	-0,107	0,554	-0,324	0,066	-0,291	0,101	0,222	0,214
		PUKI Uyku Bozukluğu Puanı	0,086	0,634	0,189	0,292	0,196	0,274	-0,236	0,187
		PUKI Gündüz İşlev Bozukluğu Puanı	0,243	0,173	0,090	0,617	0,155	0,390	-0,135	0,455
		PUKI Toplam Puan (Kötü Uyku Kalitesi)	0,120	0,507	0,221	0,216	0,235	0,188	-0,233	0,192
10	Depresyon ve Alt Boyutları	BDÖ Toplam Puanı	0,147	0,415	0,153	0,395	0,215	0,229	-0,255	0,153
		Umutsuzluk Puanı	0,145	0,420	0,167	0,353	0,224	0,211	-0,289	0,103
		Olumsuz Duygulanım Puanı	0,377	0,030	0,068	0,706	0,168	0,351	-0,190	0,290
		Bedensel Kaygılar Puanı	0,214	0,231	0,090	0,619	0,151	0,402	-0,209	0,244
11	Sirkadiyen Değişkenler	SAÖ Toplam Puanı	-0,205	0,252	-0,290	0,102	-0,329	0,061	0,227	0,204
		Uyanma Zamanı Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,326	0,064	0,309	0,080	0,221	0,217	-0,196	0,257
		Uyku Zamanı Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,009	0,959	0,114	0,526	0,108	0,550	-0,018	0,922
		Dördüncü Zaman Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,116	0,521	0,101	0,577	0,102	0,572	-0,035	0,847

*Normal dağılıma sahip iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson” Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*En az bir değişkenin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) **kalin** şekilde yazılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlılığa eğilim gösteren p değerleri (p>0,05 ve p<0,10) *italik* bir şekilde yazılmıştır.

Kısaltmalar: BKİ: Beden Kütle İndeksi , BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, SAÖ: Sabahçıl-Akşamcıl Anketi, PUKI: Pittsburg Uyku İndeksi

Çizelge 4.32. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda lipit biyogöstergeleri ve diğer değişkenlerin arasındaki korelasyon analizleri

No.	Değişkenler	Değişkenlerin Alt İlişkileri	Total Kolesterol Düzeyleri (mg/dL)		HDL Kolesterol Düzeyleri (mg/dL)		LDL Kolesterol Düzeyleri (mg/dL)		Serum Trigliserit Düzeyleri (mg/dL)	
			r	p	r	p	r	p	r	p
12	Beslenme Davranışları	Bilişsel Kısıtlama	0,342	0,051	-0,017	0,923	0,358	0,041	0,131	0,467
		Kontrolsüz Yeme	0,339	0,054	-0,016	0,928	0,380	0,029	0,200	0,264
		Duygusal Yeme	-0,033	0,855	-0,261	0,143	-0,003	0,988	0,022	0,901
		Aşırı Besin İsteği	0,322	0,068	0,142	0,431	0,343	0,051	0,010	0,955
13	Uyku ile İlişkili Değişkenler	Alışılmış Uyku Etkinliği Yüzdesi (%)	-0,007	0,969	0,040	0,825	-0,052	0,775	0,266	0,135
		PUKI Uyku Bozukluğu Puanı	0,182	0,311	-0,198	0,271	0,269	0,130	0,051	0,777
		PUKI Gündüz İşlev Bozukluğu Puanı	-0,055	0,761	-0,212	0,236	0,040	0,826	-0,144	0,424
		PUKI Toplam Puan (Kötü Uyku Kalitesi)	-0,072	0,691	-0,284	0,109	0,078	0,666	-0,141	0,434
14	Depresyon ve Alt Boyutları	BDÖ Toplam Puanı	-0,207	0,248	-0,198	0,269	-0,105	0,562	-0,096	0,594
		Umutsuzluk Puanı	-0,188	0,294	-0,264	0,137	-0,072	0,690	-0,015	0,932
		Olumsuz Duygulanım Puanı	-0,087	0,629	-0,172	0,339	0,073	0,686	-0,115	0,522
		Bedensel Kaygılar Puanı	-0,116	0,519	-0,249	0,163	0,040	0,824	-0,099	0,582
15	Sirkadiyen Değişkenler	SAÖ Toplam Puanı	-0,089	0,622	-0,019	0,918	-0,152	0,399	0,118	0,514
		Uyanma Zamanı Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,171	0,340	0,287	0,105	-0,361	0,039	0,120	0,505
		Uyku Zamanı Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,465	0,006	0,088	0,626	-0,561	0,001	-0,090	0,617
		Dördüncü Zaman Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,423	0,014	0,141	0,434	-0,580	0,000	-0,102	0,573

*Normal dağılıma sahip iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson" Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*En az bir değişkenin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri ($p < 0,05$) **kalı**n şekilde yazılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlılığa eğilim gösteren p değerleri ($p > 0,05$ ve $p < 0,10$) *italik* bir şekilde yazılmıştır.

Kısaltmalar: BKİ: Beden Kütle İndeksi, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, SAÖ: Sabahçıl-Akşamcıl Anketi, PUKI: Pittsburg Uyku İndeksi, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Çizelge 4.33. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda troid biyogöstergeleri ve diğer değişkenlerin arasındaki korelasyon analizleri

No.	Değişkenler	Değişkenlerin Alt İlişkileri	Serum TSH Düzeyleri (mIU/mL)		Serum T3 Düzeyleri (pg/mL)		Serum T4 Düzeyleri (ng/dL)		Serum T3/T4 Oranı	
			r	p	r	p	r	p	r	p
16	Beslenme Davranışları	Bilişsel Kısıtlama	-0,116	0,519	-0,230	0,198	0,063	0,727	-0,346	0,048
		Kontrolsüz Yeme	0,018	0,922	-0,315	<i>0,074</i>	-0,181	0,313	-0,127	0,482
		Duygusal Yeme	-0,041	0,821	-0,312	<i>0,077</i>	-0,290	0,101	0,032	0,861
		Aşırı Besin İsteği	-0,115	0,523	-0,384	0,027	-0,218	0,477	-0,248	0,165
17	Uyku ile İlişkili Değişkenler	Alışılmış Uyku Etkinliği Yüzdesi (%)	0,086	0,634	0,038	0,833	-0,274	0,123	0,297	<i>0,094</i>
		PUKI Uyku Bozukluğu Puanı	0,145	0,421	-0,155	0,388	0,073	0,685	-0,227	0,205
		PUKI Gündüz İşlev Bozukluğu Puanı	-0,080	0,658	-0,093	0,608	0,145	0,419	-0,223	0,212
		PUKI Toplam Puan (Kötü Uyku Kalitesi)	-0,074	0,681	-0,224	0,211	0,073	0,685	-0,254	0,154
18	Depresyon ve Alt Boyutları	BDÖ Toplam Puanı	0,122	0,498	-0,095	0,598	-0,097	0,591	0,082	0,651
		Umutsuzluk Puanı	0,107	0,554	-0,134	0,457	-0,168	0,350	0,099	0,583
		Olumsuz Duygulanım Puanı	0,130	0,472	-0,068	0,706	0,005	0,978	-0,051	0,777
		Bedensel Kaygılar Puanı	0,223	0,213	-0,089	0,623	-0,099	0,584	0,071	0,696
19	Sirkadiyen Değişkenler	SAÖ Toplam Puanı	0,078	0,666	0,169	0,348	0,041	0,820	0,101	0,577
		Uyanma Zamanı Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,050	0,781	0,269	0,131	0,039	0,831	0,133	0,460
		Uyku Zamanı Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,135	0,454	0,321	<i>0,068</i>	0,008	0,967	0,248	0,165
		Dördüncü Zaman Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,028	0,877	0,326	<i>0,064</i>	-0,025	0,890	0,300	<i>0,090</i>

*Normal dağılıma sahip iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson" Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*En az bir değişkenin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri ($p < 0,05$) **kalin** şekilde yazılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlılığa eğilim gösteren p değerleri ($p > 0,05$ ve $p < 0,10$) *italik* bir şekilde yazılmıştır.

Kısaltmalar: BKİ: Beden Kütle İndeksi, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, SAÖ: Sabahçıl-Akşamcıl Anketi, TSH: Troid Stimule Edici Hormon, T3: Triiyodotironin, T4: Tirosin

Çizelge 4.34. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda hiperandrojenizm ve metabolik profil göstergeleri arasındaki korelasyon analizleri

No.	Değişkenler	Değişkenlerin Alt İlişkileri	SHBG (nmol/L)		FAI		LH (mIU/mL)		LH/FSH	
			r	p	r	p	r	p	r	p
1	Kan Glukoz Profili	Açlık Kan Glukoz Düzeyleri (mg/dL)	-0,051	0,778	0,408	0,018	0,097	0,590	0,116	0,521
		Serum İnsülin Düzeyleri (µIU/mL)	-0,132	0,466	0,369	0,023	0,019	0,915	-0,104	0,564
		İnsülin Direnci (HOMA-IR)	-0,144	0,423	0,452	0,008	0,009	0,962	-0,099	0,582
		İnsülin Duyarlılığı (QUICKI)	0,174	0,332	-0,369	0,035	-0,042	0,815	0,064	0,722
2	Serum Lipit Profili	Total Kolesterol Düzeyleri (mg/dL)	0,120	0,506	-0,022	0,905	-0,250	0,160	-0,309	<i>0,080</i>
		HDL Kolesterol Düzeyleri (mg/dL)	0,183	0,309	-0,189	0,292	-0,301	<i>0,089</i>	-0,314	<i>0,075</i>
		LDL Kolesterol Düzeyleri (mg/dL)	0,061	0,735	0,056	0,759	-0,219	0,222	-0,314	<i>0,075</i>
		Serum Trigliserit Düzeyleri (mg/dL)	-0,156	0,387	0,119	0,510	-0,043	0,812	0,089	0,621
3	Serum Troid Hormon Profili	Serum TSH Düzeyleri (mIU/mL)	-0,122	0,498	0,005	0,979	0,218	0,222	0,338	<i>0,055</i>
		Serum T3 Düzeyleri (pg/mL)	-0,118	0,512	0,103	0,568	0,109	0,548	0,069	0,702
		Serum T4 Düzeyleri (ng/dL)	0,284	0,109	-0,171	0,342	-0,011	0,953	-0,166	0,356
		Serum T3/T4 Oranı	-0,330	<i>0,060</i>	0,317	<i>0,072</i>	0,152	0,397	0,290	0,101

*Normal dağılıma sahip iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson" Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*En az bir değişkenin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) **kalı**n şekilde yazılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlılığa eğilim gösteren p değerleri (p>0,05 ve p<0,10) *italik* bir şekilde yazılmıştır.

Kısaltmalar: HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, SHBG: Cinsiyet Hormonu Bağlayıcı Globülin, FAI: Serbest Androjen İndeksi, LH: Lüteinleştirici Hormon, FSH: Folikül Stimule Edici Hormon, TSH: Troid Stimule Edici Hormon, T3: Triiyodotironin, T4: Tirosin

Çizelge 4.35. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda hiperandrojenizm ile diğer değişkenlerin arasındaki korelasyon analizleri

No.	Değişkenler	Değişkenlerin Alt İlişkileri	SHBG (nmol/L)		FAI		LH (mIU/mL)		LH/FSH	
			r	p	r	p	r	p	r	p
4	Beslenme Davranışları	Bilişsel Kısıtlama	0,159	0,377	0,079	0,664	0,132	0,465	0,131	0,468
		KontROLSÜZ YEME	-0,142	0,430	-0,122	0,498	-0,482	0,004	-0,459	0,007
		Duygusal Yeme	-0,060	0,739	-0,171	0,341	-0,129	0,476	-0,136	0,449
		Aşırı Besin İsteği	-0,030	0,870	-0,150	0,403	-0,482	0,005	-0,484	0,004
5	Uyku ile İlişkili Değişkenler	Alışılmış Uyku Etkinliği Yüzdesi (%)	0,102	0,573	0,023	0,900	0,029	0,872	0,126	0,485
		PUKI Uyku Bozukluğu Puanı	-0,083	0,646	-0,025	0,892	-0,167	0,353	-0,102	0,572
		PUKI Gündüz İşlev Bozukluğu Puanı	-0,016	0,930	-0,032	0,860	-0,018	0,921	-0,078	0,664
		PUKI Toplam Puan (Kötü Uyku Kalitesi)	-0,112	0,536	0,035	0,845	-0,197	0,272	-0,187	0,298
6	Depresyon ve Alt Boyutları	BDÖ Toplam Puanı	-0,288	0,104	0,253	0,155	-0,052	0,774	0,124	0,493
		Umutsuzluk Puanı	-0,251	0,160	0,323	0,067	-0,013	0,942	0,171	0,342
		Olumsuz Duygulanım Puanı	-0,291	0,101	0,201	0,263	-0,083	0,645	0,083	0,648
		Bedensel Kaygılar Puanı	-0,396	0,022	0,245	0,169	0,100	0,580	0,245	0,170
7	Sirkadiyen Değişkenler	SAÖ Toplam Puanı	0,174	0,334	-0,254	0,154	0,138	0,445	0,071	0,696
		Uyanma Zamanı Melatonin Düzeyi (pg/mL)	0,130	0,471	-0,183	0,308	-0,193	0,282	-0,226	0,206
		Uyku Zamanı Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,087	0,630	0,016	0,931	0,064	0,723	-0,022	0,902
		Dördüncü Zaman Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,112	0,534	0,034	0,851	-0,017	0,925	-0,065	0,718

*Normal dağılıma sahip iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson” Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*En az bir değişkenin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) **kalin** şekilde yazılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlılığa eğilim gösteren p değerleri (p>0,05 ve p<0,10) *italik* bir şekilde yazılmıştır.

Kısaltmalar: HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, SHBG: Cinsiyet Hormonu Bağlayıcı Globülin, FAI: Serbest Androjen İndeksi, LH: Lüteinleştirici Hormon, FSH: Folikül Stimule Edici Hormon, TSH: Troid Stimule Edici Hormon, T3: Triiyodotironin, T4: Tiroksin

Çizelge 4.36. Polikistik Over Sendromunda diğer değişkenlerin birbirleri ile korelasyon analizleri

No.	Değişkenler	Değişkenlerin Alt İlişkileri	Bilişsel Kısıtlama		Kontrolsüz Yeme		Duygusal Yeme		Aşırı Besin İsteği	
			r	p	r	p	r	p	r	p
8	Uyku ile ilişkili Değişkenler	Alışılmış Uyku Etkinliği Yüzdesi (%)	0,139	0,440	0,036	0,842	-0,100	0,579	-0,055	0,763
		PUKI Uyku Bozukluğu Puanı	0,028	0,878	0,280	0,114	0,250	0,160	0,312	0,077
		PUKI Gündüz İşlev Bozukluğu Puanı	-0,134	0,458	0,274	0,122	0,346	0,049	0,272	0,126
		PUKI Toplam Puan (Kötü Uyku Kalitesi)	-0,062	0,732	0,275	0,121	0,360	0,039	0,280	0,115
9	Depresyon ve Alt Boyutları	BDÖ Toplam Puanı	-0,405	0,019	0,112	0,535	0,240	0,179	0,264	0,137
		Umutsuzluk Puanı	-0,287	0,106	0,010	0,957	0,182	0,312	0,198	0,269
		Olumsuz Duygulanım Puanı	-0,386	0,026	0,177	0,323	0,161	0,371	0,325	0,065
		Bedensel Kaygılar Puanı	-0,327	0,064	0,196	0,275	0,189	0,292	0,220	0,218
10	Sirkadiyen Değişkenler	SAÖ Toplam Puanı	0,075	0,676	-0,265	0,136	-0,119	0,511	-0,278	0,117
		Uyanma Zamanı Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,089	0,621	0,104	0,563	0,089	0,620	0,099	0,584
		Uyku Zamanı Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,263	0,139	-0,077	0,669	0,084	0,641	-0,077	0,670
		Dördüncü Zaman Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,345	0,049	0,023	0,898	0,109	0,547	0,008	0,966

*Normal dağılıma sahip iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson” Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*En az bir değişkenin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri ($p < 0,05$) **kalin** şekilde yazılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlılığa eğilim gösteren p değerleri ($p > 0,05$ ve $p < 0,10$) *italik* bir şekilde yazılmıştır.

Kısaltmalar: BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, SAÖ: Sabahçıl-Akşamcıl Anketi, PUKI: Pittsburg Uyku İndeksi

Çizelge 4.36. (devam) Polikistik Over Sendromlu kadınlarda diğer değişkenlerin birbirleri arasındaki korelasyon analizleri

No.	Değişkenler	Değişkenlerin Alt İlişkileri	Aşılmış Uyku Etkinliği Yüzdesi (%)		Uyku Bozukluğu Puanı		Gündüz İşlev Bozukluğu Puanı		Toplam Puan (Kötü Uyku Kalitesi)	
			r	p	r	p	r	p	r	p
11	Depresyon ve Alt Boyutları	BDÖ Toplam Puanı	-0,301	0,088	0,523	0,002	0,392	0,024	0,551	0,001
		Umutsuzluk Puanı	-0,133	0,459	0,453	0,008	0,252	0,157	0,403	0,020
		Olumsuz Duygulanım Puanı	-0,188	0,295	0,430	0,012	0,239	0,180	0,297	0,093
		Bedensel Kaygılar Puanı	-0,090	0,618	0,611	0,000	0,435	0,011	0,498	0,003
12	Sirkadiyen Değişkenler	SAÖ Toplam Puanı	0,304	0,086	-0,130	0,471	-0,046	0,801	-0,322	0,068
		Uyanma Zamanı Melatonin Düzeyi (pg/mL)	0,016	0,931	-0,359	0,040	-0,353	0,044	-0,304	0,086
		Uyku Zamanı Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,083	0,648	-0,416	0,016	-0,111	0,537	-0,137	0,446
		Dördüncü Zaman Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,095	0,599	-0,169	0,347	-0,016	0,931	-0,046	0,789

No.	Değişkenler	Değişkenlerin Alt İlişkileri	SAÖ Toplam Puan		Uyanma Zamanı Melatonin Düzeyi		Uyku Zamanı Melatonin Düzeyi		Dördüncü Zaman Melatonin Düzeyi	
			r	p	r	p	r	p	r	p
13	Depresyon ve Alt Boyutları	BDÖ Toplam Puanı	-0,250	0,160	-0,196	0,276	-0,206	0,251	-0,122	0,499
		Umutsuzluk Puanı	-0,176	0,327	-0,197	0,272	-0,297	0,094	-0,251	0,159
		Olumsuz Duygulanım Puanı	-0,104	0,563	-0,268	0,132	-0,369	0,035	-0,255	0,152
		Bedensel Kaygılar Puanı	-0,216	0,227	-0,385	0,027	-0,279	0,116	-0,191	0,288

*Normal dağılıma sahip iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson" Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*En az bir değişkenin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) **kalin** şekilde yazılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlılığa eğilim gösteren p değerleri (p>0,05 ve p<0,10) *italik* bir şekilde yazılmıştır.

Kısaltmalar: BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, SAÖ: Sabahçıl-Akşamcıl Anketi, PUKI: Pittsburg Uyku İndeksi

Çizelge 4.37. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda diyetle makrobesin ögesi alımları ve metabolik göstergeler arasındaki korelasyon analizleri

No.	Değişkenler	Değişkenlerin Alt İlişkileri	Protein (%TE)		CHO (%TE)		CHO/Protein		CHO/Posa		Omega 6/3	
			r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
1	Beslenme Durumu	Vücut Ağırlığı (kg)	-0,418	0,015	0,263	0,140	0,385	0,027	0,361	0,039	-0,010	0,954
		Beden Kütle İndeksi (kg/m ²)	-0,369	0,035	0,203	0,258	0,332	<i>0,059</i>	0,344	<i>0,050</i>	-0,054	0,766
		Bel Çevresi (cm)	-0,344	<i>0,050</i>	0,232	0,194	0,359	0,040	0,291	0,100	-0,104	0,563
		Bel/Boy Oranı	-0,287	0,106	0,149	0,408	0,296	<i>0,094</i>	0,299	<i>0,091</i>	-0,135	0,435
2	Kan Glukoz Profili	Açlık Kan Glukoz Düzeyleri (mg/dL)	-0,161	0,371	0,022	0,903	0,166	0,357	0,071	0,694	0,138	0,443
		Serum İnsülin Düzeyleri (µIU/mL)	-0,460	0,007	0,247	0,165	0,363	0,038	0,092	0,610	0,415	0,016
		İnsülin Direnci (HOMA-IR)	-0,469	0,006	0,248	0,164	0,366	0,036	0,096	0,597	0,424	0,014
		İnsülin Duyarlılığı (QUICKI)	0,472	0,006	-0,270	0,128	-0,417	0,016	-0,043	0,814	-0,372	0,033
3	Serum Lipit Profili	Total Kolesterol Düzeyleri (mg/dL)	0,082	0,651	-0,107	0,554	-0,122	0,500	-0,237	0,183	0,071	0,695
		HDL Kolesterol Düzeyleri (mg/dL)	0,215	0,229	-0,296	<i>0,095</i>	-0,302	<i>0,087</i>	-0,322	<i>0,067</i>	-0,105	0,562
		LDL Kolesterol Düzeyleri (mg/dL)	0,047	0,797	-0,087	0,630	-0,089	0,623	-0,111	0,540	0,128	0,477
		Serum Trigliserit Düzeyleri (mg/dL)	-0,199	0,268	0,371	0,034	0,288	0,103	-0,088	0,627	-0,042	0,817
4	Serum Troid Hormon Profili	Serum TSH Düzeyleri (mIU/mL)	-0,103	0,567	0,272	0,126	0,169	0,348	0,323	<i>0,067</i>	0,050	0,782
		Serum T3 Düzeyleri (pg/mL)	-0,089	0,623	0,241	0,177	0,016	0,930	0,087	0,630	0,036	0,842
		Serum T4 Düzeyleri (ng/dL)	0,383	0,028	-0,184	0,306	-0,332	<i>0,059</i>	-0,150	0,405	-0,180	0,316
		Serum T3/T4 Oranı	-0,486	0,004	0,417	0,016	0,491	0,004	0,286	0,107	0,227	0,204

*Normal dağılıma sahip iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson” Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*En az bir değişkenin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) **kalin** şekilde yazılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlılığa eğilim gösteren p değerleri (p>0,05 ve p<0,10) *italik* bir şekilde yazılmıştır.

Kısaltmalar: TSH: Troid Stimule Edici Hormon, T3: Triiyodotironin, T4: Tiroidin, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Çizelge 4.38. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda diyetle makrobesin ögesi alımı ile diğer değişkenler arasındaki korelasyon analizleri

No.	Değişkenler	Değişkenlerin Alt İlişkileri	Protein (%TE)		CHO (%TE)		CHO/Protein		CHO/Posa		Omega 6/3	
			r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
5	Biyokimyasal Hiperandrojenizm	SHBG Düzeyleri (nmol/L)	0,242	0,175	-0,173	0,337	-0,200	0,265	0,038	0,832	-0,067	0,712
		Serbest Androjen İndeksi	-0,371	0,034	0,269	0,129	0,317	<i>0,073</i>	0,018	0,921	-0,034	0,852
		Serum LH Düzeyleri (mIU/mL)	-0,007	0,970	0,031	0,864	0,032	0,861	-0,079	0,661	-0,085	0,637
		Serum LH/FSH Oranı	-0,051	0,779	0,075	0,679	0,080	0,659	0,094	0,604	0,007	0,968
6	Beslenme Davranışları	Bilişsel Kısıtlama	0,463	0,007	-0,386	0,027	-0,437	0,011	-0,403	0,020	-0,051	0,779
		Kontrolsüz Yeme	-0,224	0,211	0,131	0,467	0,199	0,266	0,027	0,882	-0,134	0,459
		Duygusal Yeme	-0,204	0,255	-0,031	0,866	0,148	0,411	0,215	0,229	0,035	0,847
		Aşırı Besin İsteği	-0,195	0,276	0,001	0,995	0,125	0,488	0,061	0,738	-0,200	0,265
7	Uyku ile İlişkili Değişkenler	Alışılmış Uyku Etkinliği Yüzdesi (%)	0,042	0,818	0,010	0,955	0,006	0,974	0,234	0,191	-0,355	0,043
		PUKI Uyku Bozukluğu Puanı	-0,193	0,282	0,136	0,449	0,211	0,239	0,377	0,030	0,293	<i>0,097</i>
		PUKI Gündüz İşlev Bozukluğu Puanı	-0,241	0,177	0,195	0,278	0,276	0,120	0,139	0,440	0,277	0,119
		PUKI Toplam Puan (Kötü Uyku Kalitesi)	-0,308	<i>0,081</i>	0,249	0,162	0,272	0,126	0,127	0,480	0,352	0,045
8	Depresyon ve Alt Boyutları	BDÖ Toplam Puanı	-0,414	0,017	0,145	0,420	0,343	<i>0,051</i>	0,419	0,015	0,203	0,258
		Umutsuzluk Puanı	-0,348	0,047	0,076	0,674	0,289	0,103	0,490	0,004	0,039	0,828
		Olumsuz Duygulanım Puanı	-0,336	<i>0,056</i>	0,129	0,473	0,243	0,174	0,473	0,005	0,147	0,416
		Bedensel Kaygılar Puanı	-0,480	0,005	0,228	0,201	0,419	0,015	0,455	0,008	0,333	<i>0,058</i>
9	Sirkadiyen Değişkenler	SAÖ Toplam Puanı	0,183	0,309	-0,077	0,669	-0,053	0,770	-0,023	0,898	-0,346	0,049
		Uyanma Zamanı Melatonin Düzeyi (pg/mL)	0,073	0,687	-0,113	0,532	-0,166	0,357	-0,180	0,318	-0,339	<i>0,054</i>
		Uyku Zamanı Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,035	0,846	0,058	0,748	0,014	0,940	-0,262	0,141	-0,179	0,320
		Dördüncü Zaman Melatonin Düzeyi (pg/mL)	-0,033	0,854	0,080	0,658	0,019	0,918	-0,155	0,389	-0,151	0,402

*Normal dağılıma sahip iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson" Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

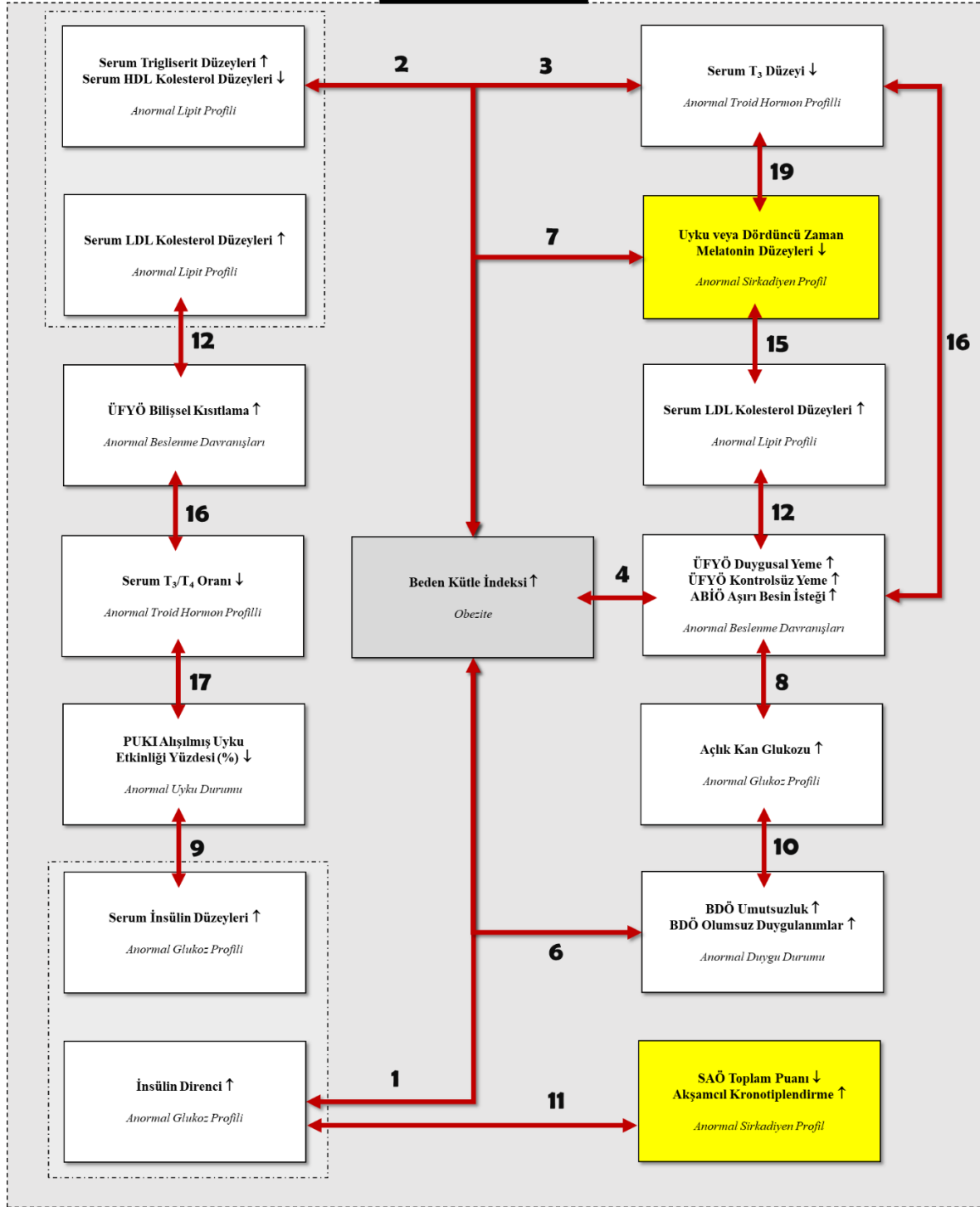
*En az bir değişkenin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değerleri (p<0,05) **kalı**n şekilde yazılmıştır.

*İstatistiksel olarak anlamlılığa eğilim gösteren p değerleri (p>0,05 ve p<0,10) *italik* bir şekilde yazılmıştır.

Kısaltmalar: SHBG: Cinsiyet Hormonu Bağlayıcı Globülin, LH: Lüteinleştirici Hormon, FSH: Folikül Stimule Edici Hormon, PUKI: Pittsburg Uyku İndeksi, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, SAÖ: Sabahçıl-Akşamcıl Anketi, CHO: Karbonhidrat

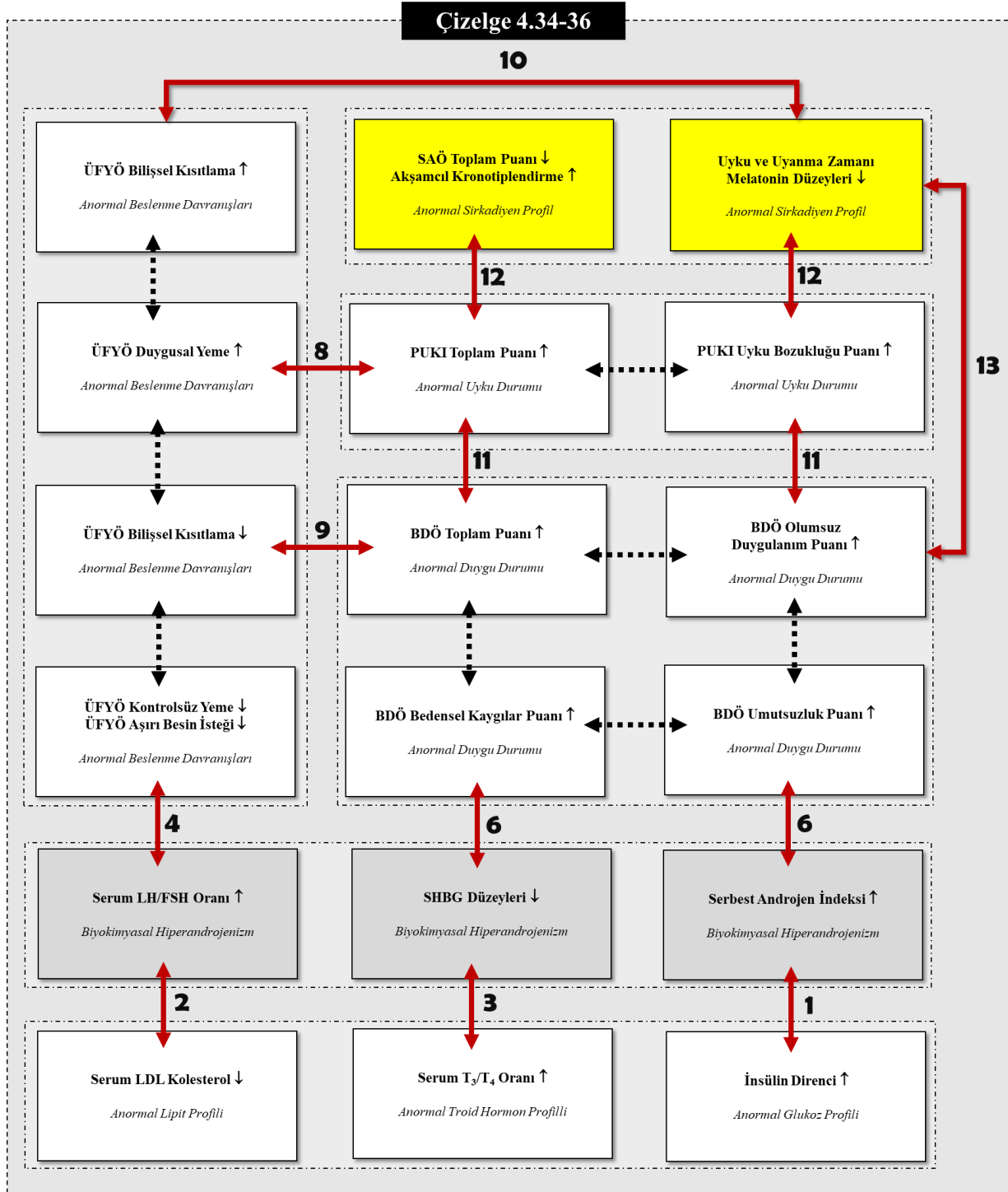
Çizelge 4.29-33



Şekil 4.6. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda obezite ve ilişkili metabolik profil ile diğer değişkenlerin ilişkisi

Kısaltmalar: LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, T₃: Triiyodotironin, T₄: Tiroksin, PUKI: Pittsburg Uyku Kalite İndeksi, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, ÜFYÖ: Üç Faktörlü Yeme Ölçeği

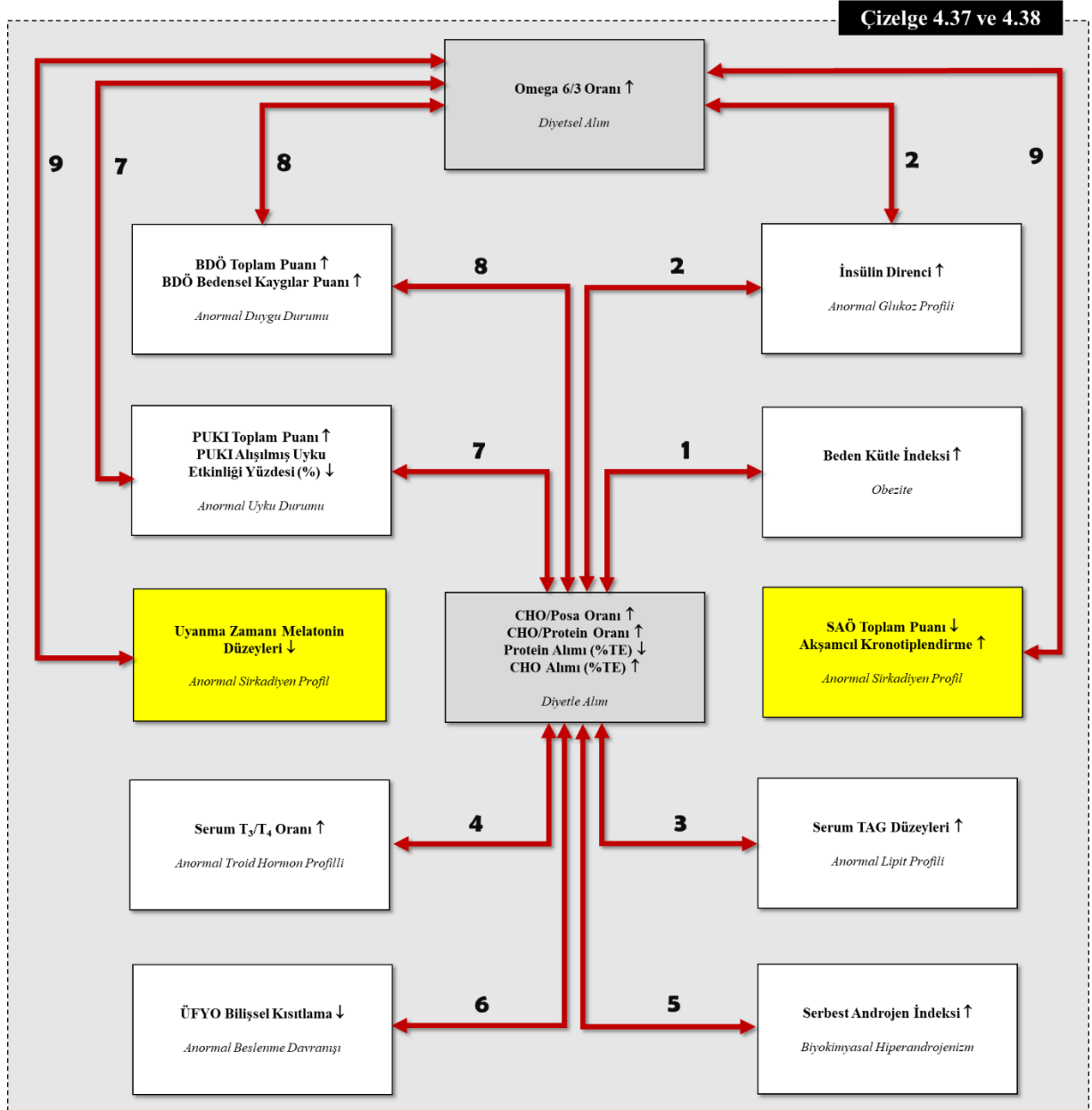
Açıklama: Bu şekil, Çizelge 4.29-33'den yararlanarak yapılmış olup; ilişki oklarının üzerindeki sayılar ilgili çizelgelerdeki korelasyon numaralarını ifade etmektedir. Kesik çizgili oklar, olası ilişkileri göstermektedir.



Şekil 4.7. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda biyokimyasal hiperandrojenizm ile diğer değişkenlerin ilişkisi

Kısaltmalar: LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, T₃: Triiyodotironin, T₄: Tiroksin, PUKİ: Pittsburg Uyku Kalite İndeksi, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, ÜFYÖ: Üç Faktörlü Yeme Ölçeği

Açıklama: Bu şekil, Çizelge 4.34-36'dan yararlanarak yapılmış olup; ilişki oklarının üzerindeki sayılar ilgili çizelgelerdeki korelasyon numaralarını ifade etmektedir. Kesik çizgili oklar, olası ilişkileri göstermektedir.



Şekil 4.8. Polikistik Over Sendromu tanılı kadınlarda diyetle makrobesin ögesi alımı ile diğer değişkenlerin ilişkisi

Kısaltmalar: LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, T₃: Triiyodotironin, T₄: Tiroid hormonu, PUKI: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, ÜFYÖ: Üç Faktörlü Yeme Ölçeği

Açıklama: Bu şekil, Çizelge 4.37-38'den yararlanarak yapılmış olup; ilişki oklarının üzerindeki sayılar ilgili çizelgelerdeki korelasyon numaralarını ifade etmektedir. Kesik çizgili oklar, olası ilişkileri göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Polikistik Over Sendromu, üreme çağındaki kadınlarda sıklıkla görülen sağlık sorunlarından biridir. Multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilen bu sendromun etiyopatogenezinde çevresel, endokrin ve genetik faktörler bir arada yer almaktadır [339]. Bununla birlikte son yıllarda sirkadiyen ritim bozukluklarının da PKOS'un patogenezinde yer alabileceği ortaya konulmuştur. Sağlıklı olmayan bir yaşam tarzı nedeniyle bozulmuş sirkadiyen ritim ovülasyon ve menstrüal disfonksiyonları, metabolik ve endokrin bozuklukları ve ayrıca uyku ve duygu durum anormalliklerini beraberinde getirmektedir [28]. Bu araştırma, PKOS'lu kadınlarda beslenme alışkanlıkları ve davranışları, diyetle enerji ve besin ögesi alımları, uyku kalitesi, duygu durumu, endokrin ve metabolik biyogöstergeler ve günlük melatonin ritmi arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yürütülmüştür. Bu araştırmanın sonucunda elde edilen veriler ilgili başlıklar altında literatür ile karşılaştırılarak tartışılmıştır.

5.1. Bireylere İlişkin Genel Özelliklerin Değerlendirilmesi

Polikistik Over Sendromunun beraberinde getirdiği semptom ve komplikasyonlar yaşa bağlı değişkenlerden etkilenmektedir. Özellikle hiperandrojenizm ve oligomenore gibi sendroma ait semptomların görülme sıklığı yaşı artması ile birlikte azalmakta; buna karşın obezite ve insülin direnci gibi metabolik komplikasyonların görülme sıklığı artmaktadır [340]. Mevcut bu çalışmada da 18-25 yaş aralığındaki PKOS'lu kadınların çoğunluğunun (%65,2) normal vücut ağırlığında olduğu; ancak 26-45 yaş aralığındaki PKOS'lu kadınların hemen hemen tamamının (%90,0) fazla kilolu/obez olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Mevcut bu çalışmada PKOS'lu kadınların yaş ortalamasının sağlıklı kadınlara kıyasla daha düşük olduğu ve bu farkın özellikle fazla kilolu/obez grupta görüldüğü ortaya konulmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.1). Dahan ve ark. [341] da benzer olarak sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların daha genç olduklarını belirtmişlerdir ($p<0,05$). Buna karşın çalışmada hasta ve sağlıklı grubu arasında BKİ ortalamalarının da istatistiksel olarak farklı olduğu düşünüldüğünde ($p<0,05$); BKİ ayarlanmış analizlerin gerekliliği ortaya çıkmış ve regresyon analizleri yapılmış ve BKİ'leri eşleştirilmiş gruplar arasında yaş farkının istatistiksel olarak anlamlılığını koruduğu görülmüştür ($p<0,05$). Dahan ve ark.'nın yaptığı çalışmada anlamlı farklılığın BKİ'leri $30,9 \pm 7,1$ ve $29,8 \pm 6,7$ kg/m² olan PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında bulunması, mevcut bu çalışmada farkın fazla kilolu/obez grupta bulunması ile paralellik

göstermektedir [341]. Roe ve ark. [342] da benzer sonuçlar bulmalarına karşın; ayarlanmış regresyon analizleri yapmamışlar ve bu da sınırlılık olarak kabul edilmelidir. Bu çalışmada da anlamlı sonuçların bulunduğu hasta ve sağlıklı grubunun BKİ'leri sırasıyla $33,1 \pm 7,6$ ve $29,0 \pm 7,1$ kg/m² olup; mevcut çalışma ile paraleldir [342]. Mevcut bu çalışmada hasta ve sağlıklı grupta örneklem oluşturulurken; gruplar arasındaki BKİ ortalamasının eşleştirilmesi amaçlanmıştır. Bu noktada BKİ açısından eşleştirilmiş PKOS'lu ve sağlıklı kadınların yaş açısından da eşleştirilmesi konusunda bazı zorluklar yaşanmıştır. Bir başka deyişle araştırma sürecinde fazla kilolu/obez PKOS'lu örnekleme kolay şekilde ulaşılırken; fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlara ancak daha da ileri yaş gruplarında ulaşılmıştır (Bkz. Çizelge 4.1).

PKOS'un gelişiminde aile öyküsünün varlığı, önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır [343]. Çoklu ailesel ve ikiz çalışmaları %70 oranında yüksek kalıtsallık ile birlikte PKOS'un etiyolojisinde genetiğin rolünü doğrulamış olup; Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS), PKOS'un etiyolojisinde rol oynayabilecek yeni çoklu lokuslar belirlemiştir [344]. Literatürel veri tabanına bakıldığında, PKOS'un etiyolojisinin 241 gen varyasyonu içerdiği görülmüştür [345]. Zhao ve ark. bu genleri, androjenlerin sentez ve eylemine dahil olan ve obezite ve insülin direnci gibi metabolik olaylar veya inflamasyon ile ilişkilendirilen genler olmak üzere iki grupta toplamıştır [346]. Mevcut bu çalışmada PKOS aile öyküsü dağılım yüzdeleri arasındaki farkın hasta ve sağlıklı gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve beklendiği şekilde PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.2). Miller ve Azziz [347], kız kardeşi veya ablası PKOS tanılı kadınların sendromu geliştirme riskinin %40 olduğunu ortaya koymuş olup; mevcut bu çalışmada PKOS öyküsü olan tanılı kadınların %87,5'inde öykünün kız kardeşi veya ablada olduğu görülmüştür (Bkz. Çizelge 4.2). Bu çalışma sonucu da üreme çağındaki kadınlarda aile öyküsünün varlığının sendromun gelişimi açısından riski olduğunu destekler niteliktedir.

Polikistik Over Sendromu gelişiminde ailede diyabet öyküsünün olması da önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [348]. Fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınların çoğunluğu (%82,4); buna karşın sağlıklı kadınların yarısı (%50,0) birinci, ikinci veya üçüncü dereceden akrabalarında diyabet öyküsü olduğunu ifade etmişlerdir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.2). Kulshreshtha ve ark. [349] da sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda daha yüksek oranda diyabet öyküsü olduğunu göstermişlerdir. Mevcut bu çalışmada fazla kiloluluk veya obezite ve diyabet öyküsü arasındaki ilişki sadece hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.2). Sonuç olarak üreme çağındaki kadınlarda ailede

diyabet öyküsü varlığı kadınları hem obezite hem de PKOS açısından riskli yapmaktadır. Lerchbaum ve ark. [350], diyabet öyküsü olan PKOS'lu kadınlarda metabolik göstergelerin ve antropometrik profilin daha kötü olduğunu göstermişlerdir.

Bir kadının ve hatta bir toplumun üreme sağlığının önemli bir göstergesi olarak kabul edilen menarş yaşı, beslenme durumunun da dahil olduğu birçok genetik ve çevresel ipuçlarından etkilenmektedir. Son 150 yıla bakıldığında, sanayi toplumlarında menarş yaşının seküler bir eğilim ile azaldığı görülmektedir [351].

Obezite ve erken menarş yaşı arasındaki ilişkiye dayanarak, PKOS'lu kadınların menstrüal döngülerinin daha erken yaşta başlayabileceği ön görülmektedir. Buna karşın menarş yaşının sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda daha geniş bir aralık ile (daha geç veya daha erken) karakterize olduğu bilinmektedir. Bu geniş aralık 9 yaş veya daha öncesinde başlayan erken menarş veya 16 yaşına kadar menarşın henüz başlamadığı geç menarş durumları ile karakterizedir [352, 353]. Sendrom tanısının menarş yaşı ile ilişkisi mevcut bu çalışmada fazla kilolu/obez grupta anlamlı bulunmuş olmasına rağmen ($p<0,05$); normal vücut ağırlıklı grupta bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.3). Sağlıklı kadınlar ile karşılaştırıldığında PKOS'lu kadınların menarş yaşının daha yüksek olması, bu sendromda obezitenin menarş yaşından bağımsız olarak gelişebileceğini düşündürmektedir.

Sağlıklı kadınlarda normal menstrüal siklus aralığı, 22-35 gün olmakla birlikte; bu aralığın medyan değeri 28 gün olarak kabul edilmektedir [354]. Bu kılavuz bilgisine uyumlu olarak; mevcut bu çalışmada sağlıklı kadınların menstrüal siklus aralığı 21-30 gün ve medyan değeri 28 gündür. Buna karşın PKOS'lu kadınların menstrüal siklus aralığı 15-120 gün ve medyan değeri 40 gündür ($p<0,001$). Menstrüal döngü aralığının dağılım yüzdelere bakıldığında; menstrüal döngü aralığının sağlıklı kadınların tümünde 21-35 gün olduğu (normal); ancak PKOS'lu kadınların neredeyse yarısında (%48,5) 36-90 gün olduğu (anormal) bulunmuştur ($p<0,001$) (Bkz. Çizelge 4.3). Bu verileri destekler şekilde; literatürde PKOS'lu kadınların büyük çoğunluğunun (%85-90) oligomenoreyi (menstrüal siklus aralığının 35 günden fazla olması) deneyimlediği belirtilmektedir [355].

5.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları ve Davranışlarının Değerlendirilmesi

Metabolik bir disfonksiyon olarak da bilinen, PKOS obezite varlığında daha şiddetlenmekte ve bu nedenle başlangıç tedavi stratejisi olarak diyet, egzersiz ve davranışsal müdahaleleri içeren yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Bu yaşam tarzı müdahalelerinin PKOS'lu kadınların antropometrik profiline ek hormonal profilini de iyileştirebileceği kanıtlanmıştır. Son zamanlarda öğün zamanlaması ve dağılımının da yaşam tarzı müdahaleleri kapsamında PKOS'da terapötik bir alternatif olabileceği düşünülmektedir [356, 357].

Bu çalışmada hasta ve sağlıklı grup arasında öğün sayıları ve atlanılan öğün dağılımının istatistiksel olarak farklı olmadığı ve PKOS'lu kadınların daha çok öğle öğününü atladıkları rapor edilmiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.4). Polikistik Over Sendrom tanılı kadınlarda öğün sıklığı üzerine yapılan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte; bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığı üzerine izokalorik diyetlerde üç öğüne kıyasla altı öğünün daha olumlu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir [358]. Bununla birlikte son zamanlarda öğün sıklığı yerine zamanlaması üzerine odaklanmıştır. Bu sendroma sahip kadınlarda beslenmenin sabah 08:00'den akşam üstü 16:00'ya kadar sınırlandırıldığı bir çalışmada, zaman kısıtlı beslenme modelinin PKOS'lu kadınların antropometrik, endokrin ve metabolik profiller üzerinde iyileştirici etkilere sahip olduğu gösterilmiştir [359]. Mevcut bu çalışmada kadınların beslenmeye başladıkları ve bitirdikleri zaman aralığı açısından hasta ve sağlıklı grup arasında anlamlı farklılıkların olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Buna karşın normal vücut ağırlıklı PKOS'lu kadınların aktif bir şekilde saat 10:00-22:00 arasında ve sağlıklı kadınların 10:45-20:45 arasında beslendikleri gösterilmiş ve sağlıklı kadınlarda beslenmenin zaman aralığının daha sınırlı olduğu bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.4). Bu çalışmada fazla kiloluluk/obeziteden bağımsız PKOS'lu kadınların daha geniş zaman aralığında beslenmeye devam ettikleri görülmektedir. Normal vücut ağırlıklı PKOS'lu kadınlarda insülin direncinin daha yüksek ve duyarlılığının daha düşük olması, kadınların benimsediği öğün zamanlaması ile ilişkili olabilmektedir. Bu kadınlarda zaman kısıtlı beslenme davranışının benimsenmesi metabolik ve endokrin profil üzerinde olumlu etkiler gösterdiği düşünülmektedir. Ancak çalışma sonucunun bu bilgiyi desteklemesi için öğün zamanlaması, beslenme penceresi ve öğün yüklerinin de değerlendirilebileceği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mevcut bu çalışmada, sağlıklı kadınlara göre PKOS'lu kadınlarda gece atıştırma alışkanlığı oranının daha yüksek olduğu ve bu farkın özellikle fazla kilolu/obez grupta anlamlı olduğu

ortaya konulmuştur ($p<0,05$). Fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınların yarısı (%52,9); ancak sağlıklı kadınların %18,8'i gece atıştırma alışkanlıklarının olduğunu ifade etmişlerdir (Bkz. Çizelge 4.4). Buna benzer olarak; Lee ve ark. [26], PKOS'lu kadınların “Gece Yeme Ölçeği” toplam puanlarının daha yüksek olduğunu; yani gece uyanıp yeme davranışlarının daha sıklıkta gerçekleştiğini rapor etmişlerdir ($p<0,05$). Mevcut bu çalışmada fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınlarda uyku kalitesinin sağlıklı kadınlara göre daha düşük olması ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.14), bu kadınların geceleri sıklıkla uyandıklarını düşündürebilmekte ve bu da PKOS'lu kadınların gece atıştırma alışkanlıklarını kısmen açıklayabilmektedir. Buna karşın bu çalışmada uyku bölünme durumu açısından PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında anlamlı bir farklılık bulunmaması ise biraz çelişkili görünmektedir (Bkz. Çizelge 4.13). Bu noktada uyku bölünmesi açısından sağlıklı kadınlara benzerlik göstermesine karşın; PKOS'lu kadınların uykuları bölündüğü zaman bir şeyler atıştırma ihtiyacı duydukları söylenebilir ve bu durum melatonin düzeyleri üzerinden kısmen açıklanabilir. Bu araştırma kapsamında dört zaman noktasına ait melatonin düzeylerinin ritmini gösteren şekle bakıldığında (Şekil 4.2); sağlıklı kadınlara göre PKOS'lu kadınların uyku zamanındaki melatonin düzeylerinin daha düşük olduğu söylenebilir. Uyku zamanında melatoninin salınım veya pik düzeylerinin az olması, bu hormonun kendisi ile zıt aktivite gösteren insülinin gece boyunca salınımının yeterince baskılanamadığını düşündürmekte ve bu nedenle PKOS'lu kadınların gece boyunca kan glukoz regülasyonlarının bozulabileceği ileri sürülmektedir. Bu durumda PKOS'lu kadınların uykularının bölündüğü zamanlarda kan glukoz düzeylerinde bozulma nedeniyle kendilerini daha aç hissettikleri ve atıştırma ihtiyacı duydukları ve bu nedenle geceleri daha sıklıkla atıştırdıkları söylenebilmektedir. Mevcut bu çalışmada aynı zamanda normal vücut ağırlıklı gruplar arasında anlamlı bulunmamasına rağmen; fazla kilolu/obez gruplar arasında kontrolsüz yeme davranışları açısından anlamlı farklılıkların bulunması bu durumu kısmen açıklayabilmektedir (Bkz. Çizelge 4.5). Bu sendroma sahip kadınlarda gece yeme davranışı muhtemel olarak onların kontrolsüz yeme davranışları ile ilişkilidir. Ayrıca fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlara kıyasla BKİ'leri eşleştirilmiş PKOS'lu kadınların diyet karbonhidrat/posa oranlarının daha yüksek olması da bu kadınlarda gece atıştırmalarının genellikle posa içeriği olmayan karbonhidrat kaynaklarını kapsadığını düşündürmektedir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.5). Ancak bunun net olarak bilinebilmesi için; geceleri atıştırma alışkanlığı olan kadınlara bu atıştırmalarda neler tükettiklerine dair ayrıca bir soru sorulması gerekmektedir.

Bilişsel kısıtlama davranışının değerlendirilmesi

Polikistik Over Sendromlu kadınların birçoğu akne, saç dökülmesi, aşırı kıllanma, ağırlık kazanımı gibi beden imajını olumsuz yönde etkileyecek semptomlar deneyimlemekte ve bu durum tıknırcasına yeme davranışını tetiklemektedir. Özellikle de beden memnuniyetsizliği yaşayan bu kadınlar, sendroma özgü semptomlar ile ilişkili psikolojik stres ile baş etmek için aşırı veya kısıtlayıcı beslenme davranışı benimseyebilmektedir [360]. Bugüne kadar bu kadınlarda tıknırcasına yeme ile karakterize bir davranış sıklıkla bildirilirken; kısıtlayıcı tarzda davranışların daha az sıklıkta rapor edildiği görülmektedir [361, 362].

Mevcut bu çalışmada Üç Faktörlü Yeme Ölçeği ile değerlendirilen Bilişsel Kısıtlama faktör puanının BKİ ortalamaları benzer normal vücut ağırlıklı ve ayrıca fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda istatistiksel olarak benzer olduğu gösterilmiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.6). Benzer şekilde Larsson ve ark. [363] Bilişsel Kısıtlama faktör puanı açısından hasta ve sağlıklı arasında anlamlı farklılığın olmadığını göstermiştir. Larsson ve ark., BKİ ayarlanmış logistik regresyon analizler sonrasında da benzer sonuçlar rapor etmişlerdir [363]. Lee ve ark. [26] başka bir ölçekle değerlendirdikleri Diyetel Kısıtlama alt faktörü açısından anlamlı olmayan sonuçları ortaya koymuşlardır ($p>0,05$). Anlamlı olmayan bu sonuçlara karşın; Greenwood ve ark. [361] ve Pirotta ve ark. [364], PKOS'lu kadınlarda Diyetel Kısıtlama faktör puanının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır ($p<0,05$). Ancak bu iki çalışmada da PKOS'lu kadınların yaş ve BKİ'lerinin daha yüksek olması, sonuçların yorumlanmasında karıştırıcı bir faktör olarak gösterilmiştir [361, 364]. Gökçen ve ark. [365], hasta ve sağlıklı grup arasında Bilişsel ve Diyetel Kısıtlama alt faktör puanları açısından istatistiksel anlamlı sonuçları sadece fazla kilolu/obez grupta saptamış olup ($p<0,05$); normal vücut ağırlıklı hasta ve sağlıklı grup arasında anlamlı farklılıklar saptamamışlardır ($p>0,05$). Bu durum, normal vücut ağırlıklı hasta ve sağlıklı grupta BKİ'lerin benzer olması; ancak fazla kilolu/obez hasta ve sağlıklı grupta farklı olması (PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olması) ile kısmen açıklanabilir [365].

Pirotta ve ark. [364] karıştırıcı faktörlerin etkisini elimine etmek amacıyla tekli ve çoklu regresyon analizleri yapmış; bu analizlerin sonucunda PKOS tanısı, ileri yaş ve yüksek BKİ gibi faktörlerin bozulmuş beslenme davranışları üzerindeki etkilerini göstermişlerdir. Tek değişkenli lojistik regresyon analizlerde her bir faktör, bozulmuş beslenme davranışları ile anlamlı ilişkili bulunmasına rağmen; yaş ve BKİ ayarlanarak yapılan regresyon analizlerinde

PKOS'un bozulmuş beslenme davranışları üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Sendrom tanısı ve BKİ değeri ayarlanarak yapılan analizlerde ileri yaşın ve ayrıca PKOS ve yaş ayarlanarak yapılan analizlerde yüksek BKİ'nin bozulmuş yeme davranışı üzerinde anlamlı etkisi olduğu rapor edilmiştir ($p < 0,05$). Sonuç olarak ileri yaş ve yüksek BKİ değerleri bozulmuş yeme davranışları üzerinde PKOS tanısına göre daha anlamlı etkiye sahiptir [364]. Mevcut bu çalışmada normal vücut ağırlıklı PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda yaş ve BKİ ortalamalarının benzer olması, sendrom varlığının bozulmuş yeme davranışları ile ilişkisini göstermesi önünde engel olarak yorumlanabilir. Bununla birlikte BKİ'leri eşleştirilmiş fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda sırasıyla mevcut bulunan ve beslenme davranışları için risk faktörü olan sendrom varlığı ve ileri yaşın Bilişsel Kısıtlama alt faktör puanı ile ilişkisi istatistiksel olarak benzerdir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.6). Sonuçta bu çalışmada normal vücut ağırlıklı grupta ileri yaş ve yüksek BKİ gibi risk faktörlerinin olmaması ve gruplar arasında anlamlı sonuçların bulunmaması Bilişsel Kısıtlama davranışı üzerinde PKOS varlığının tek başına yeterli olmadığını ortaya koymaktadır. Buna karşın fazla kilolu/obez grupta PKOS'lu kadınlarda sendrom varlığının sağlıklı kadınlarda ileri yaş risk faktörüne üstün gelmediği söylenebilmektedir.

Sağlık uzmanlarının PKOS'lu kadınlara önerebileceği bir dizi diyet yaklaşımı olmakla birlikte; sağlık uzmanları tarafından bir tavsiye verilmemesi durumunda PKOS'lu kadınların bunun için kanıta dayalı olmayan bilgi kaynaklarına yöneldikleri görülmektedir. Özellikle vücut ağırlık kaybı hedefleyen PKOS'lu kadınların sıklıkla daha da az enerji alımı ile karakterize bilişsel kısıtlama davranışına başvurdukları görülmektedir [365-367]. Bu beslenme davranışı, diyet enerji alımını kısıtlaması açısından iyi bir alternatif olarak görülmesine karşın; besin tüketiminin rahatlatıcı etkisi ortadan kaldırarak onun yerine kaygı, suçluluk, üzüntü vb. gibi olumsuz duygusal çağrışımları koyması açısından kötü bir uygulamadır. Besin tüketimine bu gibi olumsuz duygu ve çağrışımların eşlik etmesi besin tüketim davranışına karşı olumlu pekiştirme ihtiyacını şiddetlendirerek PKOS'lu kadınlarda olumlu pekiştirme oluşana kadar besin tüketimine devam edilmesine neden olabilmektedir. Sonuç olarak bilişsel kısıtlama ve tıknırcasına yeme davranışı (aşırı besin isteği) arasında kısır bir döngüden söz edilebilmekte ve bu da PKOS'lu kadınları yemek yeme düşüncesi ile daha meşgul hale getirebilmektedir [368].

Bilişsel Kısıtlama davranışının Aşırı Besin İsteği Ölçeğinin bazı alt faktörleri ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bunlar; Yemek Yeme Düşüncesi ile Meşguliyet, Besin Tüketimi için

Niyet ve Planlama, Yemek Yeme ile Olumsuz Durum ve Duygulardan Kurtulma Beklentisi ve Yemek Yemeden Beklenen Olumlu Pekiştirme'dir. Mevcut bu çalışmada, Besin Tüketimi için Niyet ve Planlama ve Yemek Yeme Düşüncesi ile Meşguliyet faktörleri açısından hasta ve sağlıklı grup arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır ($p>0,05$). Buna karşın Yemek Yemeden Beklenen Olumlu Pekiştirme ve Yemek Yeme ile Olumsuz Durum ve Duygulardan Kurtulma Beklentisi faktör puanları arasındaki fark fazla kilolu/obez hasta ve sağlıklı grupta istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.5). Özellikle de fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınlarda planlama ile ilişkili bilişsel süreçlerden ziyade olumlu/olumsuz pekiştirme süreçlerinde bir anormallik olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde besin ile ilgili bilişsel süreçlerin beden kütle indekslerine göre farklılaşabileceği gösterilmiştir. Bu bağlamda; besin ile ilgili düşüncülerle meşguliyet daha fazla vücut ağırlığı ile ilişkilendirilmekte ve bu düşüncelerin bastırılması da sağlıklı vücut ağırlığının korunması önünde en büyük engel olarak düşünülmektedir [369, 370]. Bu literatürel bilgiler ışığında; Aşırı Besin İsteği Ölçeğinin Yemek Yeme Düşüncesi ile Meşguliyet ve Besin Tüketimi için Niyet ve Planlama alt faktör puanlarının fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olması beklenen bir durumdur. Mevcut bu çalışmada bunu destekler şekilde normal vücut ağırlıklı PKOS'lu kadınlara kıyasla fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınlarda bu iki alt faktör puanlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.5). Polikistik Over Sendromlu kadınlarda beslenme davranışlarını değerlendirmede Aşırı Besin İsteği Ölçeğinin kullanıldığı çalışmalar yetersiz olmakla birlikte; Jeanes ve ark. [24], bu çalışmaya benzer olarak normal vücut ağırlıklı PKOS'lu kadınlara göre fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınların bu iki alt faktör puanlarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir ($p<0,05$). Buna karşın Yemek Yemeden Beklenen Olumlu Pekiştirme ve Yemek Yeme ile Olumsuz Durum ve Duygulardan Kurtulma Beklentisi faktör puanı arasındaki fark, normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınlarda anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.5). Sonuçta planlama ile ilgili bilişsel süreçler üzerine PKOS tanısından ziyade obezitenin etkisi ve ayrıca pekiştirme ilişkili bilişsel süreçler üzerine obeziteden ziyade PKOS tanısının etkisi istatistiksel anlamlı sonuçlara yansıyabildiği söylenebilmektedir.

Kontrolsüz yeme davranışının değerlendirilmesi

PKOS'lu kadınlarda anksiyete, depresyon ve yeme bozuklukları gibi mental bozukluklar sık görülmektedir. Sendroma sahip kadınlar özellikle tıknırcasına yeme ve bulimik davranışlar

ile karakterize anormal beslenme davranışlarından muzdariplerdir. Hormonal ve menstrüal düzensizlikler PKOS'ta olduğu gibi tıknırcasına yeme davranışı için de tetikleyici bir durum olarak kabul edilmektedir [360]. Polikistik Over Sendromunun karakteristik özelliği hiperandrojenizm, iştahı uyararak ve impuls kontrolünü azaltarak bulimik davranışlara neden olabilmektedir. Özellikle fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınlarda yüksek androjen düzeyleri açlık olmadan da aşırı düzeyde beslenmeyi tetiklemektedir [365]. Bir kısır döngü oluşturacak şekilde bulimik/tıknırcasına yeme davranışlarının insülin direnci ve androjen sentezini arttırdığı ve böylelikle PKOS'un semptomlarını şiddetlendirdiği de bilinmektedir [371]. Bu sendromda iştah ve doyunluk ile ilişkili peptitlerin regülasyonunda sendroma özgü bir anormalliğin olduğu düşünülmektedir. Bozulmuş iştah durumunun bu kadınlarda amigdala ve nükleus akkumbens ödül devreleri ve bu devrelerdeki anormallikler nedeni bu kadınların yüksek yağlı ve karbonhidratlı besinlere yönelimi ile yani değiştirilmiş opioid fonksiyonu ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir [372].

Mevcut bu çalışmada Üç Faktörlü Yeme Ölçeği ile değerlendirilen Kontrolsüz Yeme faktör puanının normal vücut ağırlıklı PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda benzerlik gösterdiği ($p>0,05$) ;buna karşın fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda istatistiksel farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.6). Gökçen ve ark. [365] da sadece fazla kilolu /obez grupta PKOS'lu kadınların Kontrolsüz Yeme alt faktör puanlarının daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır ($p<0,05$). Buna karşın; Larsson ve ark. [363], yaş ve BKİ'leri eşleştirilmiş PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda Kontrolsüz Yeme alt faktör puanlarının benzer olduğunu göstermiştir ($p>0,05$). Fazla kiloluluk/obezite varlığı ve bu sendrom ile karakterize hiperandrojenizm varlığının birlikteliği muhtemel olarak açlık olmadan da kontrolsüz yeme davranışını tetiklemektedir. Mevcut bu çalışmada normal vücut ağırlıklı PKOS'lu ve sağlıklı kadınların serbest androjen indeks değerleri arasında anlamlı farklılığa eğilim mevcutken ($p<0,10$); fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlara göre PKOS'lu kadınların serbest androjen indeks değerleri anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.26). Bu durum ile birlikte kontrolsüz yeme davranışındaki anlamlı sonuçların da sadece fazla kilolu/obez grupta olması göz önüne alındığında; hiperandrojenizmin kontrolsüz yeme davranışı üzerindeki etkisinin sendromdan bağımsız olarak gelişebileceğini düşündürmektedir.

Bilişsel fonksiyonlar ve duygusal girdiler tarafından kompleks şekilde düzenlenen beslenme davranışları üzerine kontrolün kaybedilmesi, aşırı düzeyde beslenmenin ana suçlusu olarak görülebilmektedir [372]. Mevcut bu çalışmada Aşırı Besin İsteği Ölçeğinin Aşırı Düzeyde

Yemek Yeme Üzerine Kontrolsüzlük alt faktör puanının hasta ve sağlıklı grubunda benzerlik gösterdiği bulunmuştur ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.5). Bu çalışmaya benzer olarak; Jeanes ve ark. [24], zayıf sağlıklı ve PKOS'lu kadınlar arasında bu alt faktör puanının anlamlı olarak farklı olmadığını göstermiştir ($p>0,05$). Bununla birlikte PKOS tanısından bağımsız olarak fazla kiloluluk/obezitenin bu faktör puanı ile ilişkisi PKOS grubunda istatistiksel anlamlıdır. Normal vücut ağırlıklı kadınlara kıyasla fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınların bu alt faktör puanının daha yüksek olduğu mevcut bu çalışmada gösterilmiş olup ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.5); bunu destekler bir şekilde benzer anlamlı sonuç, Jeanes ve ark. tarafından da rapor edilmiştir [24]. Sonuçta PKOS'lu kadınlarda aşırı besin isteğinden bağımsız bir kontrolsüz yeme davranışının olduğu ve bununla birlikte aşırı besin isteğinin sendrom varlığından ziyade obeziteden etkilendiği söylenebilir.

Besinlere karşı gelişen yeme arzusu, besine karşı oluşan öznel duygu olarak tanımlanmakla birlikte; bu terim hem besin ile ilişkili duygusal ve motivasyonel bileşenleri hem de bilişsel süreçleri içermektedir. Yeme arzusunun fizyolojik olarak tanımlanması da kontrolsüz yeme davranışı ile ilişkili olabilmektedir [373]. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız PKOS tanısının veya PKOS tanısından bağımsız fazla kiloluluk/obezite varlığının Açlığı Fizyolojik Durum Olarak Tanımlama faktör puanı ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı mevcut bu çalışmada gösterilmiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.5). Jeanes ve ark. da benzer olarak Açlığı Fizyolojik Durum Olarak Tanımlama faktör puanının hasta ve sağlıklı grupta farklılık göstermediğini belirtmişlerdir [24]. Bu sonuçlar PKOS'lu kadınlarda yeme arzusunu fizyolojik olarak tanımlamadan bağımsız bir kontrolsüz yeme davranışı olduğunu da düşündürmektedir.

Tıkınırcasına yeme davranışı üzerinde stres hormonu olarak bilinen kortizolün önemli rolleri olduğu ve stresin bu yeme davranışlarını tetiklediği iyi bilinmektedir [374]. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda kontrolsüz yeme davranışının görülme sıklığı ve kortizol düzeyinin sağlıklı kadınlara göre daha yüksek olduğu mevcut bu çalışmada gösterilmiştir (Bkz. Çizelge 4.6 ve 4.27). Steroid hormon olan kortizol, fiziksel ve psikososyal stres kaynaklarına yanıt olarak ortaya çıkan HPA aksı aktivasyonu sonucu sentezlenmektedir. Bu hormonun enerji kısıtlaması ile oluşan bedensel stres ile ilişkili olduğu ve yeme patolojisinin başlangıcı ve sürdürülmesi için stresli yaşam olaylarının oldukça önemli olduğu göz önüne alındığında; kortizol ile anormal beslenme davranışları arasında bir ilişki olabileceği ileri sürülmektedir [375]. Anderson ve ark., üreme çağındaki kadınlarda serum kortizol düzeyi ($\mu\text{g/dL}$) ^{(09:15-}

^{11:00}) ile Bilişsel Kısıtlama faktör puanı arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir ($p<0,05$). Çalışma sonucunda PKOS'lu kadınlardaki yükselmiş serum kortizol düzeylerinin Kontrolsüz Yeme davranışından ziyade Bilişsel Kısıtlama davranışı ile ilişkili olabileceği ve bu ilişkinin uyku hormonu melatonin üzerinden açıklanabileceği ileri sürülmüştür [376]. Bu çalışmada ise uykudan hemen önceki (dördüncü zaman) tükürük melatonin düzeyleri (pg/mL) ile Bilişsel Kısıtlama alt faktör puanı arasında negatif anlamlı bir korelasyonun olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.36, Korelasyon No:10). PKOS'lu kadınlarda bilişsel kısıtlama davranışının uyku zamanındaki melatonin düzeylerini azalttığı ve ayrıca melatonin ile zıt eyleme sahip kortizol düzeyini arttırdığı ve kortizol düzeylerinde artma ile birlikte artan bilişsel stres düzeyinin de tıknırcasına yeme davranışı gibi kontrolsüz yeme davranışlarını ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir.

Duygusal yeme davranışının değerlendirilmesi

Duygusal yeme, genellikle strese veya olumsuz duygulara (kaygı, öfke, depresyon vb.) tepki olarak gelişen istenmeyen durumları hafifletme girişimi olarak tanımlanabilmektedir [377]. Negatif ruh hali duygusal yeme davranışının önemli bir belirleyicisi olmasına rağmen; tam tersi bir durumda söz konusu olabilmektedir. Özellikle kadınlarda önemli bir sorun olarak karşımıza çıkan bu yeme davranışı vücut ağırlık kazanımı ve obezite için bir risk faktörüdür [378]. Mevcut bu çalışmada Üç Faktörlü Yeme Ölçeği ile değerlendirilen Duygusal Yeme alt faktör puanının normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda istatistiksel olarak benzer olduğu gösterilmiştir ($p>0,05$). Buna karşın; PKOS'lu kadınlarda fazla kiloluluk/obezitenin Duygusal Yeme alt faktör puanını arttırdığı bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.6). Bu da Duygusal Yeme davranışı üzerinde sendromdan ziyade obezitenin etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Aşırı besin isteğini tetikleyen duyguların değerlendirildiği Aşırı Besin İsteği Ölçeği Yemek Yeme veya Aşırı Besin İsteği Öncesi veya Sırasında Deneyimlenen Duygular alt faktörü de Duygusal Yeme davranışı ile ilişkilidir. Bu faktör kapsamında sinirli, üzgün ve stresli olma gibi duygu durumlarının besin isteğini tetikleyip tetiklemediği değerlendirmektedir. Mevcut bu çalışmada, normal vücut ağırlıklı kadınlarda bu faktör puanının hasta ve sağlıklı grubunda benzer olduğu ($p>0,05$); ancak fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olmaya eğilim gösterdiği bulunmuştur ($p=0,053$) (Bkz. Çizelge 4.5). Jeanes ve ark., faktör puanının hasta ve sağlıklı grupta benzer olduğunu göstermiştir [24]. Bu durumda ÜFYÖ ile

değerlendirmede istatistiksel anlamlı sonuç bulunmazken ($p>0,05$); ABİÖ ile anlamlı sonuçlara istatistiksel eğilimin bulunması ($p<0,10$), her iki ölçekteki soruların farklılıklarını ortaya koymaktadır. Anlamlı farklılığın görülmediği ölçekteki sorular, olumsuz duygulardan yemek yeme ile kurtulma beklentisi üzerine yoğunlaşırken; anlamlı farklılığa eğilim bulunan ölçekteki sorular, olumsuz duyguların aşırı besin isteği oluşturması üzerine yoğunlaşmıştır. Bu durumda sendrom varlığının duygusal yeme davranışını “aşırı besin isteği” üzerinden etkileyebileceği söylenebilmektedir.

Kadınların duygu durumlarını düzenlemek amacıyla çeşitli davranışlarda bulundukları öne sürülmekle birlikte; duygu durumunu düzenleyici davranışlar arasında en önemli olanlardan birinin besin tüketimi olduğu bilinmektedir. Besin seçimi ve besin tüketim miktarları duygu durumunu ödüllendirme mekanizmaları ile etkilemektedir. Özellikle de bazı besinlere karşı geliştirilen pozitif geri bildirimlerin obeziteye neden olabilecek şekilde aşırı besin isteğini tetiklediği bilinmektedir [379]. Bu durumda Duygusal Yeme davranışının Aşırı Besin İsteği Ölçeğinin Besin İsteğini Tetikleyen Besinsel İpuçları alt faktörü ile ilişkili olduğu net olarak görülmektedir. Sendrom varlığının bu alt faktör ile ilişkisinin istatistiksel anlamlı olmadığı ve alt faktör puanının gruplar arasında benzer olduğu bu çalışmada gösterilmiştir ($p>0,05$). Buna karşın fazla kiloluluk/obezitenin bu alt faktör puanı ile ilişkisinin PKOS’lu kadınlarda anlamlı farklılığa eğilim gösterdiği de ortaya konulmuştur ($p=0,053$) (Bkz. Çizelge 4.5). Aşırı besin tüketimini tetikleyen besinsel ipuçları üzerinde sendromdan ziyade obezitenin daha ön planda olması, obezite ve kognitif azalmanın kısır döngü modeli ile açıklanabilir [380]. Obezogenik çevre ve çevresel toksinlere veya sağlıksız diyetlere erken maruziyet PKOS ve hipokampal disfonksiyonlar için ortak etken faktör olarak kabul edilmektedir. Hipokampal disfonksiyonların kısır bir içerisinde besin ipuçlarına gelişen iştah yanıtını aktive ettiği ve bu şekilde besin tüketimini tetiklediği ileri sürülmektedir [381].

Aşırı besin isteği öncesi veya sırasında deneyimlenen duygulara ek olarak tıknırcasına yeme davranışı karbonhidrat gibi bazı besin öğelerine karşı artmış aşırı besin isteğini ve sonrasında suçluluk duygusunu tetiklemektedir [382]. Aşırı besin tüketimi sonrası gelişen bu suçluluk duygusu, PKOS’lu kadınlarda sağlıksız besin tercihlerini arttırabilmekte ve bu kadınların kişisel sorumluluklarını minimize edebilmek amacıyla besinlere karşı bağımlılık davranışı geliştirmesine neden olabilmektedir [383, 384]. Buna karşın mevcut bu çalışmada ABİÖ’nin Aşırı Besin İsteği Sonucu Hissedilen Suçluluk Duygusu faktör puanlarının hasta ve sağlıklı grupta benzer olması ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.5), Duygusal Yeme davranışının PKOS

varlığından çok fazla kiloluluk/obezite varlığından etkilendiği düşündürmektedir. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda fazla kiloluluk/obezitenin varlığı ile Duygusal Yeme ve bu davranış ilişkili alt faktör puanlarının arttığı gösterilmektedir (Bkz. Çizelge 4.5 ve 4.6). Benzer olarak; Jeanes ve ark., bu alt faktör puanlarının sağlıklı ve PKOS'lu kadınlar arasında benzer olduğunu ($p>0,05$); buna karşın normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınlar arasında farklılaştığını ortaya koymuşlardır ($p<0,05$) [24].

Polikistik Over Sendromu ile ilişkili ağırlık kazanımının kadınların fiziksel ve psikolojik sağlıkları üzerindeki etkisini gösteren bir çalışmada yorgunluk, suçluluk ve özgüvensizlik gibi duyguların vücut ağırlık kazanımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu sendroma sahip kadınların vücut ağırlık kaybı için uyguladıkları diyetlerin özellikle ilk haftasından sonra ağırlık kaybetmekte çok zorlandıkları ve bunun kadınlar için oldukça demotive edici olduğu ve sonrasında PKOS'lu kadınların bu olumsuz duyguları telafi etmek için daha fazla besin tükettikleri ve sonucunda oldukça güçlü bir suçluluk hissi ile baş etmek zorunda kaldıkları ortaya konulmuştur [385]. Suçluluk duygusunun obezite ile ilişkisi göz önüne alındığında; mevcut bu çalışmada duygusal yeme üzerinde PKOS varlığından ziyade obezite varlığının anlamlı etkisi daha iyi anlaşılmaktadır. Bununla birlikte Aşırı Besin İsteği Sonucu Hissedilen Suçluluk Duygusu alt faktör puanlarının gruplar arasında farklılık göstermemesi, aşırı besin tüketimi ve sonrasındaki suçluluk hissi döngüsünün sıklıkla yaşanması nedeni bu sendroma sahip kadınların bu hisse karşı duyarsızlaşarak baş edebildiklerini düşündürmektedir.

Aşırı besin isteği ve duygusal yeme davranışları ayrıca insülin direnci ile bağlantılı olabilir. İnsülin dirençli obez bireylerde lezzetli besinsel ipuçlarına maruz kalmanın beyin bölgesinde ödüllendirici-motivasyonel bölgeleri aktive ederek aşırı besin isteğini tetiklediği Jastreboff ve ark. tarafından gösterilmiştir. Araştırmacılar çalışma sonucunda obezite varlığında insülin direncinin besin tüketimi üzerindeki motivasyonel girdinin regülasyonunu bozduğu ve bu şekilde aşırı yeme döngüsünü tetiklediğini ileri sürmüşlerdir. Bu durumda, obezite ve insülin direncinin birlikte olmasının besinsel ipuçlarına verilen yanıtları değiştirebileceği ileri sürülebilir [386]. Bu bilgi göz önüne alındığında; hem insülin direnci hem de obezitenin eşlik ettiği PKOS'lu kadınların besinsel ipuçlarını yanlış yorumlaması ve duygusal yeme davranışlarının benimsenmesi beklenen durumdur. Bu noktada mevcut bu çalışmadaki fazla kilolu/obez grupta PKOS'lu ve sağlıklı kadınların BKİ açısından eşleştirilmiş olması ve aynı zamanda insülin direncinin gruplar arasında benzer olması ($p>0,05$) göz önüne alındığında; insülin direnci ve obezite açısından benzerlik gösteren bu gruplar arasında Duygusal Yeme

ve Besin İsteğini Tetikleyen Besinsel İpuçları faktör puanlarının istatistiksel olarak benzer olması kısmen anlaşılır hale gelmektedir.

Ölçeklerin toplam puanlarına bakıldığında ABİÖ toplam puanının gruplar arasında benzer olduğu; buna karşın ÜFYÖ toplam puanının sadece fazla kilolu/obez gruplar arasında farklı olduğu ve bu farklılığın kontrolsüz yeme alt faktör puanından kaynaklandığı görülmektedir. çalışma sonuçları PKOS varlığının beslenme davranışlarından daha çok “kontrolsüz yeme” ile ilişkili olabileceğini destekler niteliktedir.

5.3. Bireylerin Günlük Diyetle Aldıkları Enerji ve Besin Öğelerinin Değerlendirilmesi

Diyetle enerji alımının değerlendirilmesi

Obezitenin PKOS’a sıklıkla eşlik ettiği iyi bilinmesine rağmen; PKOS’lu kadınların besin tüketimler hakkında bilgi sınırlı kalmaktadır [363, 387]. Bu sendromdaki endokrin ve/veya metabolik anormallikler diyetle alım ve fiziksel aktivite düzeyini dolayısıyla enerji alımı ve harcaması üzerinden de enerji dengesini etkilemektedir. Bugüne kadar PKOS’lu kadınların günlük diyetle enerji alımının sağlıklı kadınlardan farklı olabileceğini destekleyen birçok kanıt ortaya konulmakla birlikte; bu kanıtların çelişkili sonuçlar verdiği görülmektedir [388]. Bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmı [Jeanes ve ark. [389], Alvarez-Blasco ve ark. [390], Toscani ve ark. [391], Altieri ve ark. [392], Larsson ve ark. [363], Alipoour ve ark. [393] ve Lin ve ark. [394]] PKOS’lu ve sağlıklı kadınların diyetle enerji alımları (kcal/gün) arasındaki farkların anlamlı olmadığını göstermişlerdir ($p>0,05$). Bu çalışmalar arasında Alvarez-Blasco ve ark. [390] ve Toscani ve ark. [391]’nin karşılaştırmasını yaptıkları hasta ve sağlıklı grup BKİ açısından eşleştirilmiş olmasına karşın; yaş açısından eşleştirilmemiştir. Mevcut bu çalışmada da PKOS’lu ve sağlıklı kadınların diyetle enerji alımlarının (kcal/gün) istatistiksel olarak benzer olduğu gösterilmiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.7).

Yaş ve BKİ açısından eşleştirilmiş hasta ve sağlıklı grupların karşılaştırıldığı çalışmalara [Altieri ve ark. [392], Alipoour ve ark. [393]] bakıldığında; gruplar arasında diyetle enerji alımının istatistiksel olarak farklı olmadığı gösterilmiştir ($p>0,05$). Yaş ve BKİ açısından ayarlanmış logistik regresyon analizlerinin yapıldığı bir çalışmada bu analizler sonrasında bile anlamlı olmayan farklılığın korunduğu bulunmuştur ($p>0,05$) [363]. Sonuçta yapılan

çalışmaların çoğunun mevcut bu çalışmaya benzer bir şekilde PKOS'lu kadınların diyetle enerji alımlarının sağlıklı kadınlardan farklı olmadığını ortaya koyduğu görülmüştür.

Sağlıklı ve PKOS'lu kadınlarda enerji alımının benzer olduğunu gösteren çalışmalara karşın; çalışmaların bir kısmında [Moran ve ark. [395], Graff ve ark. [396], Tsai ve ark. [397], Zhang ve ark. [398] ve Bennett ve ark. [399]] PKOS 'lu ve sağlıklı kadınların diyetle enerji alımları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Bennett ve ark. [399] ve Moran ve ark. [395], sağlıklı kadınlara kıyasla BKİ ortalaması daha yüksek ve yaş ortalaması daha düşük PKOS'lu kadınların diyetle enerji alımlarının (kkal/gün) daha yüksek olduğunu göstermişlerdir ($p<0,05$). Bunun üzerine her iki çalışmada da regresyon analizleri yapılmış olup; Moran ve ark. [395] BKİ açısından eşleştiren hasta ve sağlıklı grupta diyetle enerji alımları arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığını sürdürdüğünü ($p<0,05$) ve Bennett ve ark. [399] yaş ve BKİ açısından eşleştirilen hasta ve sağlıklı grupta diyetle enerji alımı arasındaki farkın anlamlılığını yitirdiğini ($p>0,05$) göstermiştir. Buna karşın Graff ve ark. [396] ve Zhang ve ark. [398] yaş ve BKİ açısından eşleştirilen hasta ve sağlıklı grup arasında PKOS'lu kadınların diyetle enerji alımlarının daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir ($p<0,05$).

Tsai ve ark. ise PKOS'lu kadınların diyetle enerji alımlarının sağlıklı kadınlara kıyasla daha düşük olduğunu ortaya koymuştur ($p<0,05$) [397]. Mevcut bu çalışmada da fazla kilolu/obez grupta sağlıklı kadınlara göre PKOS'lu kadınların daha düşük enerji alımına sahip oldukları gösterilmiştir ($p<0,10$) (Bkz. Çizelge 4.7). Bu eğilimin nedeni PKOS'lu kadınların bilişsel kısıtlama davranışlarına yönelimi ile kısmen açıklanabilmektedir

Polikistik Over Sendromuna eşlik eden endokrin değişikliklerin ayrıca iştahı kontrol eden nöroendokrin devreleri de etkileyebileceği bilinmektedir. Bu durum, PKOS'lu kadınların tokluk durumunu sağlamak amacıyla daha fazla besin tüketmelerini ve iştah düzeylerindeki artmayı açıklamaktadır [400]. Bu sendromlu kadınlarda hipotalamus arkuat çekirdeğindeki oreksijenik nöropeptit (NPY/AgRP) ekspresyonunun daha fazla; buna karşın anoreksijenik nöropeptit (POMC/CART) ekspresyonunun daha az olduğu bulunmuştur [401]. Bu durumda PKOS'lu kadınların enerji alımlarının daha yüksek olması kaçınılmaz bir durumdur. Ayrıca PKOS'a eşlik eden çeşitli metabolik, endokrin ve psikolojik bozukluklar nedeni kadınların daha fazla besin tüketmeye eğilimli olabileceği de belirtilmektedir [402]. Bir diğer yandan PKOS'lu kadınların ağırlık kaybı sürecinde çok zorlandıkları düşünüldüğünde bu kadınların

bilinçli kısıtlama sürecine girmesi de beklenen bir durumdur. Bu sendroma sahip kadınlar, vücut ağırlıklarının sürekli dalgalanması nedeniyle bu süreci “yoyo gibi inişli çıkışlı” olarak tanımlamaktadır. Genellikle yeni bir diyet müdahalesinin yavaş ağırlık kaybı ile başladığı; ancak müdahalenin kesilmesi ile hızlı bir şekilde ağırlık kazanımı olduğu belirtilmektedir [380]. Bunun nedeni, PKOS’lu kadınların hedefledikleri sonuca ulaşmadan diyet ile ilgili müdahaleyi bırakmaları olabileceği düşünülmektedir [385]. Bu durumların hepsi göz önüne alındığında; bu çalışmada fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınların diyetle enerji alımlarının daha düşük olmaya gösterdiği eğilim anlaşılır hale gelmektedir (Bkz. Çizelge 4.7). Fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınların daha az enerji alımına eğilimleri ağırlık kaybı veya ağırlık kaybı sonrasında ağırlık korunumu için daha katı diyet kısıtlamalarına uymaları gerektiğini düşünmelerinden ileri gelebileceği düşünülmektedir.

Diyetle karbonhidrat alımının değerlendirilmesi

Yüksek karbonhidratlı beslenme, PKOS’un patofizyolojisinde yer alabileceği gibi; PKOS’a eşlik eden bir durumda olabilmektedir. Son yıllarda ortaya atılan PANE (pozitif afektif nöro-endokrinoloji) bakış açısına göre; testosteron ödüllendirici ve motivasyonel girdiyi artırarak yeme davranışlarında disregülasyona neden olabilmektedir [403]. Özellikle obeziteye eşlik eden beyin ödüllendirme sistemindeki anormalliklerin katekolamin yolağını indükleyerek karbonhidrata karşı bağımlılık davranışını yani yüksek karbonhidratlı besin tüketme isteğini tetiklediği bilinmektedir [404].

Polikistik Over Sendromlu kadınlarda karbonhidratlara karşı bağımlılık yaptığı bilinmesine karşın; mevcut bu çalışmada fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS’lu kadınların diyetle daha düşük karbonhidrat alımına (gram/gün) eğilimi istatistiksel olarak gösterilmiştir ($p=0,051$) (Bkz. Çizelge 4.7). Bu durum, PKOS’lu kadınlarda karbonhidrata karşı gelişen olumsuz duygu durumu ile ve düşük karbonhidratlı diyetlerin PKOS’a eşlik eden metabolik ve üreme ile ilişkili bozukluklar üzerindeki olumlu etkilerine yönelik gelişen farkındalık ile kısmen açıklanabilmektedir.

Etiyolojik açıdan yüksek karbonhidratlı diyetlerin PKOS gelişimini destekleyebileceği gibi, PKOS ile karakterize hiperandrojenizm de karbonhidratlı besinlere karşı tüketim isteğini arttırabilmektedir. Bununla birlikte diyetle karbonhidrat alım miktarından ziyade tüketilen karbonhidratların örüntüsü bu sendromda daha önemli bir konu haline gelmiştir. Eslamian

ve ark., daha yüksek glisemik indeksli ve yüklü diyet ve düşük diyetle lif alımı ile PKOS arasında önemli ilişkiler olduğunu ortaya koymuşlardır [405].

Bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmı [Alvarez-Blasco ve ark. [390], Toscani ve ark. [391], Moran ve ark. [395], Graff ve ark. [396], Lin ve ark. [394] ve Bennett ve ark. [399]] PKOS'lu ve sağlıklı kadınların diyetle karbonhidrat alımları (g/gün veya %TE) arasındaki farkın anlamlı olmadığını göstermiştir ($p>0,05$). Bu çalışmalar arasından Moran ve ark. [395], Lin ve ark. [394] ve Bennett ve ark. [399] yaptıkları çalışmalarda karşılaştırdıkları hasta ve sağlıklı grubu yaş ve BKİ açısından eşleştirilmemiş olmakla birlikte; PKOS'lu kadınların daha yüksek BKİ ve düşük yaş ortalamasına sahip olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmacılarından Bennett ve ark. [399], logistik regresyon analizler ile grupları yaş ve BKİ açısından eşleştirmesine rağmen; PKOS'lu ve sağlıklı kadınların diyetle karbonhidrat alımının (%TE) istatistiksel benzerliğini koruduğu görülmüştür ($p>0,05$). Bununla birlikte mevcut bu çalışmaya benzer olarak; BKİ açısından eşleştirilmiş ancak daha genç PKOS'lu kadınlar ile sağlıklı kadınların diyetle karbonhidrat alımlarının benzer olduğu Alvarez-Blasco ve ark. [390] ve Toscani ve ark. [391] tarafından da gösterilmiştir. Bu çalışmada kadınlarda yaşı artması ile diyet karbonhidrat alımının (g/gün) arttığı göz önüne alındığında ($r=0,316$; $p=0,010$) (tabloda gösterilmemiş veri); fazla kilolu/obez grupta yaş ayarlanmış analizler ile PKOS'lu kadınlarda diyet karbonhidrat alımlarının artabileceği ve sağlıklı kadınlarda azalabileceği ön görülebilmektedir.

Sağlıklı ve PKOS'lu kadınlarda karbonhidrat alımının benzer olduğunu gösteren çalışmalara karşın; çalışmaların bir kısmında da [Jeanes ve ark. [389], Tsai ve ark. [397], Zhang ve ark. [398] ve Larsson ve ark. [363]] PKOS'lu ve sağlıklı kadınların diyetle karbonhidrat alımları arasındaki farkların anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Jeanes ve ark., BKİ ortalamaları benzer hasta ve sağlıklı grup arasında enerji alımı açısından anlamlı farklılık rapor etmezken; karbonhidrattan gelen enerji yüzdelerinin (%TE) PKOS'lu kadınlarda daha düşük olduğunu rapor etmiştir ($p<0,05$) [389]. Zhang ve ark., BKİ açısından eşleştirilmiş hasta ve sağlıklı grupta diyetle karbonhidrat alımının istatistiksel farklı olduğunu ve PKOS'lu kadınların enerji alımlarının sağlıklı kadınlara göre daha yüksek olmasına rağmen; diyetle karbonhidrat alımlarının (gram/gün) daha düşük olduğunu göstermişlerdir ($p<0,05$) [398]. Buna karşın PKOS'lu kadınların diyetle enerji alımlarının daha düşük olduğunu gösteren bir çalışmada da PKOS'lu kadınların karbonhidrat alımlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Bu çalışmada, diyetle protein ve yağ alımının hasta ve sağlıklı grubunda benzer olduğu

düşünüldüğünde; enerji alımındaki farklılığın karbonhidrat alımından kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir [397]. Sonuçta, PKOS'lu kadınlarda diyetle enerji alımından bağımsız veya enerji alımına bağlı olarak daha düşük bir karbonhidrat alımı olduğu ileri sürülebilir. Mevcut bu çalışmada da fazla kilolu/obez grupta daha düşük enerji alımına eğilim gösteren PKOS'lu kadınların buna paralel bir şekilde daha düşük karbonhidrat alımına da eğilim gösterdiği düşünülebilir ($p=0,051$) (Bkz. Çizelge 4.7).

Diyetle posa alımının değerlendirilmesi

Genel popülasyonda tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı üzerinde olumlu etkileri ile bilinen posanın PKOS'a eşlik eden metabolik sendrom üzerinde terapötik etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir [406]. Lin ve Lujan'ın yaptıkları bir derleme çalışması sonucuna göre; PKOS'lu kadınların diyetle posa alımları yetersizdir [388]. Mevcut bu çalışmada da sağlıklı kadınlar ile karşılaştırıldığında PKOS'lu kadınların diyetle toplam posa alımlarının (gram/gün) daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Bu anlamlı farklılık, fazla kilolu/obez gruplar arasında geçerli olmakla birlikte; normal vücut ağırlıklı gruplarda gösterilmemiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.7). Ancak Bennett ve ark. [399], sağlıklı kadınlara göre PKOS'lu kadınların diyetle toplam posa alımlarının (gram/gün) daha yüksek olduğunu saptamışlardır ($p<0,05$). Bu çalışmada PKOS'lu kadınların diyetle enerji alımlarının (kkal/gün) da sağlıklı kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur ($p<0,05$) [399]. Bu çalışmaya benzer şekilde Moran ve ark. [395] da PKOS'lu kadınların diyet enerji (kkal/gün) ve posa (gram/gün) alımlarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir ($p<0,05$). Bu iki çalışmada da PKOS'lu kadınların diyetle yüksek posa alımı, yüksek enerji alımına bağlı olabileceğinden sonuçları yorumlamak zordur.

Diyetle enerji ve karbonhidrat alımından bağımsız şekilde diyetle posa alımını (gram/gün) değerlendiren çalışmaların birçoğu [Alvarez-Blasco ve ark. [390], Toscani ve ark. [391], Larsson ve ark. [363] ve Lin ve ark. [394]] PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda diyetle toplam posa alımının (gram/gün) istatistiksel olarak benzer olduğunu gösterirken ($p>0,05$); Altieri ve ark. [392], PKOS'lu kadınların posa alımının (gram/gün) sağlıklı kadınlara kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir ($p<0,05$) [392]. Bununla birlikte PKOS'lu kadınların daha yüksek karbonhidrat alımına (gram/gün) yönelik eğilimini gösteren bir çalışmada bu eğilime rağmen; diyet posa alımının (gram/gün) gruplar arasında benzer olması ($p>0,05$), PKOS'lu kadınların posa içeriği olmayan karbonhidrat kaynaklarına (nişasta, şeker vb.) yöneldiklerini

düşündürmektedir. Bunu destekler şekilde; PKOS'lu kadınların diyetle nişasta alımlarının daha yüksek olduğu yine bu çalışmada gösterilmiştir ($p<0,05$) [393]. Bununla birlikte Graff ve ark., diyetle daha yüksek enerji alımına (kkal/gün) rağmen; PKOS'lu kadınların diyet posa alımlarının sağlıklı kadınlarla benzerlik gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bu sonuçlar, PKOS'lu kadınların posa içeriği olmayan enerji kaynaklarına karşı tercihinin göstermektedir. Bu kadınlarda diyet glisemik indeks ve yükünün sağlıklı kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu da bu çalışmada gösterilmiştir ($p<0,05$) [396].

Yakın bir zamanda yapılan kesitsel bir çalışma diyetin karbonhidrat miktarından ziyade karbonhidrat/posa oranının metabolik sendrom ve bileşenleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [407]. Diyet karbonhidrat/posa oranı daha yüksek olan bireylere kıyasla daha düşük olan bireylerin BKİ ortalamasının daha düşük ve insülin duyarlılığının daha yüksek olduğu Morimoto ve ark. tarafından gösterilmiştir [408]. Mevcut bu çalışmada da PKOS'lu kadınların karbonhidrat/posa oranlarının daha yüksek olmaya eğilimi gösterilmiştir ($p<0,10$) (Bkz. Çizelge 4.7). Bu, PKOS'lu kadınların kompleks karbonhidrat kaynaklarından ziyade basit karbonhidrat kaynaklarını tercih ettiklerini gösterebilmektedir. Bu sendroma sahip kadınlardaki bu tercih insülin direnci ve hiperandrojenizm ile ilişkili olabilmektedir.

Beslenmeye ait çeşitli faktörler ve endokrin durum arasında karmaşık bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Diyet kalitesi cinsiyet steroid hormon metabolizmasında düzenleyici rollere sahiptir [391]. Daha yüksek posa alımı ile dışkı hacminin artması sonucunda androjenlerin dışkı ile atımının arttığı ve bu şekilde serumdaki düzeylerinin azaldığı düşünülmektedir. Diyetle posa alımı ayrıca intestinal ortamda bakteriyel beta-glukoronidaz enzim aktivitesi üzerinden de serum androjen düzeylerine etki etmektedir. Bir diğer mekanizma olarak serum cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin düzeylerini arttırarak cinsiyet steroid hormonlarının serumda erişilebilirliğini azaltması ileri sürülmektedir [409].

Diyetle protein alımının değerlendirilmesi

Polikistik Over Sendromlu kadınlarda yüksek proteinli diyetlerin olumlu sağlık sonuçlarını (ağırlık kaybında yağsız vücut kütlelerinin korunması, iyi glisemik kontrol ve kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılması vb.) beraberinde getirmesine rağmen; bu etkilerin daha yüksek protein alımından olabileceği gibi daha düşük karbonhidrat alımından da kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir. Ana ve ara öğünlere yaklaşık 7-15 gram protein eklenmesinin PKOS'lu

kadınlarda insülin duyarlılığını iyileştirdiği gösterildiğinden; yüksek proteinli diyetler, bu sendroma sahip kadınlar için kabul edilebilir bir terapötik yaklaşımdır [410]. Bununla birlikte proteinin iyi kaynaklarından kırmızı et ve işlenmiş et ürünlerinin yüksek düzeylerde tüketiminin fertilitiyi olumsuz etkileyen önemli faktörlerden biri olduğu iyi bilinmektedir [411]. Son yıllarda yapılan bir deneysel çalışmada, PKOS'un üreme ile ilişkili fenotipinin iyileştirilmesi amacıyla diyetle optimum makrobesin ögesi dengesinin orta düzeyde yağ ve karbonhidrat ve düşük düzeyde protein içeren diyet ile sağlanabileceği belirtilmiştir [412].

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda diyetin protein miktarı ve içeriğinin PKOS'a eşlik eden endokrin, metabolik ve üreme bozuklukları üzerine etkisini değerlendirmek ön planda olup; PKOS'lu kadınların diyetle protein alımlarını (gram/gün ve %TE) değerlendirmek daha arka planda kalmıştır. Bu konu üzerine yapılan çalışmaların çoğunda da PKOS'lu kadınların diyet protein alımlarının sağlıklı kadınlardan farklı olmadığı ortaya konulmuştur. Beden Kütle İndeksleri benzer veya eşleştirilmiş PKOS'lu ve sağlıklı kadınların diyetle protein alımları (gram/gün ve %TE) arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) Altieri ve ark. [392], Graff ve ark. [396], Zhang ve ark. [398], Alipour ve ark. [393], Bennett ve ark [399] Larsson ve ark [363] ve Alvarez-Blasco ve ark. [390] tarafından gösterilmiştir. Mevcut bu çalışmada da (Çizelge 4.8) BKİ'leri eşleştirilmiş hasta ve sağlıklı grubunda aynı istatistiksel benzerlik bulunmuş olup; diyetle protein alımı sağlıklı kadınlarda $63,0 \pm 14,9$ ve PKOS'lu kadınlarda $60,9 \pm 19,9$ gram/gündür ($p>0,05$). Beden Kütle İndeksi açısından eşleştirilmiş gruplara ek olarak; Lin ve ark. [394], Moran ve ark. [395] ve Tsai ve ark. [397] BKİ açısından eşleştirilmemiş hasta ve sağlıklı grup arasında diyetle protein alımlarının (g/gün ve %TE) benzer olduğunu göstermiştir ($p>0,05$). Toscani ve ark. [391] ise sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda daha düşük protein alımına (gram /gün) eğilim olduğunu göstermiştir ($69,2 \pm 30,7$ ve $80,8 \pm 32,6$ gram/gün) ($p=0,05$).

Toplam protein alımından (gram/gün ve %TE) bağımsız olarak vücut ağırlığı başına protein alımının (gram/kg) sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olduğu bu çalışmada gösterilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.8). Bu durum, PKOS'lu kadınların ağırlık kaybı için yüksek proteinli diyetlere eğilimi ile açıklanabilmektedir. Diyetin protein miktarı ile vücut ağırlık kaybı arasındaki ilişkiye ek olarak; protein türü ile infertilite arasındaki ilişki de son zamanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmektedir. Eslamian ve Hekmatdoost, bitkisel temelli bir diyetin PKOS için koruyucu ve buna karşın hayvansal temelli bir diyetin PKOS için risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür [413]. Bunu destekler bir şekilde, PKOS'lu

kadınların bitkisel protein kaynaklarından ziyade hayvansal protein kaynaklarını tüketmeyi tercih ettikleri Shisheghar ve ark. tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların kurubaklagil ve sebze tüketimi (gram/gün) daha az ve yumurta tüketimi (gram/gün) daha fazladır ($p<0,05$) [414]. Mevcut bu çalışmada da sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda bitkisel protein alımlarının daha düşük olduğu rapor edilmiştir [PKOS (+): $24,3 \pm 5,9$ ve PKOS (-): $28,2 \pm 7,0$ gram/gün] ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.8).

Chavarro ve ark., “Fertilite Diyet Skoru” ile 8 diyet ile ilişkili faktörün fertilite üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Daha yüksek puanların daha düşük infertilite riskini gösterdiği bu diyet skoruna proteinin infertilite üzerindeki etkisi de dahil edilmiştir [304]. Bu çalışmada, sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda toplam protein fertilite skorunun daha düşük olduğu ($p<0,05$) ve hayvansal protein fertilite skorunun daha düşük olmaya eğilim gösterdiği ($p<0,10$) saptanmıştır (Bkz. Çizelge 4.9). Sendroma sahip kadınların düşük puanlar alması, yüksek infertilite riski şeklinde yorumlanmaktadır. Noormohammadi ve ark., fertilite diyet skorunun azalmış PKOS olasılığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte PKOS'lu kadınlarda Fertilite Diyet Skorunun değerlendirildiği çalışmaların yetersiz olması nedeniyle araştırmacılar daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır [415]. Bu sendromda diyet ile ilişkili inflamasyonun patogeneze yer alabileceği ön görülmektedir. Diyet indüklü oluşturulan bu inflamatuvar durum, doğrudan ovaryum ve adrenal kaynaklı androjen üretimini artırdığı gibi; dolaylı olarak insülin direnci üzerinden hiperandrojenizmi tetikleyebilmektedir. Bugüne kadar özellikle hayvansal kaynaklı proteinlerin doğrudan veya dolaylı yollar üzerinden infertiliteye neden olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda daha düşük puanlar ile ilişkilendirilen yüksek bir infertilite riski söz konusudur. Bu sonuç, PKOS'un patogenezinde diyet ile ilişkili faktörlerin yer alabileceğini düşündürmektedir.

Diyetle yağ alımının değerlendirilmesi

Polikistik Over Sendromlu kadınlarda artmış obezite riski, yapılan araştırmaların yönünü PKOS'lu kadınların beslenme alışkanlıklarına doğru kaydırmakla birlikte; özellikle yüksek enerji içeriği nedeniyle diyetle yağ alımı ilgi çeken bir konu haline gelmiştir [416]. Bu konu üzerine yapılan ilk çalışmalardan birinde diyetle toplam yağ alımı (gram/gün ve %TE) ile PKOS'un ana özelliklerinden ovülatör infertilite arasında anlamlı bir ilişki olmadığı

bulunmuştur. Chavarro ve ark., aynı zamanda tekli doymamış yağ asidinden gelen enerji yüzdesinin %2'si olacak şekilde trans yağ asidi ile yer değiştirmesi sonucunda ovülasyon infertilite riskinin iki kattan daha fazla arttığını ortaya koymuşlardır [417]. Sonuçta diyetle tekli doymamış yağ asidi alımında azalmanın ovülasyon disfonksiyon üzerinden PKOS patogeneziinde yer alabileceği görülebilmektedir. Mevcut bu çalışmada da normal vücut ağırlıklı sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların tekli doymamış yağ asidinden gelen enerji yüzdesinin daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Buna karşın fazla kilolu/obez gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.9). Hasta ve sağlıklı grup arasında bulunan farklılığın fazla kilolu/obez kadınlardan ziyade normal vücut ağırlıklı kadınlarda bulunması, PKOS'ta obeziteden bağımsız diyet indüklü inflamasyonun olabileceğini düşündürmektedir.

Polikistik Over Sendromlu kadınların diyetle yağ alımlarının sağlıklı kadınlara kıyasla farklı olabileceği ileri sürülmesine rağmen; bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir [416]. Bu konuda yapılan çalışmaların bazılarında [Alvarez-Blasco ve ark. [390], Altieri ve ark. [392], Tsai ve ark. [397], Larsson ve ark. [363], Alipour ve ark. [393], Lin ve ark. [394], Navarro-Lafuente ve ark. [416]] hasta ve sağlıklı grubun diyetle yağ alımlarının (gram/gün ve %TE) istatistiksel olarak benzer olduğu gösterilmiştir ($p>0,05$). Buna karşın çalışmaların bir kısmında [Barr ve ark. [418], Ahmadi ve ark. [419], Zhang ve ark. [398], Szczuko ve ark. [420], Amirjani ve ark. [421] ve Barrea ve ark. [422]] diyetle yağ alımının (gram/gün ve %TE) gruplar arasında farklı olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$).

Navarro-Lafuente ve ark. ve Lin ve ark. sağlıklı kadınlara göre BKİ ortalaması daha yüksek PKOS'lu kadınların diyetle toplam yağ alımlarının (gram/gün) sağlıklı kadınlar ile benzer olduğunu istatistiksel olarak ortaya koymuşlardır ($p>0,05$) [394, 416]. Lin ve ark.'nın yaptığı çalışmaya karşın; Navarro-Lafuente ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada logistik regresyon analizler ile hasta ve sağlıklı grubun yaş ve BKİ'leri eşleştirilmiştir. Bu eşleştirmeye rağmen; PKOS'lu ve sağlıklı kadınların diyetle toplam yağ alımları (g/gün) arasındaki istatistiksel benzerlik devam etmiştir ($p>0,05$) [416]. Alipour ve ark., BKİ ve yaş ortalamaları benzer hasta ve sağlıklı grupta toplam yağ alımının (gram/gün) da benzer olduğunu göstermişlerdir ($p<0,05$) [393]. Alvarez-Blasco ve ark., mevcut bu çalışmaya benzer olarak BKİ açısından eşleştirilmiş ancak daha genç PKOS'lu kadınların diyetle yağ alımlarının (gram/gün) sağlıklı kadınlar ile benzer olduğunu rapor etmişlerdir ($p>0,05$) [390]. Diyetle toplam yağ alımına ek olarak doymuş, tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri alımlarının (gram/gün) da hasta ve

sağlıklı grubunda benzer olduğu mevcut bu çalışmada (Bkz. Çizelge 4.9) ve yukarıda bahsedilen diğer çalışmalarda gösterilmiştir [390, 394, 416].

Altieri ve ark. BKİ ve yaş ortalamaları benzer hasta ve sağlıklı grubunun diyet toplam yağ alımlarının da benzer olduğunu ($p>0,05$); ancak yağdan gelen enerji yüzdelerinin PKOS'lu kadınlarda daha düşük olduğunu ($\%37,0 \pm 6,5$ ve $\%38,4 \pm 5,5$) ($p<0,05$) göstermişlerdir [392]. Mevcut bu çalışmada da toplam yağ alımından (gram/gün) bağımsız olarak yağdan gelen enerji yüzdesinin normal vücut ağırlıklı sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda daha düşük olmaya eğilimi ortaya konulmuştur ($\%38,2 \pm 3,6$ ve $\%41,1 \pm 4,8$) ($p=0,058$) (Bkz. Çizelge 4.10). Altieri ve ark.'nın ortaya koyduğu bu anlamlı farklılık karbonhidrattan gelen enerji yüzdesinin PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olmaya eğilimi ile açıklanabilir (sırasıyla $\%48,1 \pm 6,3$ ve $\%46,2 \pm 6,6$) ($p=0,083$) [392]. Mevcut bu çalışmada da normal vücut ağırlıklı grupta sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların karbonhidrattan gelen enerji yüzdesi (%) daha yüksek görünmesine rağmen; anlamlı değildir (sırasıyla $\%44,2 \pm 6,0$ ve $\%42,2 \pm 5,9$) ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.7). Buna karşın Tsai ve ark. sağlıklı kadınlara kıyasla BKİ ortalamaları daha yüksek PKOS'lu kadınların diyetle toplam yağ alımından (gram/gün) bağımsız olarak yağdan gelen enerji yüzdesinin (%) daha yüksek olduğunu saptamışlardır ($p<0,05$). Anlamlı farklılığın nedeni karbonhidrattan gelen enerji yüzdesinin (%) PKOS'lu kadınlarda daha düşük olması ile açıklanabilmektedir [397]. Larsson ve ark. da BKİ ve yaş ayarlanmış analizler sonucunda PKOS'lu ve sağlıklı kadınların yağdan gelen enerji yüzdelerinin benzer olduğunu; buna karşın PKOS'lu kadınlarda karbonhidrattan gelen enerji yüzdesinin (%) daha yüksek olduğunu bulmuşlardır [363]. Sonuçta, sağlıklı kadınlar ile karşılaştırıldığında BKİ açısından eşleştirilmiş PKOS'lu kadınların karbonhidrattan gelen enerji yüzdesinin daha yüksek olması; buna karşın daha yüksek BKİ değerine sahip PKOS'lu kadınların yağdan gelen enerji yüzdesinin daha yüksek olması, PKOS varlığının öncelikle karbonhidrattan gelen enerji yüzdesi üzerinde ve obezite varlığının öncelikle yağdan gelen enerji yüzdesi üzerinde etkiye sahip olduğunu düşündürmüştü ve bu etki genel olarak toplam enerji yüzdesinin yağdan veya karbonhidrattan gelen enerji yüzdesinde artma şeklindedir.

Altieri ve ark. ve Alvarez-Blasco ve ark., Larsson ve ark., Lin ve ark. ve Toscani ve ark., PKOS'lu kadınlarda doymuş yağ alımının (gram/gün ve %TE) sağlıklı kadınlar ile benzer olduğunu göstermiştir ($p<0,05$) [363, 390-392, 394]. Buna karşın; Barr ve ark., PKOS'lu kadınların diyetle doymuş yağ alımlarının (g/gün) daha yüksek olduğunu ($p<0,05$); ancak doymuş yağdan gelen enerji yüzdesinin PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda benzer olduğunu

göstermiştir ($p>0,05$). Bu durum, sağlıklı kadınlara göre PKOS'lu kadınların diyetle enerji alımlarının (kkal/gün) anlamlı olarak daha yüksek olması ile kısmen açıklanabilmektedir [418]. Moran ve ark. ise PKOS'lu kadınlarda doymuş yağdan gelen enerji yüzdesinin sağlıklı kadınlara göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir ($p<0,05$) [395]. Mevcut bu çalışmada ise diyetle doymuş yağ alımının (g/gün veya %TE) PKOS varlığından ziyade fazla kiloluluk veya obezite varlığından etkilendiği görülmektedir. Normal vücut ağırlıklı kadınlara göre fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınların doymuş yağdan gelen enerji yüzdelерinin daha yüksek olduğu ($p<0,05$) ve doymuş yağ asidi alımının (gram/gün) yüksek olmaya eğilimli olduğu ($p<0,10$) saptanmıştır (Bkz. Çizelge 4.10). Gonzalez ve ark., PKOS'lu kadınlarda doymuş yağ asidi alımının obeziteden bağımsız olarak pro-aterojenik inflamasyonu tetiklediğini; buna karşın bu etkinin obezite ile birlikte daha da şiddetlendiğini ortaya koymuştur [423].

Polikistik Over Sendromunun karakteristik özelliği olan hiperandrojenizmin düşük dereceli kronik inflamasyonun kaynağı olabileceği ve tam tersi bir şekilde inflamasyon varlığının da doğrudan veya dolaylı olarak androjen üretimini desteklediği iyi bilinmektedir. Özellikle diyet indüklü inflamasyon, insülin direnci üzerinden hiperandrojenizmi desteklemektedir. Bu sendroma sahip kadınlarda görülen bu kısır döngü tüm semptomları kötüleştirmekte ve bir kartopu etkisi ile sonuçlanabilmektedir [424].

Diyetle vitamin ve mineral alımının değerlendirilmesi

Yakın zamanlarda PKOS ve yükselmiş homosistein düzeyi (hiperhomosisteinemi) arasında bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin PKOS'a eşlik eden üreme ve metabolik bozukluklara temel oluşturabileceği ileri sürülmektedir [425]. Hiperhomosisteineminin artan rolünden dolayı, PKOS'lu kadınlarda B₆, B₉ ve B₁₂ vitaminleri üzerine odaklanılmıştır [426]. Mevcut bu çalışmada fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlara göre PKOS'lu kadınlarda diyetle daha düşük B₆ vitamini alımına eğilim gösterilmiştir [PKOS (+): $1,19 \pm 0,43$ ve PKOS (-): $1,46 \pm 0,38$ mg/gün ($p=0,066$)]. Buna ek olarak; diyetle B₉ ve B₁₂ vitamin alımları açısından gruplar arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.11). Szczuko ve ark., PKOS'lu ve sağlıklı kadınların diyet B₆ ve B₁₂ vitamini alımları arasında anlamlı bir farklılığın olmadığını ($p>0,05$); ancak PKOS'lu kadınlarda diyetle B₉ vitamini alımının daha düşük olduğunu göstermiştir ($p<0,05$). Bu çalışmada aynı zamanda bu vitaminlerin serum düzeyleri de değerlendirilmiş ve PKOS'lu kadınların serum B₆ ve B₉ düzeylerinin ($\mu\text{g/mL}$) daha düşük olduğu ($p<0,05$) ve B₁₂ vitamininin serumda daha düşük düzeylere ($\mu\text{g/mL}$)

eğilim gösterdiği saptanmıştır ($p<0,10$). Bu çalışmada diyetle vitamin alımlarının enerji alımından bağımsız değerlendirilmesi bir sınırlılık olarak kabul edilebilmektedir [427]. Bu vitaminlere ek olarak B₂ vitamini de tek karbon metabolizması ile üreme fonksiyonlarına dahil olabilmektedir [428]. Önemli bir antioksidan vitamin olan riboflavinin diyetle yetersiz alımı oksidatif stresi arttırarak PKOS ilişkili semptomların oluşumuna neden olabilmektedir [429]. Mevcut bu çalışmada normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez grupta sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların daha düşük B₂ vitamini alımına (mg/gün) eğilimi gösterilmiştir ($0,05<p<0,10$) (Bkz. Çizelge 4.11).

Sendromun gelişiminde mitokondriyal fonksiyon bozukluklarının rol aldığı bilinmektedir. Bu disfonksiyonları tetikleyen risk faktörlerinden “azalmış ATP üretimi” ve “artmış ROS salınımı” değiştirilebilir olması nedeniyle çalışmalarda odak noktası haline gelmiştir [430]. Wang ve ark., PKOS'lu kadınların granuloza hücrelerinde azalmış ATP üretimi ve nikotin amid adenin dinükleotit (NAD) düzeyleri ve ROS birikimi ile karakterize bir mitokondriyal dinamiğin olduğunu ortaya koymuştur [431]. Bununla birlikte B₃ vitamininin oksidatif fosforilasyon ve mitokondriyal biyogenezi desteklediği ve B₁ vitaminin metabolik yolları desteklediği ve mitokondriyal fonksiyonları iyileştirdiği iyi bilinmektedir. Buna ek olarak B₅ vitamini, asetil KoA öncüsü olarak mitokondriyal enzimler için esansiyel role sahiptir [432]. Mevcut bu çalışmada fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda diyetle B₁ vitamini ve B₅ vitamini alımının (mg/gün) daha düşük olduğu ($p<0,05$); buna karşın diyetle B₃ vitamini alımının (mg/gün) benzer olduğu ($p>0,05$) gösterilmiştir (Bkz. Çizelge 4.11). Szczuko ve ark., diyetle B₁, B₂ ve B₃ vitamini alımının (mg/gün) PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda istatistiksel olarak benzer olduğunu rapor etmiştir ($p>0,05$). Bununla birlikte serumda B₁, B₃, B₅ vitamin düzeylerinin ($\mu\text{g/mL}$) sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda daha düşük olduğunu göstermiştir ($p<0,05$) [428].

Oksidan ve antioksidan üretimi arasında aşırı ROS üretimine doğru kayan denge bozukluğu olarak adlandırılan oksidatif stresin PKOS patogenezinde önemli potansiyel faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir [433]. Sendromdaki bu oksidatif stres birçok genetik, çevresel ve endokrin faktörle ilişkili olduğu gibi beslenme ile ilişkili olabilmektedir [434]. Bu noktada antioksidan besin öğeleri önem kazanmış ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan biri, sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların diyetle antioksidan vitamin ve mineral alımının (A, C, E vitaminleri ve selenyum, çinko vb.) daha düşük olduğunu ortaya koymuştur ($p<0,05$) [435]. Bu çalışmada da sağlıklı kadınlar ile karşılaştırıldığında PKOS'lu

kadınların diyetle C vitamini alımının daha düşük olduğu gösterilmiştir [PKOS (+): $95,2 \pm 49,4$ ve PKOS (-): $129,6 \pm 59,7$ mg/gün) ($p < 0,05$) (Bkz. Çizelge 4.11).

Alvarez-Blasco ve ark., Graff ve ark. ve Lin ve ark., hasta ve sağlıklı grubun diyetle vitamin ve mineral alımlarının (mg/gün veya mcg/gün) benzer olduğunu göstermiştir ($p > 0,05$) [390, 394, 396]. Ancak Moran ve ark. diyetle mineral ve vitamin alımlarının PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir ($p < 0,05$). Polikistik Over Sendromlu kadınların diyetle enerji alımlarının (kJ/gün) daha yüksek olduğu bu çalışmada buna bağlı bir şekilde PKOS'lu kadınların diyetle vitamin ve mineral alımlarının da yüksek olması beklenmektedir [395]. Bu çalışmada fazla kilolu/obez grupta sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların diyetle B₁ vitamini (mg/gün), B₅ vitamini (mg/gün), demir (mg/gün), potasyum (mg/gün), magnezyum (mg/gün) ve bakır (mg/gün) alımlarının daha düşük olması, diyet enerji alımının daha düşük olmaya eğilimi ile açıklanabilmektedir. Ayrıca PKOS'lu kadınların diyetle B₂ (mg/gün), B₆ (mg/gün) ve C vitamini (mg/gün) ve çinko (mg/gün) alımları daha düşük olmaya istatistiksel eğilim göstermektedir ($p < 0,10$) (Bkz. Çizelge 4.11). Sonuç olarak PKOS'lu kadınların ağırlık kaybı amacıyla başvurdukları daha düşük enerjili diyetlerde öncelikle bu vitamin ve minerallerin besinsel kaynaklarını tüketmede azaltmaya gittikleri söylenebilir. Özellikle enerji metabolizmasında önemli rolleri ile bilinen ve/veya antioksidan vitaminlerin alımında azalma ve birçok enzimin kofaktörü olarak bilinen ve/veya insülin direnci ile ilişkilendirilen bazı minerallerin alımındaki azalma bu sendroma sahip kadınlarda enerji metabolizmasındaki anormallikleri, oksidatif durumu ve insülin direncini daha da şiddetlendirebilmektedir.

5.4. Bireylerin Uyku Alışkanlıkları ve Uyku Kalitelerinin Değerlendirilmesi

Uyku alışkanlığının niceliksel değerlendirilmesi

Polikistik Over Sendromlu kadınlarda kısa gece uyku süresi ve gündüz aşırı uykululuk hali ile karakterize kötü uyku kalitesi yaygın görülmektedir [436]. Mevcut bu çalışmada, normal vücut ağırlıklı grupta PKOS'lu kadınların uyku sürelerinin anlamlı olarak daha kısa olduğu gösterilmiştir ($p < 0,05$) (Bkz. Çizelge 4.12). Buna benzer olarak; Tasali ve ark., PKOS'lu kadınların yaş ortalamaları eşleştirilmiş sağlıklı kadınlara kıyasla anlamlı olarak daha kısa toplam uyku süresine sahip olduğunu göstermişlerdir ($p < 0,05$) [437]. Buna karşın; Hachul ve ark., PKOS'lu kadınların uyku süresinin sağlıklı kadınlardan farklı olmadığını

göstermişlerdir. Yine bu çalışmada hiperandrojenizmi olan ve olmayan PKOS'lu kadınlarda da uyku sürelerinin benzer olduğu gösterilmiştir ($p>0,05$) [438]. Lim ve ark. da uyku süresi ile PKOS'u tanımlayan androjenik parametreler arasında (total testosteron düzeyi ve serbest androjen indeksi) bir ilişki olmadığını göstermişlerdir. Ancak altı saatten az uyuyan sağlıklı kadınlarda menstrüal anormalliklerin daha sıklıkla olduğu yine bu çalışmada rapor edilmiştir [439]. Bundan yola çıkarak uyku süresinin hiperandrojenizmden ziyade menstrüal disfonksiyonlar ile ilişkili olabileceği öngörülebilmektedir. Mevcut bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda uyku süresi ile menstrüal döngü aralığı ve serbest androjen indeksi (FAI) arasında anlamlı ilişki olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$) (tablolarda gösterilmemiş veri). Bunun nedeni kadınların uyku sürelerinin günde 6,5-8,5 saat aralığında sınırlandırılması olabilmektedir. Ulusal Uyku Kuruluşu'nun (National Sleep Foundation, NSF) uyku süresi önerilerine göre, genç yetişkin (18-25 yıl) ve yetişkinler (26-64 yıl) için önerilen uyku süresi 7-9 saattir. Bununla birlikte, bu yaş aralığında uyku süresinin 6 saatten az ve 10 saatten fazla olması da önerilen aralığın dışında kalmaktadır [440].

Mevcut bu çalışmada ayrıca fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların daha uzun uyku sürelerine sahip olmaya eğilim gösterdiği rapor edilmiştir ($p=0,072$) (Bkz. Çizelge 4.12). Buna durum, fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların yaş ortalamaları ve herhangi bir işte çalışma yüzdelерinin (%) daha düşük olması ile kısmen açıklanabilmektedir. Hublin ve ark. da yaş ile özellikle de kadınlarda uyku sürelerinde hafif düzeyde bir azalmanın olduğunu göstermişlerdir [441].

Bu çalışmada normal vücut ağırlıklı kadınlara kıyasla fazla kilolu/obez sağlıklı kadınların uyku sürelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$) (Bkz. Çizelge 4.12). Bonanno ve ark., yaptıkları gözlemsel bir çalışmada uykunun niceliksel ve niteliksel olarak fazla kiloluluk/obezite için önemli risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Yetersiz uyku süresine sahip yetişkinlerin birçok nedenden dolayı (azalmış fiziksel aktivite, metabolik değişiklikler, bozulmuş yeme davranışları vb.) obezitenin artmış riskine sahip olduğu ileri sürülmektedir [442]. Ayrıca yetersiz uykunun enerji alımını arttırmaya ve enerji harcamasını azaltmaya yönelik bir nöroendokrin değişikliğe neden olduğu ve ventrolateral preoptik alanda uyku destekleyici nöronların inaktivasyonu nedenli oreksijenik nöropeptileri aktive ederek bunu gerçekleştirdiği hipotez edilmektedir [443]. Yetersiz uyku süresi ghrelin düzeylerini arttırarak ve leptin düzeylerini azaltarak besin tüketimi sırasında hedonik sinyalleri aktive etmekte ve bu şekilde besin tüketimini arttırmaktadır. Bununla birlikte

yetersiz uyku yorgunluğa neden olarak egzersiz kapasitesini düşürmekte ve enerji harcamasını azaltmaktadır [444].

Mevcut bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda uyku süresi ile yeme davranışlarını değerlendiren ABIÖ ve ÜFYO toplam puanı arasında ve BKİ (kg/m^2) arasında anlamlı ilişkinin olmadığı gösterilmiştir ($p>0,05$) (tablolarda gösterilmemiş veri). Bu durum, daha öncede bahsedildiği gibi PKOS'lu kadınların uyku sürelerinin önerilen saat aralıklarında olması ile açıklanabilir.

Mevcut bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda uyku süresi ile insülin direnci arasında negatif bir korelasyonun olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) (tablolarda gösterilmemiş veri). Uyku süresinin artması ile insülin direncinde azalma beklenmesine rağmen; Shan ve ark., uyku süresi ile tip 2 diyabet riski arasında U şekilli bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Günlük uyku süresinin 7-8 saat olması “en düşük risk” olarak belirlenmiş olup; bu süreden daha kısa ve uzun uyku sürelerinin tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [445]. Bu çalışmada uyku süresi anlamlı düzeyde daha düşük PKOS'lu kadınlarda aynı zamanda daha yüksek insülin direnci varlığı, PKOS'lu kadınlarda uyku süresi ve insülin direnci arasında olası bir ilişkiyi desteklemektedir.

Uyku kalitesinin değerlendirilmesi

Helvaci ve ark., yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında PKOS'lu kadınlarda uyku bozukluklarının daha yaygın görüldüğünü ortaya koymuşlardır. Buna karşın; bu meta-analiz değerlendirmesine dahil edilen çalışmaların çoğu, sendromdan ciddi düzeyde etkilenen obez PKOS'lu kadınları içerdiğinden genel popülasyonu yansıtmamaktadır [446]. Uyku kalitesini PUKI ölçeğinin toplam puanı ile değerlendiren mevcut bu çalışmada, PKOS'lu kadınların anlamlı olarak daha yüksek PUKI toplam puanına sahip olduğu ve anlamlı farklılığın aynı zamanda fazla kilolu/obez gruplar arasında da olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.14). Bu çalışma sonucuna benzer olarak; Chouhan ve ark. [447], Çaltekin ve ark. [448], Gökmen Karasu ve ark. [449], Su ve ark. [450] da PKOS'lu kadınlarda PUKI puanının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir ($p<0,05$). Bundan farklı olarak; Kutenae ve ark. [285] ve Hachul ve ark. [438] hasta ve sağlıklı grupta PUKI toplam puanlarının benzerlik gösterdiğini ortaya koymuştur ($p>0,05$).

İndeks toplam puanının 5'den yüksek olması "kötü uyku kalitesi" olarak tanımlanmaktadır. Mevcut bu çalışmada, sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların uyku kalitesinin daha büyük bir yüzdede "kötü" olarak sınıflandırıldığı belirtilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.14). Hachul ve ark., hasta ve sağlıklı grubun toplam puanları arasındaki farkın anlamlı olmadığını gösterirken; uyku kalitesinin dağılım yüzdesi arasındaki farkın anlamlı olduğunu ve mevcut bu çalışmaya benzer olarak PKOS'lu kadınların uyku kalitesinin daha büyük bir yüzdede "kötü" olarak sınıflandırıldığını ortaya koymuşlardır ($p<0,05$) [438]. Shreeve ve ark. ve Çaltekin ve ark. da PKOS'lu kadınların daha yüksek sıklıkta kötü uyku kalitesine sahip olduğunu bulmuşlardır [448, 451].

Ölçeğin Öznel Uyku Kalitesi alt bileşeni dağılımına bakıldığında; hasta ve sağlıklı grup arasında anlamlı farklılık olduğu ve PKOS'lu kadınların uyku kalitelerini daha az sıklıkta "iyi/oldukça iyi" şeklinde ifade ettikleri gösterilmiştir ($p<0,05$) (tablolarda gösterilmemiş veri). Polikistik Over Sendromlu kadınların Öznel Uyku Kalitesi bileşen puanı da PKOS'lu kadınlarda daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.15). Benzer olarak; Gökmen Karasu ve ark. [449], Kutenae ve ark. [285], Chouhan ve ark. [447], Çaltekin ve ark. [448] da PKOS'lu kadınlarda Öznel Uyku Kalitesi alt bileşen puanının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur ($p<0,05$) [285].

Bu araştırma sonucuna göre sendrom varlığına fazla kiloluluk/obezitenin eklenmesi ile uyku kalitesi daha da kötüleşmektedir. Obezitenin beraberinde getirdiği anatomik değişiklikler özellikle obstrüktif uyku apnesi üzerinden uyku kalitesini etkilediği iyi bilinmektedir. Ayrıca fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda daha anormal duygu durumu ve beslenme davranışlarının varlığı (Bkz. Çizelge 4.5, 4.6 ve 4.16, 4.17), bu iki durumun da kötü uyku kalitesinin bir nedeni olabileceğini düşündürmüştür. Bunların dışında PKOS'lu kadınlarda yüksek kortizol düzeylerinin mevcut olması da bu kadınlarda uyku bozuklukları ile birlikte uyku kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Uyku latansının değerlendirilmesi

Polikistik Over Sendromlu kadınlar uykuya dalmada ve uykuyu sürdürmede birçok zorluk yaşadıklarını sıklıkla ifade etmektedirler [452]. Mevcut bu çalışmada, sağlıklı kadınlar ile karşılaştırıldığında PKOS'lu kadınların uzun uykuya dalma sürelerine eğilimi gösterilmiştir ($p=0,066$) (Bkz. Çizelge 4.15). Bu sonuç da PKOS'lu kadınların uykuya dalmada güçlük

çektiklerini ortaya koymaktadır. Tasali ve ark. PKOS’lu kadınların uykuya dalma sürelerinin daha fazla olduğunu belirtmiştir ($p<0,05$) [437]. Moran ve ark., PKOS’lu kadınların üçte birinden fazlasının “uykuya dalmada sıklıkla güçlük çektiğini” ve beşte birinin “sık sık sebepsiz yere uyanarak kısa süre içerisinde uykuya devam edemediğini” saptamıştır [453]. Bu sonuçlardan farklı olarak; Hachul ve ark., PKOS’lu ve sağlıklı kadınlarda uykuya dalma süresinin benzerlik gösterdiğini rapor etmişlerdir ($p>0,05$) [438]. Uyku Latansı bileşen puanı değerlendirildiğinde; sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS’lu kadınların bileşen puanının daha yüksek olduğu da bu çalışmada bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.15). Gökmen Karasu ve ark. ve Chouhan ve ark. PKOS’lu kadınların Uyku Latansı bileşen puanının daha yüksek olduğunu [447, 449]; ancak Kutenaee ve ark., PKOS’lu ve sağlıklı kadınlar arasında Uyku Latansı bileşen puanı açısından anlamlı bir farklılığın olmadığını ortaya koymuştur ($p>0,05$) [285].

Moran ve ark., uykuya dalma süresi üzerinde obeziteden ziyade depresyonun anlamlı rolü olduğunu belirtmiştir [453]. Depresyonlu bireylerde uyku alışkanlıklarında değişiklikler (uykuya dalmada zorluk, uyku sırasında sıklıkla uyanma vb.) yaygın olarak görülmektedir [454]. Mevcut bu çalışmada sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS’lu kadınlarda Beck Depresyon Ölçeği toplam puanının daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.16). Bu noktada mevcut bu çalışmada normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınlar arasında Uyku Latansı bileşen puanı ve uykuya dalma süresi istatistiksel olarak benzerdir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.15). Sonuçta mevcut bu çalışmada da uykuya dalma süresi üzerinde obeziteden ziyade depresyon varlığının etkisi olabileceği ileri sürülebilmektedir. Ayrıca bu çalışmada depresyonun vegetatif belirtileri altında uyku alışkanlıkları da değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda PKOS’lu ve sağlıklı kadınlar arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Polikistik Over Sendromlu kadınların neredeyse yarısının eskisi gibi uyuyamadıklarını, en az 1-2 saat öncesinde uyandıklarını veya tekrar uykuya dalamadıklarını belirtirken; sağlıklı kadınların büyük bir çoğunluğu (%84,8) her zamanki gibi uyuduğunu belirtmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.17).

Başlı başına bir stres etkeni olarak bilinen uyku yoksunluğu ve bozukluğu, yüksek kortizol düzeyleri ile ilişkilidir. Bu nedenle, PKOS’lu kadınlarda hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksının strese bağlı hiperaktivitesi ile uyku bozuklukları arasında bir ilişki olması mümkün görülmektedir. Bunun destekler bir şekilde; mevcut bu çalışmada, PKOS’lu kadınların sabah serum kortizol düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.27).

Uykuya dalmada güçlük aynı zamanda sempatik sinir sistemi aktivasyonu üzerinden leptin salınımını inhibe edebilmektedir. Oluşan bu hormonal dengesizlik, insülin direnci için zemin hazırlamaktadır [455, 456].

Uyku etkinliğinin değerlendirilmesi

Pittsburg Uyku Kalite İndeksinin Alışılmış Uyku Etkinlik Yüzdesi (%) değerlendirildiğinde; hasta ve sağlıklı grup arasında istatistiksel anlamlı farklılığın olmadığı mevcut bu çalışmada görülmüştür ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.15). Benzer şekilde; Hachul ve ark. [438] ve Kutenae ve ark. [285] yaş ve BKİ açısından eşleştirilmiş hasta ve sağlıklı grubunda Alışılmış Uyku Etkinliği yüzdesinin benzerlik gösterdiğini ortaya koymuşlardır [285, 438]. Shreeve ve ark. [451] ve Tasali ve ark. [437] PKOS'lu kadınlarda Alışılmış Uyku Etkinliği yüzdesinin (%) daha düşük olduğunu göstermişlerdir ($p<0,05$). Mevcut bu çalışmada da anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen; PKOS'lu kadınların Uyku Etkinliği yüzdesinin daha düşük olmaya eğilimli olduğu rapor edilmiştir ($p=0,083$) (Bkz. Çizelge 4.15).

Pittsburg Uyku Kalite İndeksinin Alışılmış Uyku Etkinliği yüzdesine ek olarak bileşen puanı değerlendirildiğinde; Chouhan ve ark., PKOS'lu kadınlarda bileşen puanının daha yüksek olduğunu; buna karşın puanlar arasındaki farkın anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir [447]. Benzer şekilde; Hachul ve ark. [438] ve Kutenae ve ark. [285] BKİ açısından eşleştirilmiş hasta ve sağlıklı grupta Alışılmış Uyku Etkinliği alt bileşen puanının benzerlik gösterdiğini ortaya koymuşlardır [285, 438]. Buna karşın; Karasu ve ark. ve Çaltekin ve ark. PKOS'lu kadınlarda bu alt bileşen puanının daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir [448, 449]. Bu bileşen puanının yüksek olmasının Alışılmış Uyku Etkinliği yüzdesinin daha düşük olması anlamına geldiği unutulmamalıdır.

Helvaci ve ark., bir meta-analiz çalışmasında literatürdeki çalışmaların yalnızca bir kısmında PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında alışılmış uyku etkinliğinin anlamlı olarak farklı olduğu sonucuna varmışlardır [446]. Mevcut bu çalışmada da uyku süreleri benzer ve uyku bozukluğuna sahip olmayan kadınların çalışmaya dahil edilmesi, anlamlı bulunmayan sonuçları kısmen açıklayabilmektedir.

Uyku bozukluğunun değerlendirilmesi

Polikistik Over Sendromlu kadınlarda uyku bozukluklarının sıklığında bir artma mevcuttur [452]. Uyku bozuklukları uykusuzluk, uykuya dalmada zorluk, gece sık sık uyanma, gündüz uykululuk hali veya uyku sırasında anormal duygu durumu nedenli gelişen bir veya daha fazla komplikasyondan muzdarip olunması ile ortaya çıkmaktadır [285].

Pittsburg Uyku Kalite İndeksinin Uyku Bozuklukları alt bileşen puanı değerlendirildiğinde; gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu görülmekte olup; sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda bu alt bileşen puanının daha yüksek olduğu ve anlamlı farklılığın fazla kilolu/obez gruplar arasındaki farktan kaynaklandığı bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.15). Benzer olarak; Çaltekin ve ark. [448] ve Chouhan ve ark. [447] sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda bu alt bileşen puanının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir [447, 448]. Kutenae ve ark. ise bu alt bileşen puanı açısından gruplar arasında anlamlı farklılığın olmadığını belirtmişlerdir [285]. Ölçek kapsamında uyku bozukluklarını değerlendiren maddeler kadınların geçen ay yaşadıkları uyku problemlerinin sıklığını sorgulamaktadır. Bu sendroma sahip kadınlar uyku sürecinde rahat şekilde nefes alıp veremediklerini daha sıklıkla ifade etmişlerdir (%51,5 vs %24,2) ($p<0,05$) (tablolarda gösterilmemiş veri). Bu uyku problemi, PKOS'a sıklıkla eşlik eden obstrüktif uyku apnesini düşündürmektedir. Obstrüktif uyku apnesi, metabolik sendrom belirtileri ve kötü yaşam kalitesi dahil olmak üzere PKOS'a eşlik eden komorbiditelerin benzer bir spektrumu ile ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte; obezite her ikisinin patofizyolojisinde ortak paydaya sahiptir. Bundan dolayı, üreme çağındaki kadınlarda bu iki durumun bir arada bulunması şaşırtıcı olmamakla birlikte; PKOS'un yönetimine ilişkin klinik kılavuzlar fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınların obstrüktif uyku apnesi semptomları açısından taranmasını önermektedir [457]. Obstrüktif uyku apnesi semptomları olarak belirtilen uykuda öksürme ve horlama sıklığının PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olduğu bu çalışmada da bulunmuştur (%45,5 vs %18,2) ($p<0,05$) (tablolarda gösterilmemiş veri). Sonuç olarak PKOS'lu kadınlarda başta obstrüktif uyku apnesi olmak üzere diğer uyku bozukluklarının gelişim riskinin daha yüksek olabileceği ileri sürülebilmektedir.

Gündüz işlev bozukluğunun değerlendirilmesi

Polikistik Over Sendromuna sıklıkla eşlik eden uyku bozuklukları bazen de aşırı düzeyde gündüz uykululuk hali ile kendini göstermektedir [437]. Pittsburg Uyku Kalite İndeksinin Gündüz İşlev Bozukluğu bileşen puanı değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılığın olmadığı mevcut bu çalışmada gösterilmiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4. 15). Chouhan ve ark. [447] da benzer sonuçlar ortaya koyarken; Karasu ve ark. [449] PKOS'lu kadınlarda gündüz işlev bozukluğunun daha yüksek olduğunu ifade etmiş olup ($p<0,05$); Karasu ve ark.'nın yaptıkları bu çalışmada uyku ilacı kullanımının dışlama kriteri olarak belirlenmemesi ve PKOS'lu kadınlarda uyku ilacı kullanma yüzdesinin daha yüksek olması gibi nedenlerden dolayı bu çalışmadan farklı sonuçlara ulaşmış olabileceği ileri sürülebilir. Mevcut bu çalışmada anlamlı sonuçların bulunmamasının nedeni, “katılımcıların uyku ilacı kullanmaması” şeklinde düşünülebilir. Kutenae ve ark. da benzer bir şekilde Gündüz İşlev Bozukluğu alt bileşen puanının PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir ($p<0,05$) [285].

Polikistik Over Sendromu özellikle de hiperandrojenizmin şiddetli şekilde mevcut olduğu durumlarda fertilité, metabolik ve psikolojik bozukluklar ile yakından ilişkilendirilmektedir. Bu bozukluklar bağlamında vurgulanması gereken önemli bir diğer konu, uyku rolü olarak düşünülmektedir [458]. Uyku bilindiği üzere metabolik ve üreme fonksiyonları üzerinde önemli rollere sahip olmakta ve PKOS ile ilişkili uyku bozuklukları genel olarak yetersiz uyku süresi ve uykululuk hali ile ilişkilendirilmektedir [459]. Polikistik Over Sendromlu kadınlara eşlik eden bu uyku bozuklukları organik sorunların ötesinde çeşitli faktörler tarafından tetiklenebilmektedir. Vücut imajına yönelik azalan öz benlik saygısı, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve anormal duygu durumu kadınlarda uyku bozukluklarına katkıda bulunabilecek temel faktörler olarak görülmektedir. Bununla birlikte ileri yaş, yüksek BKİ ve endokrin dengesizlik gibi faktörlerinde uyku bozuklukları gelişim riskini arttırabileceği ve bu noktada çift yönlü ilişki olabileceği ileri sürülmektedir [458]. Bu bozukluklar arasında özellikle uykusuzluğun menstrüal disfonksiyonlar üzerinde önemli rollere sahip olduğu bilinmektedir. Lim ve ark., bir çalışmada uyku süresi altı saatten kısa kadınların menstrüal döngüsünde anormalliklerin yaklaşık olarak 1,7-3,9 kat arttığını rapor etmişlerdir [439]. Sonuç olarak; PKOS'lu kadınlar, uyku bozukluklarının artmış riski ile karşı karşıya ve bu bozukluklar bu sendroma eşlik eden çeşitli metabolik ve psikolojik durum ile yakından ilişkili olmaktadır.

5.5. Bireylerin Duygu Durumları ve Depresyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Kadın infertilitesinin nedenlerinden biri PKOS'ta klinik depresyon ve anksiyetenin artmış prevalansı bugüne kadar sıklıkla gösterilmiştir [460, 461]. Depresyonun insidansı genel popülasyonda %4-6 oranını aşmazken; PKOS'lu kadınlarda bu oranın %14-67 aralığında olduğu tahmin edilmektedir. Bunlara ek olarak; PKOS, yeme veya kişilik bozuklukları ve anksiyete gibi diğer psikolojik bozuklukların yüksek insidansı ile karakterizedir. Bu verilere karşın; mevcut öneriler, PKOS tanısı alan kadınlarda psikolojik konsültasyon ihtiyacını yeterince ele almamaktadır [462].

Mevcut bu çalışmada, sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) toplam puanının anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Benzer olarak normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez grupta da anlamlı sonuçlar rapor edilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.16). Buna benzer olarak; Annagür ve ark. ve Çınar ve ark. da PKOS'lu kadınların ölçek toplam puanlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir ($p<0,05$) [463, 464]. Bunlardan farklı olarak; Basirat ve ark., PKOS ve sağlıklı kadınlar arasında depresyon skoru ve dağılım yüzdeleri açısından anlamlı farklılığın olmadığını ortaya koymuşlardır. Ancak bu çalışmada mevcut bu çalışmadan farklı olarak PKOS grubuna ek olarak kontrol grubu da infertildir [465].

Mevcut bu çalışmada, hasta ve sağlıklı grubu arasında depresyon şiddeti dağılımı açısından da anlamlı sonuçlar bulunmuştur. PKOS'lu kadınların %18,2'sinde depresyon şiddeti "ağır" olarak belirlenirken; sağlıklı kadınların hiçbirinde bu şiddette depresyonun olmadığı rapor edilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.17). Çınar ve ark., PKOS'lu kadınların %28,6'sı ve sağlıklı kadınların %4,7'sinin tedavi gerektiren ve klinik olarak önemli depresyona sahip olduğunu (BDÖ toplam puanı > 17) rapor etmişlerdir ($p<0,05$) [464]. Mevcut bu çalışmada ise PKOS'lu kadınların %30,3'ünün ve sağlıklı kadınların %12,1'inin klinik olarak önemli depresyona sahip olduğu gösterilmiştir (Bkz. Çizelge 4.17).

Depresyonun temel bileşenlerinden biri olarak bilinen umutsuzluk, geleceğe ilişkin olumsuz duygu ve düşünceleri kapsamaktadır [466]. Polikistik Over Sendromlu kadınlar, gelecekte ağırlık kazanımı ile ilişkin metabolik sağlık problemleri ve çocuk sahibi olabilme konusunda sağlıklı kadınlara kıyasla anlamlı olarak daha fazla endişeli ve umutsuzlardır [467-469]. Mevcut bu çalışmada da BDÖ ölçeğinin Umutsuzluk alt boyut puanı değerlendirildiğinde;

sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların daha umutsuz hissettikleri ortaya konulmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.16).

Polikistik Over Sendromlu kadınlar çoğunlukla insanlar tarafından yanlış anlaşıldıklarını ve kendi kontrolleri dışında olan şeyler için yargılandıklarını düşünmektedirler. Bu, kadınların kendilerine yönelik olumsuz duygularını göstermektedir [470]. Buna karşın; bu çalışmada BDÖ Kendine Yönelik Olumsuz Duygulanım alt boyut puanı değerlendirildiğinde; hasta ve sağlıklı grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Ancak; normal vücut ağırlıklı grupta PKOS'lu kadınların alt boyut puanlarının daha yüksek olmaya eğilimi gösterilmiştir ($p=0,066$) (Bkz. Çizelge 4.16).

Polikistik Over Sendromunda fiziksel görünümüne eşlik eden durumlar (akne, hirsutizm ve obezite vb.) kadınlarda kötü vücut imajına bağlı bedensel kaygılar oluşturmaktadır [471]. BDÖ ölçeğinin Bedensel Kaygılar alt boyut puanı değerlendirildiğinde; PKOS'lu kadınların sağlıklı kadınlara kıyasla daha yüksek düzeyde bedensel kaygılara sahip olduğu mevcut bu çalışmada görülmektedir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.16).

İnfertilite, neredeyse sıklıkla “infertilite stresi” olarak adlandırılan büyük psikolojik duruma neden olmaktadır. Bu stres durumu kadınlara kendilerini suçlu ve çaresiz hissettirmektedir [472]. Beck Depresyon Ölçeğinin Suçluluk Duygulanım boyut puanı değerlendirildiğinde; PKOS'lu kadınların sağlıklı kadınlara kıyasla daha yüksek düzeyde suçluluk duygusuna sahip olduğu mevcut bu çalışmada görülmektedir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.16).

Kesitsel ve uzunlamasına çalışmalar PKOS'lu kadınlarda depresyon ve anksiyetenin artmış riskini net olarak ortaya koymasına rağmen; PKOS ve depresyon arasındaki etiyolojik bakış açısı halen belirsiz kalmaktadır. Bununla birlikte obezite, insülin direnci, hiperandrojenizm, HPA aksındaki anormallikler ve inflamasyonun bu etiyolojide yer alması ön görülmektedir [473].

5.6. Bireylerin Sabahçıl-Akşamcıl Kronotiplendirmesinin Değerlendirilmesi

Sabahçıl-Akşamcıl Anketinin toplam puanlarına bakıldığında; PKOS'lu kadınların anlamlı olarak daha düşük puana sahip olduğu ve anlamlı farklılığın sadece fazla kilolu/obez hasta ve sağlıklı grubu arasında bulunduğu mevcut bu çalışmada gösterilmiştir ($p<0,05$). Anketin

toplam puan dağılımına bakıldığında, hasta ve sağlıklı grubundaki kadınların çoğunluğunun “ara tip” olduğu belirlenmiş olup; bunun dışında PKOS’lu kadınların sabahçıl tipe kıyasla akşamcıl kronotipe daha yakın olduğu ve sağlıklı kadınların ise tam tersi sabahçıl kronotipe daha yakın olduğu mevcut bu çalışmada gösterilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.18).

Literatür taramasında, PKOS’lu kadınların kronotipleri üzerine yapılan çalışmaların oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Bu konuda ulusal yapılan tek bir çalışma, PKOS’lu kadınların sağlıklı kadınlara kıyasla daha düşük toplam puanına sahip olduğunu rapor etmiş (PKOS: $48,3 \pm 7,3$ ve sağlıklı: $55,2 \pm 7,7$) ($p<0,05$) olup [449]; mevcut bu çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Bugüne kadar aydınlık-karanlık döngüsü ile ilgili davranışsal ve biyolojik ritimlerde bireysel sirkadiyen tercihleri belirleyen kronotiplendirmenin kısmen endojen sirkadiyen ritimlerinin zamanlanması tarafından belirlendiği bilinmektedir. Vücut ısısı, melatonin, kortizol ve diğer hormon salgılarındaki ritim zamanlamasının sabahçıl ve akşamcıl kronotipler arasında 2-3 saat kadar değişebileceği görülmektedir [474]. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda akşamcıl kronotiplendirmenin genel olarak obezite ve insülin direnci gibi obezite ile ilişkili metabolik değişiklikler ve olumsuz psikolojik sonuçlar ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [475-477]

Barrea ve ark. yaptıkları çalışma ile diğer kronotipe sahip PKOS’lu kadınlara kıyasla akşamcıl kronotipe sahip PKOS’lu kadınların daha kötü bir antropometrik profile ve daha şiddetli düzeyde insülin direncine sahip olduğuna ve sağlıksız yaşam tarzı benimsediklerine dair ilk kanıtı literatüre katmışlardır. Bu çalışma sonucunda kronotiplendirmenin PKOS’lu kadınların beslenme alışkanlıklarını ve yaşam tarzlarını değerlendirmek için jinekologlar, endokrinologlar ve diyetisyenler gibi PKOS’lu kadınlarla ilgilenen multidisipliner bir ekip tarafından kullanılabilecek yeni ve etkili bir araç olabileceği ileri sürülmüştür. Bu nedenle kronotip değerlendirmesinin en uygun beslenme müdahalesine yönlendirmek için PKOS’lu kadınlarda yapılacak bir ön değerlendirme olabileceği düşünülmüştür [478].

5.7. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Polikistik Over Sendromlu kadınların fiziksel aktivite yapmak için bazı sınırlılıklara sahip oldukları ve fiziksel aktiviteyi sürdürme konusunda kendilerine güvenmedikleri gösterilmiş olup; kadınlarda fiziksel aktivite yapmaya motive eden en güçlü faktörün “tıbbi durumları

kontrol etme” olduğu bulunmuştur [479]. Mevcut bu çalışmada PKOS’lu ve sağlıklı kadınlar arasında orta ve hafif düzeyde fiziksel aktivite yapma durumu açısından anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen ($p>0,05$); fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS’lu kadınların şiddetli fiziksel aktivite yapma sıklıkları daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.19). Ayrıca Shishehgar ve ark., hasta ve sağlıklı grup arasında hafif, orta ve şiddetli düzeyde aktivite yapma durumu açısından anlamlı farklılıkların olmadığını rapor etmiştir ($p>0,05$) [480]. Lin ve ark., IPAQ ve akselerometre ile değerlendirdikleri fiziksel aktivite (hafif, orta ve şiddetli düzeyde) yapma süreleri açısından gruplar arasında farklılıkların olmadığını göstermiştir [394]. Bu sonuçlara karşın bu çalışmada fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınların şiddetli fiziksel aktivite yapmaya yönelimleri, ağırlık kaybı için telafi edici bir davranış olabilmektedir.

Mevcut bu çalışmada, ayrıca fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS’lu kadınların toplam MET değerlerinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.20). Yapılan bir çalışmada, PKOS’lu kadınların sedanter bir yaşam tarzı benimsedikleri ve bu kadınların çoğunluğunun (%83) fiziksel aktivite yapma konusunda “isteksiz” olduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte yine bu çalışmada özellikle fazla kilolu/obez PKOS’lu kadınların ağırlık kaybı için diyet müdahaleleri yerine fiziksel aktiviteyi tercih ettikleri belirtilmiştir [481]. Mevcut bu çalışmada fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS’lu kadınların diyetle daha az enerji alımına eğilimi ve daha fazla fiziksel aktivite yapmaya yönelimlerine rağmen; PKOS’lu kadınların BKİ değerlerinin istatistiksel olarak benzer olması, sendroma sahip kadınların daha düşük bazal enerji harcamasının kısmen bir göstergesi olabilmektedir.

Fiziksel aktivite, genel popülasyonda olduğu gibi PKOS’lu kadınlarda da kronik hastalıkların önlenmesi ve yönetilmesinde terapötik bir yaklaşımdır. Sendrom tanılı kadınlarda egzersizin yararlı etkileri yakın zamanlarda yapılan sistematik derleme ve meta-analiz çalışmaları ile ortaya konulmuştur [482, 483].

5.8. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri ve Vücut Bileşimlerinin Değerlendirilmesi

Literatürde PKOS’lu kadınlar, antropometrik ve biyokimyasal detaylar açısından sağlıklı kadınlar ile karşılaştırılmaktadır [484]. Mevcut bu araştırmada hasta ve sağlıklı grubunun BKİ ve yaş ortalamasının benzer olması hedeflenmiş olup; hedefe uygun bir şekilde hasta ve sağlıklı grubun BKİ ortalamaları (kg/m^2) benzerdir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.21). Buna

karşın fazla kilolu/obez grubun oluşturulmasında yaşları benzer hasta ve sağlıklı grubuna ulaşmada zorluklar yaşanmıştır. Beden Kütle İndeksi değeri açısından eşleştirilen grupların yaşları arasındaki farkın anlamlı olduğu rapor edilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.1). Bu da PKOS'lu kadınlarda obezitenin daha erken yaşta başladığını gösterebilmektedir. Sağlıklı kadınlarda BKİ'nin yaş ile birlikte arttığı göz önüne alındığında; yaş-ayarlanmış analizlerin yapılması durumunda sağlıklı kadınların BKİ ortalamasının azalabileceği öne sürülebilir. Yaşı 27 veya daha büyük PKOS'lu ve sağlıklı kadınların BKİ ortalamaları benzerken ($28,74 \pm 4,5$ vs $28,64 \pm 5,70$ kg/m²), 27 yaşından küçük PKOS'lu kadınların daha yüksek BKİ ortalamasına sahip olduğu mevcut bu çalışmada bulunmuştur ($23,58 \pm 4,95$ vs $21,36 \pm 2,32$ kg/m²) (tablolarda gösterilmemiş veri).

Macut ve ark., sağlıklı kadınlara kıyasla daha ileri yaşta olmaya eğilim gösteren ($p= 0,082$) PKOS'lu kadınların sağlıklı kadınlar ile benzer BKİ değerine sahip olduğunu rapor etmiştir ($p>0,05$) [485]. Manco ve ark. da yaşları eşleştirilmiş normal vücut ağırlıklı PKOS'lu ve sağlıklı kadınların benzer BKİ ortalamasına sahip olduğunu göstermişlerdir ($p> 0,05$) [486]. Buna karşın çoğu çalışmada sağlıklı kadınlara göre PKOS'lu kadınların BKİ ortalamasının daha yüksek bulunduğu görülmektedir [341, 342, 487-492].

Mevcut bu çalışmada, bel ve kalça çevresi (cm) hasta ve sağlıklı grubunda benzer olmasına rağmen ($p>0,05$); bel/kalça oranının PKOS'lu kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve özellikle fazla kilolu/obez grupta bel/kalça oranları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu rapor edilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.21). Macut ve ark. BKİ açısından eşleştirilmiş PKOS'lu kadınların sağlıklı kadınlara kıyasla daha yüksek bel/kalça oranına sahip olduğunu göstermişlerdir ($p<0,05$) [485]. Bu çalışmada PKOS'lu kadınların %36,4 ve sağlıklı kadınların %9,1'inin bel/kalça oranının 0,85'den büyük olduğu yani abdominal obez oldukları gösterilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.23).

Viseral adipozite; artan adipositokin sentezi ve proinflamatuvar aktivite ve bozulmuş insülin duyarlılığı ve yüksek trigliserit ve düşük HDL kolesterol düzeyleri ile ilişkili bir dislipidemi ile karakterizedir. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda kardiyometabolik risklerin artması genelde bu kadınlardaki viseral adipozitedeki artışa bağlanmaktadır. Bugüne kadar viseral adipozitenin değerlendirilmesinde bel çevresi önemli bir parametre olarak kabul edilmekle birlikte; bu antropometrik ölçümün subkütan ve viseral yağ kütlesini ayırt etmede kullanışlı olmadığı görülmüştür. Kardiyovasküler hastalıklara özgü risk faktörlerinin oluşumunda

subkütan yağ dokusundan ziyade visceral adipoz dokusu belirleyici role sahip olmaktadır ve bu noktada bel çevresinin sınırlı bir ölçüm olduğu söylenebilmektedir. Bu sınırlılığı ortadan kaldırmak için ortaya atılan Visceral Adipozite İndeksi PKOS'a eşlik eden kardiyometabolik riskler ile ilişkilendirilmektedir [493]. Adipozite disfonksiyonunun indikatörü olan VAI, PKOS'un gelişimi ve ilerlemesine katkıda bulunan metabolik ve endokrin anormalliklerin oluşumunda temel oluşturmaktadır [328].

Mevcut bu çalışmada, normal vücut ağırlıklı sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların Visceral Adipozite İndeksi (VAI) değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir [PKOS (+): $0,91 \pm 0,35$ ve PKOS (-): $0,70 \pm 0,19$] ($p < 0,05$) (Bkz. Çizelge 4.22). Durmuş ve ark. ise sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların VAI değerlerinin daha yüksek olmaya eğilimi gösterilmiştir ($p = 0,062$) [494]. Mevcut bu çalışmada fazla kilolu/obez grupta PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında anlamlı farklılığın bulunmaması, her iki grupta da metabolik olarak sağlıklı obezite varlığını düşündürebilmektedir. Kałużna ve ark., metabolik olarak sağlıklı hasta ve sağlıklı grup arasında VAI değerleri farkının anlamlı olmadığını ortaya koymuşlardır [495]. Bununla birlikte Gökçen ve ark., fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların VAI ve LAP değerlerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir ($p < 0,05$). Buna karşın bu çalışmada fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınların sağlıklı kadınlara göre BKİ değerlerinin daha yüksek olması, karıştırıcı bir faktör olarak düşünülebilmektedir [328]. Vassilatoua ve ark. ise BKİ açısından eşleştirilmiş hasta ve sağlıklı grubunda VAI ve LAP değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır. PKOS'lu kadınların bu iki indeks değeri de sağlıklı kadınlara kıyasla daha yüksektir ($p < 0,05$) [496]. Mevcut çalışmada VAI açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar gösterilirken; PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda LAP açısından gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$) (Bkz. Çizelge 4.22).

Kadınlarda PKOS varlığı visceral adipoziteyi beraberinde getirebilmektedir. Bu sendromun visceral bölgede adipoz dokuyu arttıracak uygun metabolik ve hormonal ortamı oluşturduğu bilinmektedir [497]. Mevcut bu çalışmada, fazla kilolu/obez gruptan ziyade normal vücut ağırlıklı grupta sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların insülin direncinin daha yüksek olması, benzer olarak VAI değerlerindeki anlamlı farklılığın sadece normal vücut ağırlıklı grupta olmasını açıklamaktadır. Bilindiği üzere PKOS'lu kadınlarda obeziteden bağımsız bir şekilde postreseptörsel bir bozukluğa bağlı insülin direnci gelişebilmektedir. Bu noktada

PKOS'lu kadınlarda obeziteden bağımsız bir şekilde insülin direncinin visceral adipoziteyi destekleyebileceği de öne sürülebilmektedir.

5.9. Bireylerin Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Glukoz metabolizması ile ilişkili biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Polikistik Over Sendromu, üreme çağındaki kadınlarda endokrin ve metabolik bozukluklar ile karakterize olmakla birlikte; bu bozuklukların temelinde bu sendroma eşlik eden insülin direnci olduğu düşünülmektedir [498]. Uluslararası Kanıt Temelli Rehberde (2018) PKOS tanısının bozulmuş glukoz toleransı, gestasyonel diyabet ve tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörü olduğu ve sendrom tanılı kadınların bu riske sahip olabileceklerinin farkında olması gerektiği vurgulanmıştır. Bu sendroma yaş ve BKİ faktörlerinden bağımsız şekilde anormal glukoz profili eşlik etmekle birlikte; ileri yaş ve yüksek BKİ glukoz profilindeki anormalliği şiddetlendirebilmektedir [34]. Sağlıklı kadınlarda da obezite ve ileri yaşın anormal glukoz profili için önemli bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir [499].

Mevcut bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda yaş (yıl) ile glukoz biyoparametreleri [açlık kan glukozu (mg/dL), insülin direnci ve insülin duyarlılığı] arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir ($p>0,05$). Sağlıklı kadınlarda ise yaş ile birlikte açlık kan glukozu düzeylerinin (mg/dL) arttığı saptanmıştır ($r=0,355$; $p=0,043$) (tablolarda gösterilmemiş veri). Bununla birlikte PKOS'lu kadınlarda BKİ (kg/m^2) ile glukoz biyoparametreleri [açlık kan glukozu (mg/dL), insülin direnci ve insülin duyarlılığı] arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ($p>0,05$); ancak BKİ'nin artması ile birlikte insülin direncinde artma ve insülin duyarlılığında azalma eğilimi olduğu ortaya konulmuştur ($p<0,10$) (Bkz. Çizelge 4.26, Korelasyon No: 2). Sonuçta PKOS'lu kadınlarda anormal glukoz profilinin kısmen obeziteden bağımsız olduğu ileri sürülebilmektedir.

Sendrom ile ilgili Uluslararası Kanıt Temelli Rehberde (2018) göre; PKOS'lu kadınların tümü glisemik durum açısından başlangıçta ve sonrasında 1-3 yılda bir diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca BKİ değeri 25 kg/m^2 üzerindeki PKOS'lu kadınların “yüksek riskte” olduğu ve bu kadınlara oral glukoz tolerans testinin yapılması gerektiği de belirtilmiştir [34].

Mevcut bu çalışmada sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların açlık serum glukoz (mg/dL) ve serum insülin düzeylerinin ($\mu\text{U/mL}$) daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Bu sendrom varlığının ayrıca insülin direncini arttırdığı ve insülin duyarlılığını azalttığı da bu çalışmada gösterilmiştir ($p<0,05$). Anlamlı sonuçlar, normal vücut ağırlıklı hasta ve sağlıklı grubunda görülmekle birlikte ($p<0,05$); fazla kilolu/obez hasta ve sağlıklı grubu arasında görülmemiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.24). Bu durum, fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınlara kıyasla sağlıklı kadınlarının yaş ortalamasının daha yüksek olması ve sağlıklı kadınlarda ileri yaşın anormal glukoz profili için bir risk faktörü olması ile açıklanabilmektedir.

Mevcut çalışma sonucuna benzer olarak; Dahan ve ark., sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların açlık kan glukoz (mg/dL) ve serum insülin düzeylerinin ($\mu\text{U/mL}$) daha yüksek olduğunu göstermişlerdir ($p<0,05$). Bu çalışmada PKOS'lu kadınların daha yüksek BKİ'ye sahip olması, sonucun yorumlanmasında karıştırıcı faktör olarak düşünülmektedir. Bunun üzerine Dahan ve ark., BKİ açısından eşleştirilmiş PKOS ve sağlıklı kontrol alt grupları oluşturmuş ve analizleri tekrarlamıştır. Bu analizler sonucunda BKİ ortalamaları sırasıyla $30,9 \pm 7,1 \text{ kg/m}^2$ ve $29,8 \pm 6,7 \text{ kg/m}^2$ olan PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda açlık kan glukoz düzeyleri (mg/dL) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılığını korurken ($p<0,05$); serum insülin düzeyleri ($\mu\text{U/mL}$) arasındaki fark anlamlılığını yitirmiştir ($p>0,05$) [341]. Mevcut bu çalışmada da BKİ ortalaması sırasıyla $29,3 \pm 3,8$ ve $30,4 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$ olan fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda serum insülin düzeyleri ($\mu\text{U/mL}$) istatistiksel benzerlik göstermektedir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.21 ve 4.24). Mevcut bu çalışmada ve Dahan ve ark. yaptıkları çalışmada hasta ve sağlıklı grubu BKİ açısından eşleştirilmiş olmasına karşın; yaş açısından eşleştirilmemiştir ve PKOS'lu kadınlar daha gençtir ($p<0,05$) [341] (Bkz. Çizelge 4.1). Dahan ve ark., ayrıca mevcut bu çalışmaya benzer olarak katılımcıları BKİ'lerine göre normal vücut ağırlıklı, fazla kilolu veya obez şekilde gruplara ayırmıştır. Bu gruplar hem yaş hem de BKİ açısından eşleştirilmiştir. Analizler normal vücut ağırlıklı gruplar arasında açlık kan glukozu (mg/dL) ve serum insülin düzeyleri ($\mu\text{U/mL}$) farkının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermiştir ($p>0,05$). Ancak fazla kilolu grupta PKOS'lu kadınların sadece açlık kan glukozu (mg/dL) düzeylerinin ve obez grupta PKOS'lu kadınların serum insülin düzeylerinin ($\mu\text{U/mL}$) daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) [341]. Dumesic ve ark. da normal vücut ağırlıklı hasta ve sağlıklı grupta açlık serum glukoz (mg/dL) ve insülin düzeylerinin ($\mu\text{U/mL}$) ve insülin direncinin benzer olduğunu göstermiştir ($p>0,05$) [292]. Bunlardan farklı olarak; mevcut bu çalışmada anlamlı farklılık sadece normal vücut ağırlıklı gruplar arasında bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.24).

Polikistik Over Sendromunda insülin direncinin obeziteden bağımsız olarak gelişebileceği düşünüldüğünde; normal vücut ağırlıklı kadınlarda bu anlamlı sonuçların bulunması kısmen açıklanabilmektedir. Bilindiği gibi PKOS'ta insülin sinyalizasyon yolağındaki postreseptör defektler, bu sendrom ile ilişkili insülin direncinin önemli bir nedenidir [113-115]. Bununla birlikte; fazla kilolu/obez grupta ise PKOS'lu kadınlarda obezite ve sendrom birlikteliği, sağlıklı kadınlarda ileri yaş ve obezite birlikteliğine karşı istatistiksel sonuçlarda kendini gösterecek düzeyde baskın gelememiştir.

Bannigida ve ark., obez ve obez olmayan gruplarda sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların açlık serum glukoz (mg/dL) ve insülin düzeylerinin (μ IU/mL) ve ayrıca insülin direnci değerlerinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir ($p<0,05$). Bu çalışmada ayrıca obez ve obez olmayan grupta PKOS'lu kadınların BKİ değerlerinin sağlıklı kadınlara kıyasla beklenenin aksine daha düşük olduğu da gösterilmiştir ($p<0,05$). Bu sonuç, daha düşük BKİ ortalamalarına rağmen PKOS'lu kadınların glukoz profilinin daha anormal olabileceğini ve PKOS'taki insülin direncinin obeziteden bağımsız olarak gelişebileceğini desteklemektedir [500]. Bu sonuç da mevcut bu çalışmada normal vücut ağırlıklı PKOS'lu kadınların anormal bir glukoz profiline sahip olmasını kısmen açıklayabilmektedir (Bkz. Çizelge 4.24). Ng ve ark. [491] ve Sanchez-Ferrer ve ark. [492] da benzer bir şekilde sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların açlık kan glukoz (mg/dL) ve insülin düzeylerinin (μ IU/mL) ve ayrıca insülin direnci değerlerinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir ($p<0,05$). İki çalışmada da PKOS'lu ve sağlıklı kadınların yaş ve BKİ açısından eşleştirilmemiş olması, çalışma sonuçlarının yorumlanmasını zorlaştırmaktadır [491, 492]. Bu sonuçlara ek olarak; Manco ve ark. normal vücut ağırlıklı, fazla kilolu veya obez hasta ve sağlıklı grubunda açlık kan glukoz (mg/dL) düzeylerinin benzer olduğunu ($p>0,05$); ancak bu BKİ gruplarında sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların serum insülin düzeyleri (μ IU/mL) ve insülin direnci değerlerinin daha yüksek olduğunu ($p<0,05$) ortaya koymuşlardır [486]. Polikistik Over Sendromunda açlık kan glukozu düzeylerinden bağımsız hiperinsülinemi ve insülin direnci varlığı aynı zamanda Kolanska-Dams ve ark. tarafından gösterilmiştir [501].

Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu, PKOS'lu kadınlarda anormal glukoz profili varlığını destekleyici sonuçlar vermektedir. Bu sendroma eşlik eden insülin direncinin birçok nedeni söz konusudur. Bunlar mevcut bu çalışma sonuçlarından yola çıkarak PKOS'lu kadınlardaki biyokimyasal hiperandrojenizm, değişen beslenme davranışları, daha kötü uyku kalitesi ve

duygu durumu şeklinde toplanabilmektedir. Bunlar, Değişkenlerin Korelasyon Analizlerinin Değerlendirilmesi başlığında anlatılmıştır (Bkz. Bölüm 5.11).

Lipit metabolizması ile ilişkili biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Polikistik Over Sendromuna sıklıkla eşlik eden dislipidemi, BKİ değerinden bağımsız olarak serum trigliserit ve HDL kolesterol düzeylerindeki değişiklikler ile bilinmektedir. Bundan dolayı, PKOS'lu kadınların dislipidemi açısından değerlendirilmesi önerilmektedir [502].

Sağlıklı ve PKOS'lu kadınlar arasında serum lipit profilini değerlendiren birçok çalışmada, lipit biyoparametrelerinden sadece HDL kolesterol düzeyleri açısından anlamlı farklılıkların olduğu gösterilmiştir. Blagojevic ve ark. [487] ve Göbl ve ark. [488] serum total ve LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinin (mg/dL) PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda istatistiksel olarak benzer olduğunu ($p>0,05$); buna karşın PKOS'lu kadınların serum HDL düzeylerinin (mg/dL) sağlıklı kadınlara kıyasla daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir ($p<0,05$). Buna karşın; bu iki çalışmada da PKOS'lu kadınların daha yüksek BKİ değerine sahip olması, sonuçların yorumlanmasında “karıştırıcı bir faktör” olarak düşünülebilmektedir [487, 488]. Benzer karıştırıcı faktörün olduğu bir diğer çalışmada ise serum HDL ve LDL kolesterol düzeylerinin (mg/dL) PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda benzer olduğu ($p>0,05$); buna karşın serum total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin (mg/dL) PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olduğu ($p<0,05$) belirtilmiştir [489]. Bu sınırlılığın olmadığı bir çalışmada BKİ açısından eşleştirilmiş PKOS'lu kadınların sağlıklı kadınlara göre serum total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin (mg/dL) daha yüksek olduğu ($p<0,05$) bulunmuştur [503].

Genel olarak PKOS'lu kadınlarda daha yüksek serum trigliserit ve düşük HDL kolesterol düzeyleri ile karakterize dislipidemi neredeyse kaçınılmazdır. Ancak mevcut bu çalışmada PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda serum total, HDL ve LDL kolesterol ve serum trigliserit (mg/dL) düzeylerinin ve ayrıca lipoprotein oranlarının benzer olduğu rapor edilmiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.25). Macut ve ark. da BKİ açısından eşleştirilmiş PKOS'lu ve sağlıklı kadınların lipit biyoparametreleri ve lipoprotein oranlarının benzer olduğunu bulmuşlardır ($p>0,05$) [485].

Mevcut bu çalışmada normal vücut ağırlıklı veya fazla kilolu/obez gruplarda da PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında serum lipit biyoparametrelerinin benzer olduğu gösterilmiştir ($p>$

0,05) (Bkz. Çizelge 4.25). Buna benzer BKİ gruplarının yapıldığı bir çalışmada normal vücut ağırlıklı hasta ve sağlıklı grupta parametrelerin istatistiksel olarak farklı olmadığı ($p>0,05$); ancak fazla kilolu/obez grupta PKOS'lu kadınlarda serum HDL kolesterol düzeylerinin daha düşük olduğu ($p<0,05$) belirtilmiştir. Bu durumun nedeni, bu çalışmada fazla kilolu/obez grupta PKOS'lu kadınların daha yüksek BKİ ortalamasına sahip olması üzerinden kısmen açıklanabilmektedir [328]. Sonuçta dolaşım lipit profilinin doğru şekilde yorumlanması için BKİ faktörünün istatistiksel ayarlanmış olması gerekmektedir. Mevcut bu çalışmada normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez kadınlarda BKİ ortalamasının hasta ve sağlıklı grupta benzer olması sınırlılığı ortadan kaldırmaktadır (Bkz. Çizelge 4.21). Ancak fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınların sağlıklı kadınlara kıyasla daha genç olması bir sınırlılık olarak kabul edilebilmektedir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.1). Sağlıklı kadınlarda yaşın lipit parametreleri üzerindeki etkisi korelasyon analizleri ile mevcut bu çalışmada da ortaya konulmuştur. Bu analiz sonuçlarına göre; sağlıklı kadınlarda yaşın artması ile serum total ve LDL kolesterol ve trigliserit (mg/dL) düzeyi artmakta ve HDL kolesterol düzeyleri (mg/dL) azalmaktadır ($p<0,05$) (tablolarda gösterilmemiş veri). Bu durumda, fazla kilolu/obez grupta PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında anlamlı farklılığın bulunmamasının nedeni, yaş karıştırıcı faktörü olarak düşünülebilmektedir.

Macut ve ark., ayrıca PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda yaş gruplarına göre serum lipit profili ve lipoprotein oranları arasındaki farklılığı istatistiksel açıdan değerlendirmişlerdir. Buna göre, 30 yaş altındaki gruplar arasında anlamlı farklılığın olmadığı ($p>0,05$); ancak 30 yaş üzerindeki gruplar arasında trigliserit düzeyleri (mg/dL) ve TAG/HDL-kolesterol oranları farklarının anlamlı olduğu ve sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) [485]. Mevcut bu çalışmada ise normal vücut ağırlıklı sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların daha yüksek TAG/HDL-kolesterol oranlarına sahip olmaya eğilimi rapor edilmiştir ($p=0,071$) (Bkz. Çizelge 4.25). Bununla birlikte 30 yaş altı sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların serum trigliserit düzeyleri (mg/dl) ve TAG /HDL-kolesterol oranlarının daha yüksek olduğu istatistiksel olarak bulunmuştur ($p<0,05$) (tablolarda gösterilmemiş veri).

Sonuç olarak, PKOS'lu kadınların düşük serum HDL kolesterol ve yüksek serum trigliserit düzeyleri ile karakterize anormal bir lipit profiline sahip olmaya eğilimli olduğu söylenebilir. Bu anormal lipit profilinin mevcut bu çalışma sonuçlarından yola çıkarak PKOS'lu kadınlara obezite, hiperandrojenizm ve diyetin makrobesin öğeleri ile ilişkili olabileceği görülmüştür.

Bunlar, Değişkenlerin Korelasyon Analizlerinin Değerlendirilmesi başlığında anlatılmıştır (Bkz. Bölüm 5.11).

Üreme sistemi ile ilişkili biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Polikistik Over Sendromunun ayırt edici patofizyolojik özelliklerinden hiperandrojenizm, laboratuvar değerlendirmesi ve fizik muayene ile belirlenmektedir. Hiperandrojenizmin biyokimyasal değerlendirmesine serbest testosteron indeksi (FTI), serbest androjen indeksi (FAI) ve serum dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) gibi birçok biyoparametre dahil olmaktadır [504].

Mevcut bu çalışmada, sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların serum total testosteron (ng/mL), serbest testosteron (ng/dL) ve biyoerişilebilir testosteron (ng/mL) düzeylerinin ve serbest androjen indeksi (FAI) değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Bu anlamlı farklılık, temelde fazla kilolu/obez hasta ve sağlıklı grubu arasında görülürken ($p<0,05$); normal vücut ağırlıklı grupta sıklıkla istatistiksel eğilim olarak karşımıza çıkmaktadır ($p<0,10$) (Bkz. Çizelge 4.26). Benzer olarak Lerchbaum ve ark., sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların serum total (nmol/L) ve serbest testosteron (pmol/L) düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir ($p<0,05$) [505]. Literatürde diğer yapılan birçok çalışma da bu sonucu destekleyen bulgular sunmaktadır [291, 292, 488, 489].

Cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) hepatositler tarafından sentezlenen bir plazma taşıma proteini olarak, dolaşımdaki cinsiyet hormonlarını bağlamakta ve onların seviyelerini kontrol etmektedir. Serumda bu proteinin düzeyleri, bireyler arasında önemli ölçüde farklılık göstermekle birlikte; çeşitli metabolik, beslenme, hormonal, büyüme faktörleri ve ilaçlardan etkilenmektedir [506]. Dolaşımdaki testosteronun % 1-2'si aktif olmakla birlikte; %65'i SHBG proteinine ve geri kalan kısmı albümine bağlıdır. Bu proteinin azalmış düzeyleri, artmış total testosteron düzeylerinden ziyade artmış serbest veya biyoerişilebilir testosteron düzeyleri anlamına gelmekte ve bu da PKOS'a eşlik eden üreme ve metabolik bozukluklarla karakterize fenotipik özelliğin oluşumunu tetiklemektedir [507].

Mevcut bu çalışmada, sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların serum cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin (nmol/L) düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Anlamlı farklılık fazla kilolu/obez hasta ve sağlıklı grubu arasında görülürken ($p<0,05$); normal vücut

ağırlıklı grupta istatistiksel eğilim olarak görülmektedir ($0,05 < p < 0,10$) (Bkz. Çizelge 4.26). Literatürde benzer sonuçlar Abu-Hijleh ve ark., Fu ve ark., Martinez-Garcia ve ark. ve Adamska ve ark. tarafından da gösterilmiştir [508-511].

Sıklıkla hipoöstrojenizmin eşlik ettiği hiperandrojenizm, PKOS için klasik bir tanı kriteridir [512]. Mevcut bu çalışmada normal vücut ağırlıklı sağlıklı kadınlara kıyasla BKİ'leri benzer PKOS'lu kadınların serum östrodiol düzeylerinin (pg/mL) daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p < 0,05$) (Bkz. Çizelge 4.26). Benzer olarak; Amato ve ark. da sağlıklı kadınlara göre PKOS'lu kadınların serum östrodiol düzeylerinin (pmol/L) daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir ($p < 0,05$) [513]. Bugüne kadar azalmış aromataz aktivitesinin PKOS'a eşlik eden anovülatör durumdan sorumlu mekanizmalardan biri olduğu ileri sürülmektedir. Mevcut bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda azalmış östrodiol düzeyleri ve artmış testosteron düzeyleri, bu enzim aktivitesinin azalmış düzeyleri üzerinden açıklanabilmektedir [513]. Bundan farklı olarak; Daghestani ve ark., Khmil ve ark., İbrahim ve ark. ve Oyebanji ve ark., PKOS'lu kadınların serum östrodiol düzeylerinin (pg/mL) daha yüksek olduğunu bulmuşlardır ($p < 0,05$) [514-517]. Benzer sonuçların verildiği çalışmada bu durum LH düzeyleri üzerinden açıklanmıştır. Sendrom tanılı kadınlarda artmış LH düzeylerinin ovaryum teka hücrelerinden androjen sentezini arttırmakla kalmadığı ve bazen ovaryumun diğer hücrelerinden östrojen sentezini de arttırdığı ve yüksek androjen düzeylerinin ekstra-gonadal hücrelerde östrojenin periferik dönüşümünü tetiklediği öne sürülmüştür [518].

Normal ovülasyonun gerçekleşmesi ve yürütülmesi için FSH ve LH arasındaki bir sinerji olması gereklidir. Bilindiği gibi LH, ovaryum teka hücrelerini uyararak androjen sentezini tetiklemekte ve sentezlenen androjenlerin bazıları SHBG'ne bağlanmaktadır. Buna karşın; bazı androjenler ovaryum granuloza hücrelerine yayılarak FSH uyarısı altında östrojene dönüştürülmektedir [519]. Bu noktada, PKOS'da artmış serum östrojen düzeyi beklenen bir durum olmakla birlikte; FSH düzeyindeki artışın LH düzeyindeki artışı karşılayamadığı unutulmamalıdır. Ayrıca PKOS'lu kadınların granuloza hücrelerinin normal granuloza hücrelerine kıyasla FSH stimülasyonuna karşı aşırı duyarlılık gösterdiği ve bu nedenle serum östrojen düzeylerinin arttığı da ileri sürülmektedir [520]. Anlamlı sonuçların aksine; Franik ve ark., Sulaiman ve ark., İbrahim ve ark. ve Ercan ve ark. normal vücut ağırlıklı veya fazla kilolu/obez gruplar arasında serum östrodiol düzeylerinin benzer olduğunu göstermişlerdir ($p > 0,05$) [514, 521-523]. Bu çalışmalardan Franik ve ark. istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç göstermemesine rağmen; mevcut bu çalışmaya benzer bir şekilde PKOS'lu kadınların

serum östrodiol düzeylerinin (pg/mL) daha düşük olmaya eğilim gösterdiğini rapor etmişlerdir ($p<0,10$) [521].

Tüm bunlar göz önüne alındığında; mevcut bu çalışmada PKOS'lu kadınların düşük serum östrodiol düzeylerine sahip olması aromataz enzim aktivitesi üzerinden açıklanabilmektedir. Aromataz, bilindiği üzere androstenedion ve testosteron gibi androjen moleküllerin östrojen moleküllere dönüşümünü katalizleyen hız-sınırlayıcı enzimdir. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda bu enzimin hiperfonksiyonu veya yetersizliği ile karakterize bir disfonksiyon söz konusudur [524]. Literatürde aromataz enzim aktivitesini değerlendirmede serum östrodiol düzeyinin testosteron düzeyine oranı kullanılmaktadır [524]. Mevcut bu çalışmada PKOS'lu kadınların serum östrodiol/testosteron oranı sağlıklı kadınlara göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.26). Benzer olarak; Franik ve ark. normal vücut ağırlıklı veya obez PKOS'lu kadınların östrodiol/testosteron oranının anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir ($p<0,05$) [521]. Benzer sonuçlar, ayrıca Amato ve ark. ve Khandgawi ve ark. tarafından da rapor edilmiştir [513, 525].

Mevcut bu çalışmada hasta ve sağlıklı grubu arasında serum progesteron düzeyleri (ng/mL) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen ($p>0,05$); sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların serum 17-OH-progesteron düzeylerinin (ng/mL) daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Bu anlamlı sonuç, fazla kilolu/obez grupta da mevcut olmasına rağmen; normal vücut ağırlıklı grupta gösterilmemiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.26). Bu sonuçları destekler bir şekilde; Keefe ve ark. yaş ve BKİ'leri benzer hasta ve sağlıklı grubunda serum progesteron düzeylerinin (ng/mL) benzer olduğunu ($p>0,05$); ancak PKOS'lu kadınların serum 17-OH-progesteron düzeylerinin (ng/mL) daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır ($p<0,05$) [72].

Polikistik Over Sendromlu kadınlarda dolaşımda aşırı düzeyde androjenlerin kökeninin değerlendirmek için testosteron, dihidrotestosteron gibi androjenlere ek olarak 17-hidroksi-progesteronun serum düzeylerinin de kullanımı önerilmektedir [526]. Bu sendroma sahip kadınlarda gonadotropin stimülasyonuna karşı artmış bir 17-OH-progesteron yanıtı olduğu iyi bilinmektedir [527]. Kolesterolde kortizol doğru adrenal biyosentetik yolda bir ara steroid olarak bilinen 17-OH-progesteronun PKOS'lu kadınlarda daha yüksek düzeylerde olması sonucunda kortizol düzeylerinin de yüksek olması kaçınılmaz hale gelebilmektedir [528]. Mevcut bu çalışmada da sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda serum kortizol

düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.27). Bununla birlikte ovaryum teka hücreleri göz önüne alındığında; sağlıklı kadınlara kıyasla progesteron (öncü molekül) düzeylerinden ziyade 17-OH-progesteron (ürün) düzeylerinin daha yüksek olması, PKOS'lu kadınlarda bu dönüşümü katalizleyen 17- α -hidroksilaz aktivitesinin daha yüksek olduğu şeklinde yorumlanabilmektedir [72]. Bu sentez yolağının devamında androstenedion moleküllerinden testosteron sentezi olduğu görülmekte ve bu durum PKOS'lu kadınlarda bu yolağın aşırı aktivasyonunu kısmen gösterebilmektedir [339].

Hiperprolaktinemi ve PKOS üreme çağındaki kadınlarda menstrüal siklus düzensizliklerinin en yaygın iki etiyolojik nedeni olarak görülmektedir. Polikistik Over Sendromunun klinik, hormonal ve ultrason özellikleri ile hiperprolaktinemi arasında bir ilişkinin bulunması olağandışı bir durum değildir. Buna karşın, bu iki patofizyolojik durum arasında bir bağlantı olduğuna dair hiç bir kanıt yoktur. Bu nedenle, bu birlikteliğin bir tesadüfi durum olduğu düşünülmektedir [529]. Szosland ve ark. [530] ve Viet Le ve ark. [531] sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların serum prolaktin düzeylerinin (ng/mL) daha düşük olmaya eğilimini göstermiş olmasına rağmen ($p<0,10$); Yang ve ark. [532] PKOS'lu kadınların serum prolaktin düzeylerinin (mIU/L) daha düşük olduğunu göstermiştir ($p<0,05$). Bu sonuçlardan farklı olarak; Hasan ve ark. [533], Koiou ve ark. [534] ve Oyebanji ve ark. [515] PKOS'lu kadınların serum prolaktin düzeylerinin (ng/mL) sağlıklı kadınlardan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir ($p<0,05$). Mevcut bu çalışmada da sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların serum prolaktin düzeylerinin (ng/mL) daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.26). Anlamlı farklılıklara ek olarak; Malini ve ark., Su ve ark. ve Ercan ve ark. PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında serum prolaktin düzeylerinin benzer olduğunu rapor etmişlerdir ($p>0,05$) [518, 523, 535].

Hiperprolaktinemi ve PKOS arasındaki bağlantıyı açıklamaya yönelik en yaygın hipotez bu iki durumda da görülen hipotalamus-hipofiz anormalliği ile açıklanabilmektedir. Polikistik Over Sendromunda prolaktin ve LH sekresyonu arasındaki senkronizasyonun bozulduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bu senkronizasyonun dopaminerjik yolağın etkilenebileceği de ileri sürülmektedir [536]. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda GnRH ve LH inhibitörü nörotransmitter (dopamin, serotonin) yollarının inhibe edildiği gösterilmektedir [537]. Sendromda aktivasyonu azalan dopaminerjik yolağın LH sekresyonunda ve prolaktin düzeylerindeki artıştan sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir [536].

HPG aksı ile ilişkili biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Bu sendromun patogenezi net olarak bilinmemesine rağmen; HPG aksının hiperaktivitesi ve buna bağlı olarak daha hızlı GnRH puls sıklığının PKOS'un gelişiminde önemli bir faktör olabileceği gösterilmektedir [538]. Daha hızlı GnRH puls sıklığı, FSH hormonuna karşı LH salınımını desteklemekte ve LH/FSH oranında ve buna bağlı olarak dolaşımdaki androjen düzeylerinde artma, sendromun geleneksel fenotipinin oluşmasına katkıda bulunmaktadır [539, 540].

Literatürde yapılan çalışmaların çoğunluğu [Su ve ark., 2011; Koïou ve ark., 2011; Chen ve ark., 2015; Oyebeñji ve ark., 2018; İbrahim ve ark., 2020; Khmil ve ark., 2020; Yang ve ark., 2020 ve Viet Le ve ark., 2021] sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların serum LH düzeyleri (mIU/L) ve LH/FSH oranlarının daha yüksek ve serum FSH düzeylerinin (mIU/L) daha düşük olduğunu göstermiştir ($p<0,05$) [514, 515, 517, 524, 531, 532, 534, 535].

Bununla birlikte; serum FSH düzeyleri (mIU/L) üzerine yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Bazı araştırmacılar [Ercan ve ark., 2013; Malini ve ark., 2018; Fu ve ark., 2020 ve Daghestani ve ark., 2021] serum FSH düzeyleri (mIU/L) açısından gruplar arasında anlamlı farklılığın olmadığını rapor etmişlerdir ($p>0,05$) [508, 516, 518, 523]. Beklenen sonucun aksine; Chen ve ark. PKOS'lu kadınlarda serum FSH düzeylerinin (mIU/L) anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir ($p<0,05$) [541].

Anlamlı farklılıklara ek olarak; Franik ve ark. ve Abu-Hijleh ve ark., hasta ve sağlıklı grupta serum LH ve FSH düzeyi (mIU/L) ve LH/FSH oranının benzer olduğunu rapor etmişlerdir [509, 521].

Mevcut bu çalışmada sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların serum FSH düzeylerinin (mIU/L) anlamlı olarak daha düşük ve LH/FSH oranlarının daha yüksek olduğu ($p<0,05$); ancak serum LH düzeylerinin (mIU/L) benzer olduğu bulunmuştur ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.26). Bu sonuca benzer sonuçlar, Amato ve ark. tarafından rapor edilmiştir [513]. Mevcut bu çalışma ve literatür değerlendirildiği zaman; PKOS'lu kadınların artmış serum LH düzeyleri ve azalmış FSH düzeyleri ile karakterize tipik anormal bir hormonal profile sahip olduğu ileri sürülebilmektedir [524].

HPA aksı ile ilişkili biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Son yıllarda PKOS'daki disregüle steroid metabolizması araştırmacıların dikkatini çekmeye başlamış ve bu konu hakkında araştırmalar yapılmıştır [82]. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda hiperandrojenizmin ana kaynağı yumurtalıklar olarak görülmesine rağmen, çoğu PKOS'lu kadında adrenal kaynaklı androjenlerin aşırı sentez ve salınımı ve adrenokortikal disfonksiyonları da rapor edilmiştir [542].

Mevcut bu çalışmada sağlıklı kadınlara göre PKOS'lu kadınların sabah serum kortizol^(08:00-10:00) düzeylerinin (ug/dL) daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Anlamlı sonuç ayrıca normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez grupta da görülmüştür (Bkz. Çizelge 4.27). Buna benzer olarak; Benjamin ve ark., meta-analiz çalışmasında sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların daha yüksek kortizol düzeylerine sahip olduğunu rapor etmiş ve stresin PKOS patogeneğinde rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir [543]. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda stres düzeylerinde bir artış olduğu ve bu artışın HPA aksındaki bir geri bildirim mekanizmasında artmaya bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Sonuçta mevcut çalışmada PKOS'lu kadınlarda yükselmiş kortizol düzeyleri, bu kadınlardaki psikolojik stres kaynaklı olabileceği ileri sürülebilmektedir.

Shabir ve ark., yaş ve BKİ ortalamaları farklı hasta ve sağlıklı grupta sabah plazma kortizol düzeyleri (ng/mL) arasındaki farkın istatistiksel olarak farklı olmadığını göstermişlerdir ($p>0,05$). Bununla birlikte BKİ açısından eşleştirilme sonrası yapılan analizlerde, sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların sabah plazma kortizol düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu yine aynı çalışmada saptanmıştır ($p<0,05$) [542]. Bunu destekleyen bir sonuç da Kialka ve ark. tarafından rapor edilmiştir [544]. Plazma kortizol düzeylerine ek olarak; PKOS'lu kadınların tükürük kortizol düzeylerinin (ng/dL) de daha yüksek olduğu Tock ve ark. tarafından bulunmuştur ($p<0,05$) [545]. Anlamlı sonuçların aksine; Maidana ve ark., yaş ve BKİ ortalamaları farklı olan hasta ve sağlıklı grubu arasında sabah serum kortizol düzeylerinin (nmol/L) anlamlı olarak farklı olmadığını göstermiştir [546]. Buna benzer olarak; Terzieva ve ark., BKİ ortalaması daha yüksek PKOS'lu kadınların serum kortizol düzeylerinin (nmol/L)^(03:00, 08:00) sağlıklı kadınlara kıyasla anlamlı olarak farklı olmadığını göstermişlerdir ($p>0,05$) [547].

Diğer biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Polikistik Over Sendromuna eşlik eden obezite ve insülin direnci ile karakterize metabolik sendrom tablosunun benzeri hipotroidizme de eşlik etmektedir. Özellikle hiperglisemi ve dislipidemi gibi metabolik disfonksiyonlar, SHBG düzeyindeki anormallikler ve ovaryumda kistik değişikliklerin hipotroidizme eşlik etmesi PKOS ve hipotroidizm arasındaki bağlantıyı daha dikkat çekici hale getirmiştir [548].

Kumar ve ark. ve Raoof ve ark. sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların serum T₃ (pg/mL) ve T₄ (mIU/L) düzeylerinin daha düşük ve TSH (mIU/L) düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (p<0,05) [549, 550]. Bununla birlikte literatürde PKOS 'lu kadınların troid fonksiyonları parametrelerinden sadece TSH düzeyleri açısından sağlıklı kadınlardan farklılaştığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yasar ve ark., BKİ'leri eşleştirilmiş sağlıklı kadınlara göre normal vücut ağırlıklı PKOS'lu kadınların serum TSH (uIU/mL) düzeylerinin daha yüksek olduğunu; ancak fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınlarda daha düşük olduğu göstermişlerdir (p<0,05) [551]. Mevcut bu çalışmada, sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların serum T₃ düzeylerinin (pg/mL) daha yüksek olduğu gösterilmiştir (p<0,05) (Bkz. Çizelge 4.27). Benzer bir şekilde, Sahin ve ark. ve Karaköse ve ark., gruplar arasında serum TSH (uIU/mL) ve T₄ (ng/dL) düzeylerinin benzer (p>0,05); ancak PKOS'lu kadınlarda serum T₃ (pg/mL) düzeylerinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır (p<0,05) [552, 553]. Tüm biyoparametreler açısından bu çalışma ile aynı sonuç ise Mohammed ve ark. tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir [554].

Nisar ve ark., klinikte takip ettikleri altı PKOS'lu kadında hipertroidizm ile ilişkili otoimmün troid hastalığı Graves Hastalığını düşündüren durumlar ile karşılaştıklarını rapor etmişlerdir. Hipotroidizmin PKOS'a benzer fenotipik özellikler ortaya koyduğu bilinmesine rağmen; Nisar ve ark., PKOS'lu kadınlarda otoimmünite ile ilişkili bir hipertroidizm gelişebileceğini ilk defa rapor etmişlerdir. Bu hastalığın PKOS ile birlikteliği ise sendromun patogenezinde otoimmünitenin rolünü ön plana çıkarmıştır. Sendroma sahip kadınlara eşlik eden uzun dönemli oligoanovülasyon, değişmiş serum progesteron ve östrojen düzeylerinin otoimmün yanıtı hızlandırdığı ileri sürülmektedir [555]. Chen ve ark., tekli logistik regresyon analizleri sonucunda Graves Hastalığı tanılı kadınlarda PKOS'un gelişme riskinin 1,47 kat daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir [556].

5.10. Bireylerin Tükürük Melatonin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde görevli sirkadiyen ritim biyomarkerlarından en iyi bilineni melatonindir. Polikistik Over Sendromunun patogeneğinde melatonin rolü üzerine literatürde sınırlı veri olmakla birlikte; bu verilerin çelişkili olduğu görülmektedir. Çalışmaların bazıları PKOS'lu kadınların uyku zamanındaki melatonin düzeylerinin daha yüksek olduğunu gösterirken; bazıları da uyanma zamanındaki melatonin düzeylerinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir [190, 547, 557, 558].

Uyanma zamanı tükürük melatonin düzeylerinin değerlendirilmesi

Shreeve ve ark., PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında sirkadiyen melatonin ritmini değerlendirmek için gün içerisinde dört farklı zaman noktası (08:00-12:00, 12:00-16:00, 16:00-20:00, 20:00-23:00) ve uyku arasında herhangi bir zaman noktası olmak üzere toplam beş zamanda tükürük numunesi toplanmıştır. Çalışma sonucunda gün içerisindeki tükürük melatonin düzeylerinin PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda benzer olduğu rapor edilmiştir ($p>0,05$). Bununla birlikte gece uyku arasındaki tükürük melatonin düzeyleri ile ilgili sonuç rapor edilmemiştir [451]. Mevcut bu çalışmada da hasta ve sağlıklı gruptaki kadınların uyanma ve uyanma sonrası 30. dakikadaki tükürük melatonin düzeylerinin benzer olduğu ($p>0,05$) gösterilmiştir (Bkz. Çizelge 4.28). Mevcut bu çalışmaya benzer olarak; Wang ve ark., da menstrüal siklusun ikinci gününde saat 08:00-10:00 arasındaki serum melatonin düzeyleri (pg/mL) açısından hasta ve sağlıklı grup arasında anlamlı farklılığın olmadığını göstermiştir ($p>0,05$). Yine bu çalışmada, altı zaman noktasında (22:00, 02:00, 06:00, 10:00, 14:00, 18:00) melatoninin serum düzeyleri değerlendirilmiştir ve hiçbir zaman noktasında hasta ve sağlıklı grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır [9]. Anlamlı olmayan çalışma sonuçları aksine; Terzieva ve ark., menstrüal döngünün üçüncü ve beşinci günleri arasında PKOS'lu kadınların sabahın erken saatlerindeki^(08:00) serum melatonin düzeylerinin (pg/mL) daha yüksek olduğunu göstermiştir (49.37 ± 3.79 pg/mL, 42.91 ± 9.38 pg/mL) ($p<0,05$) [547]. Buna benzer olarak; Arkhypkina ve ark. da sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların sabah erken saatlerdeki serum melatonin düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (75.9 ± 5.2 pmol/L ve 49.9 ± 5.4 pmol/L) ($p<0,05$). Bu çalışma sonucunda ayrıca PKOS'lu kadınların gündüz melatonin düzeylerine göre gece melatonin düzeylerinin daha az olduğu da rapor edilmiştir. Buna göre; PKOS'lu kadınların ters bir melatonin ritmine sahip olduğu ileri sürülebilmektedir [558]. Normal vücut ağırlıklı grupta melatonin ritmine

bakıldığında (Bkz. Şekil 4.1); sağlıklı kadınlara göre PKOS'lu kadınlarda uyandıktan sonra melatonin düzeylerinde azalmanın daha yavaş olabileceği ileri sürülebilmektedir. Bu da PKOS'lu kadınların gündüz melatonin düzeylerinin daha uzun süre yüksek kalabileceği ve gündüz belirli bir zaman aralığında sağlıklı kadınlara kıyasla daha yüksek olabileceği öne sürülebilir. Simon ve ark., sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda melatonin bitiş zamanının daha geç olduğunu göstermiştir [PKOS (+): $09:30 \pm 01:30$ ve PKOS (-): $8:12 \pm 01:00$] ($p=0,001$) [7].

Mevcut bu çalışmada, sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların sabah serum kortizol düzeylerinin^(08:00-10:00) (ug/dL) anlamlı olarak daha yüksek olması uyanma zamanı melatonin düzeylerinin de daha düşük olmasını gerektirmektedir. Bilindiği üzere, melatoninin salınımı kortizol salınımının sessiz döneminde (düşük düzeyde salınım) meydana gelmektedir [559]. Normal fizyolojik koşullarda kortizol uykunun başlangıcında düşük düzeylerde salınırken; uyku periyodunun sonuna doğru salınımı artmakta ve uyanmadan hemen öncesinde de pik seviyesine ulaşmaktadır [560]. Mevcut bu çalışmada, PKOS'lu kadınların daha yüksek serum kortizol düzeylerine sahip olması, anlamlı olmamasına rağmen uyanma zamanı daha düşük tükürük melatonin düzeylerini kısmen açıklığa kavuşturmaktadır (Bkz. Çizelge 4.28). Bunu destekler bir şekilde; Zangeneh ve ark., sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların sabahın erken saatlerindeki^(08:00) plazma melatonin düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir (25.48 ± 15.99 pg/mL ve 32.45 ± 24.27 pg/mL) ($p<0,05$) [561].

Uyku zamanı tükürük melatonin düzeylerinin değerlendirilmesi

Terzieva ve ark., sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların gece yarısındaki^(03:00) serum melatonin düzeylerinin (pg/mL) daha düşük olduğunu göstermişlerdir (88.63 ± 7.22 pg/mL, 103.32 ± 8.51 pg/mL) ($p<0,05$) [547]. Buna benzer olarak; Arkhypkina ve ark. da PKOS'lu kadınların gece yarısındaki serum melatonin düzeylerinin daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir (52.0 ± 3.1 pmol/L, 78.8 ± 5.9 pmol/L) ($p<0,05$) [558]. Buna karşın mevcut bu çalışmada uyumadan hemen önceki tükürük melatonin düzeylerinin hasta ve sağlıklı grupta benzer olduğu gösterilmiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.28). Normal vücut ağırlıklı grupta melatonin ritmine bakıldığında (Bkz. Şekil 4.1); sağlıklı kadınlara göre PKOS'lu kadınlarda melatoninin gecenin daha erken saatlerinde pik düzeyine ulaşılabilceği söylenebilmektedir. Normal fizyolojik koşullarda melatoninin pik düzeylerine ortalama gece saat 03:00'te^(02:00-04:00) ulaştığı bilgisi göz önüne alındığında; mevcut bu çalışmada PKOS'lu kadınların gece

saat 03:00'teki tükürük melatonin düzeylerinin daha düşük olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte; fazla kilolu/obez grupta melatonin ritmine bakıldığında (Bkz. Şekil 4.2); sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların doğal parabolik eğrisinin daha aşağıda olduğu görülmektedir. Bu durum dolaylı olarak PKOS'lu kadınların gece 03:00'teki tükürük melatonin düzeylerinin daha düşük olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçların aksine; Jain ve ark., PKOS'lu kadınların gece yarısı serum melatonin düzeylerinin ^(12:00-04:00) daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (63.27 ± 10.97 pg/mL ve 32.51 ± 7.55 pg/ mL) ($p < 0,05$) [190]. Literatürdeki anlamlı sonuçların aksine; Wang ve ark., gece saat 22:00 ve 02:00'deki serum melatonin düzeylerinin hasta ve sağlıklı grubundaki kadınlarda benzer olduğunu rapor etmişlerdir ($p > 0,05$) [9].

Melatonin metabolitinin üriner atımının yüksek olması, melatoninin serum düzeylerinin de yüksek olduğu anlamına gelebilmektedir. Polikistik Over Sendromlu kadınlarda plazma melatonin düzeylerinin yüksek olması, bu hormonun ovaryum foliküllerindeki azalmış düzeyleri nedeni geri bildirim mekanizması ile açıklanabilmektedir [200]. Kim ve ark., infertil PKOS tanılı olmayan kadınlara kıyasla infertil PKOS'lu kadınların foliküler sıvılarındaki melatonin düzeylerinin (pg /mL) daha düşük olduğunu göstermişlerdir ($20,9 \pm 3,6$ pg/mL, $136,8 \pm 26,1$ pg/mL) ($p < 0,05$). Bunun üzerine PKOS'lu kadınların foliküler ortamında melatonin düzeylerinde bir azalma olabileceği araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür [215]. Foliküler sıvı içeriğindeki melatonin foliküllerin büyümesi, ovülasyon ve oosit kalitesi için elzemdir. Bu da, PKOS'da azalmış intrafoliküler melatonin düzeyinin daha düşük oosit kalitesi ve anovülasyondan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir [216]. Azalmış foliküler melatonin düzeyleri, PKOS patogenezinde yer alabileceği gibi; PKOS'a eşlik eden mevcut anovülasyon durumu ve artmış atretik folikül sayısı da ovaryum folikülleri içerisine melatonin alınmasında azalmaya neden olabilmektedir [189, 190]. Bunlara ek olarak PKOS'taki mevcut oksidatif stres göz önüne alındığında; muhtemelen ekstra serbest radikalleri ortadan kaldırmak için bu sendroma sahip kadınların daha fazla melatonin sentezlediği gerçeği kaçınılmazdır.

Obezitenin melatonin ritmi ile ilişkisine bakıldığında (Bkz. Şekil 4.4-5); normal vücut ağırlıklı PKOS'lu kadınlara göre fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınlarda gece melatonin pik düzeylerinin daha düşük olabileceği (obez kadınların doğal parabolik eğrisinin daha aşağıda olabileceği) ön görülebilmektedir. Aynı öngörü, normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlar için de yapılabilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada menstrüal

disfonksiyonlara sahip obez kadınlarda tükürük melatonin ve üriner 6-sülfatoksimeatonin düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir [562]. Obezlerin uyku sürecinde baskılanmış melatonin sekresyonu olabileceğini hipotez eden bir çalışmada, obez bireylerin özellikle kış aylarında uyku sürecinde tükürük melatonin düzeylerinin obez olmayan bireylere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Obez bireylerde nokturnal melatonin düzeylerinin baskılanması sirkadiyen ritim bozuklukları ve buna bağlı olarak diğer metabolik bozukluklardan sorumlu tutulabilmektedir [563].

5.11. Değişkenlerin Korelasyon Analizlerinin Değerlendirilmesi

Polikistik Over Sendromu, hiperandrojenizm gibi karakteristik üreme disfonksiyonlarına ek olarak metabolik sendrom benzeri fenotipik özellikleri de beraberinde getirebilmektedir. Bu nedenle bu sendromun yönetiminde ve tedavisinde bu metabolik fenotiplere spesifik olarak odaklanılması yanı sıra birbirleri ile kompleks ilişkisine odaklanmak da oldukça önemlidir. Bu çalışmada yapılan korelasyon analizleri sonucunda PKOS'ta metabolik biyogöstergeler ile beslenme davranışları, duyu durumu, uyku kalitesi ve bozukluğu, sirkadiyen melatonin ritmi ve diyetle makrobesin öge alımı arasında anlamlı ilişkilerin olduğu ortaya konulmuştur.

Obezite ile diğer değişkenlerin ilişkilerinin değerlendirilmesi

Polikistik Over Sendromunda obezitenin varlığı bilindiği gibi metabolik, endokrin ve üreme ile ilişkili bozukluklara neden olabilmekte veya bunları şiddetlendirebilmektedir. Mevcut bu çalışmada, PKOS'lu kadınlarda BKİ'nin artması ile birlikte insülin direnci artmaya eğilim göstermekte ($r=0,302$; $p=0,088$), serum T_3 düzeyleri azalmakta ($r=-0,391$; $p=0,025$), serum HDL kolesterol düzeyleri azalmakta ($r=-0,401$; $p=0,021$) ve trigliserit düzeyleri artmaktadır ($r=0,397$; $p=0,022$) (Bkz. Çizelge 4.29, Korelasyon No:1-3). Bu sendromda insülin direnci obeziteden kısmen bağımsız olarak sendroma eşlik edebilirken; HDL kolesterol düzeylerinin azalması ve trigliserit düzeylerinin artması ile karakterize dislipidemi obeziteye bağımlı bir şekilde gerçekleşebileceği mevcut bu korelasyon analizleri sonucunda ön görülebilmektedir. PKOS'lu kadınlarda fenotipik sınıflandırmanın yapıldığı bir çalışmada, fenotipler arasında BKİ açısından anlamlı farklılıklar olduğu görülmesine rağmen ($p<0,05$); hem zayıf hem de obez alt fenotiplerde glukoz metabolizmasının disregülasyonunu gösteren biyogöstergelerin benzer olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Bunun üzerine araştırmacılar glukoz metabolizmasına ait disregülasyonların patogeneze özgü olduğunu ileri sürmüşlerdir [564]. Yine bu çalışmada

fenotipler arasında lipit metabolizmasına ait biyogöstergelerin zayıf ve obez alt fenotiplere özgü değişebileceği ortaya konulmuştur ($p<0,05$) [564]. Sonuçta PKOS'lu kadınlarda vücut ağırlığını azaltamaya yönelik diyet müdahaleleri sonucunda öncelikle serum lipit profilinin iyileştirilebileceği ön görülmektedir. Buna karşın, obezite dışında hiperandrojenizm varlığı da insülin direnci üzerinde bir risk faktörü olması nedeniyle; bu sendroma sahip kadınlarda insülin direncinin iyileştirilmesinin daha kompleks olabileceği kaçınılmaz bir gerçektir.

Polikistik Over Sendromunda obezite varlığının beslenme davranışları, duygu durumu, uyku kalitesi ve bozukluğu ve sirkadiyen melatonin ritmi üzerindeki etkisi daha sınırlı araştırma alanı olduğu görülmektedir. Mevcut bu çalışmada, PKOS'lu kadınlarda BKİ'nin artması ile birlikte Kontrolsüz ve Duygusal Yeme alt faktör ve Aşırı Besin İsteği toplam puanı artmakta ($p>0,05$) ve özellikle de Umutsuzluk duygu durumu kısmen şiddetlenmekte ($p<0,10$); buna karşın uyku ve sirkadiyen değişkenlerde anlamlı değişiklikler gerçekleşmemektedir (Bkz. Çizelge 4.30, Korelasyon No: 4-7). Bu noktada PKOS'lu kadınlarda duygu durumu ve yeme bozukluklarının obezite ile ilişkili olarak ortaya çıkabileceği; buna karşın uyku ve sirkadiyen ritim bozukluklarının sendrom patogenezinin özgü ortaya çıkabileceği ön görülebilmektedir. Bu da dolaylı şekilde hem uyku hem de sirkadiyen ritim ile oldukça yakın ilişkili melatoninin sendromun patogenezinde yer alabileceğini düşündürmektedir.

“Obezite ve anormal beslenme davranışları” arasında birbirini tetikleyen kısır bir döngüden bahsetmek mümkündür. Obezite ve aşırı beslenme arasındaki ilişkiyi açıklamak için bugüne kadar birçok psikolojik teori ortaya konulmuştur. Besin bağımlılığı, hedonik açlık, duygusal yeme ve tıknırcasına beslenme davranışlarının tümü yemek yeme üzerine kontrol kaybını vurgulayan benzer tanımlara sahip olmakla birlikte; kontrolsüz yeme çatısı altında toplanan bu davranışların psikolojik düzeyde en az üç özellikle ilişkili olduğu görülmektedir. Bunlar; azalmış öz kontrol yeteneği, algılanan olumsuzluğun artmış düzeyi ve beyinde ödüllendirici mekanizmaya karşı artmış duyarlılıktır [26, 565]. Mevcut bu çalışmada, PKOS'lu kadınlarda ÜFYÖ ile değerlendirilen Duygusal Yeme ve Kontrolsüz Yeme faktör puanları ve ayrıca ABIÖ toplam puanı ile değerlendirilen Aşırı Besin İsteği ile BKİ (kg/m^2) arasında pozitif anlamlı korelasyonların olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.30, Korelasyon No: 4). Bunu destekler bir şekilde Jeanes ve ark. da Duygusal ve Kontrolsüz Yeme faktör puanları açısından benzer ilişkiyi PKOS'lu kadınlarda göstermişlerdir ($p<0,05$) [566].

“Obezite ve anormal duygu durumu” arasında da birbirini tetikleyen kısır döngü mevcuttur. Küresel halk sağlığı üzerinde büyük etkileri olan depresyon ve obezite birbirlerinin önemli risk faktörü olarak bilinmektedir [567]. Özellikle PKOS’da sıklıkla birlikte bulunan bu iki durum sendromun patogeneze katkıda bulunmaktadır. Bu kadınlarda anormal beden imajı, anksiyete ve depresyon gibi mental bozukluklar bu kadınların vücut ağırlık kaybı için uygun yaşam tarzı değişikliklerini benimsemesi önünde büyük engel olarak görülmektedir [387]. Mevcut bu çalışmada, PKOS’lu kadınlarda BKİ (kg/m^2) ile BDÖ puanı arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı bulunmasına rağmen ($p>0,05$); Umutsuzluk boyut puanı arasında pozitif ilişkiye eğilim olduğu gösterilmiştir ($p=0,062$) (Bkz. Çizelge 4.30, Korelasyon No: 6).

“Obezite ve anormal sirkadiyen profil” arasında da kısmen bir ilişkinin olduğu söylenebilir. Kronobiyolojik bir ajan olan melatonin, sirkadiyen ve mevsimsel ritimlerin düzenlenmesine ek olarak organizmada enerji dengesinin düzenlenmesine de dahil olmakta ve vücut ağırlık kaybında kolaylaştırıcı bir faktör olarak görülmektedir [260]. Buna karşın; melatonin ve BKİ arasındaki potansiyel korelasyonları destekleyecek çalışma çok sınırlı kalmaktadır. Sağlıklı kadınlarda yapılan bir çalışma, serum melatonin düzeyleri (pg/mL) ile BKİ (kg/m^2) arasında anlamlı korelasyonun olmadığını ortaya koymuştur [568]. Menstrüal siklusu düzenli kadınlara ek olarak; Jain ve ark., PKOS’lu kadınların gece serum melatonin düzeyleri (pg/mL)^(12:00-04:00) ile BKİ (kg/m^2) arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını göstermiştir [190]. Mevcut bu çalışmada PKOS’lu kadınlarda uyku zamanı tükürük melatonin düzeyleri (pg/mL) ile BKİ (kg/m^2) arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir ($p>0,05$). Buna karşın; PKOS’lu kadınların uyumadan hemen önceki dördüncü zaman tükürük melatonin düzeyleri (pg/mL) ile BKİ (kg/m^2) arasında negatif korelasyona bir eğilim olduğu gösterilmiştir ($r=-0,299$; $p=0,091$) (Bkz. Çizelge 4.30, Korelasyon No: 7). Delpino ve ark. yaptıkları sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında melatonin desteğinin vücut ağırlığı üzerinde azaltıcı yönde etkiye sahip olduğunu; ancak bel çevresi ve BKİ üzerine yapılan analizlerin çelişkili sonuçlar ortaya koyduğunu bulmuşlardır [569]. Bu hormonun anti-obezite etkisi “Melatoninin Metabolik Disfonksiyonlar Üzerine Terapötik Etkileri” başlığını altında anlatılmıştır (Bkz. Başlık 2.7.2). Bu başlık altında bu hormonun özellikle enerji harcaması üzerindeki etkisi üzerinde durulmuştur. Melatoninin anti-obezite etkisi bu çalışmada uyku zamanı melatonin ile serum T_3 düzeyleri (pg/mL) arasındaki pozitif korelasyona istatistiksel eğilimi üzerinden desteklenebilmektedir ($p=0,068$) (Bkz. Çizelge 4.33, Korelasyon No: 19).

Obezite ilişkili metabolik profil ile diğer değişkenlerin ilişkilerinin değerlendirilmesi

Polikistik Over Sendromunda obezite ilişkili metabolik bozukluklar beslenme davranışları, duygu durumu, uyku kalitesi ve bozukluğu ve sirkadiyen melatonin ritmi üzerinde kısmen eylem göstermektedir.

Mevcut bu çalışma, PKOS'lu kadınlarda Kontrolsüz ve Duygusal Yeme ve Aşırı Besin İsteği ile insülin direnci arasındaki ilişkileri ortaya koymada yetersiz kalmasına rağmen ($p>0,05$); ABİÖ toplam puanı ile açlık kan glukozu düzeyleri (mg/dL) arasında pozitif korelasyona bir eğilim olduğu rapor edilmiştir ($r=0,294$; $p=0,096$) (Bkz. Çizelge 4.31, Korelasyon No: 8). İnsülin, beslenme davranışları üzerinde önemli rollere sahip anabolik hormondur. Özellikle santral düzeyde insülin direnci, hipokampal fonksiyonları olumsuz yönde etkilemekte, besin tüketimi üzerinde inhibitör kontrolü bozmakta ve sonuçta besin tüketimini arttırmaktadır [570]. Son yıllarda Paganini ve ark., PKOS'lu kadınlarda insülin direncinin iştahı arttırdığı, besin tüketimi üzerindeki impuls kontrolü bozduğu ve vücut memnuniyetsizliğine neden olduğu ve anormal beslenme davranışlarını oluşturduğunu “Etiyolojik Bütünleştirici Model” ile ortaya koymuşlardır [579]. Bu sendromlu kadınlarda antidiyabetik ajan kullanımı ile Duygusal Yeme ve Kontrolsüz Yeme alt faktör puanlarının anlamlı düzeyde azaldığını gösteren bir müdahale çalışması da bu ilişkiyi desteklemektedir ($p<0,001$) [372]. Sonuçta bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar ile kendini göstermese bile anormal beslenme davranışları ile glukoz metabolizması disregülasyonları arasında bir ilişkinin olabileceği öne sürülebilir. Bu çalışmada anlamlı ilişkilerin bulunmaması, yine PKOS'ta insülin direncinin sendromun patogenezi ile ilişkili olması; ancak anormal beslenme davranışlarının daha çok obezitenin beraberinde getirdiği bir durum olması ile açıklanabilmektedir.

Mevcut bu çalışma, PKOS'lu kadınlarda uyku kalitesi ile insülin direnci arasındaki ilişki anlamlı bulunmamasına rağmen ($p>0,05$); kötü uyku kalitesinin sempatik sinir sisteminin yüksek aktivasyonu insülin direncini tetiklediği bilinmektedir. Uyku yoksunluğu bir yandan sistemik inflamatuvar yanıtı ve kortizol sekresyonunu artırmakta ve böylelikle insülin duyarlılığını azaltmakta ve diğer yandan açlık hormonu ghrelin düzeyini arttırmakta ve tokluk hormonu leptin düzeyini azaltmakta ve böylelikle daha fazla besin tüketimi ilişkili kötü glukoz profilini ortaya koymaktadır [571]. Mevcut bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda Alışılmış Uyku Etkinliği Yüzdesi (%) ile serum insülin düzeyleri ($\mu\text{IU/mL}$) arasında negatif ilişkiye eğilim olduğu bulunmuştur ($p=0,066$) (Bkz. Çizelge 4.31, Korelasyon No: 9). Bu

da, alışılmış uyku etkinliği daha düşük yani uyku kalitesi daha kötü olan PKOS'lu kadınlarda serum insülin düzeylerindeki artmanın uyanma zamanı melatonin düzeylerindeki artma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. PKOS'lu kadınlarda öngörülen düşük melatonin pik düzeyleri ve uyku zamanı daha düşük melatonin düzeyleri bir sonraki günün sabahındaki melatonin düzeyindeki anormallikleri beraberinde getirebilmektedir. Sağlıklı popülasyonda bu ilişki net görülmesine rağmen; PKOS'lu kadınlarda uyku ve glukoz metabolizmasını etkileyen daha kompleks bir risk faktörü tablosu olması, bu iki durum arasındaki ilişkinin ortaya konulması önünde bir engel olarak düşünülebilmektedir.

Mevcut bu çalışma, PKOS'lu kadınlarda duygu durumu ile insülin direnci arasındaki ilişki anlamlı bulunmamasına rağmen ($p>0,05$); BDÖ Kendine Yönelik Olumsuz Duygulanım alt boyut puanı ile açlık kan glukoz düzeyleri (mg/dL) arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.31, Korelasyon No: 10). Bu durum, PKOS'lu kadınlarda BDÖ Kendine Yönelik Olumsuz Duygulanım alt boyut puanı ile Aşırı Besin İsteği arasındaki pozitif korelasyona istatistiksel eğilim ile açıklanabilmektedir ($p= 0,065$) (Bkz. Çizelge 4.36, Korelasyon No: 9). Sonuç olarak sağlıklı kadınlara göre kendine yönelik daha fazla olumsuz duygulanımlara sahip PKOS'lu kadınların besinlere karşı aşırı bir istekleri olabileceği ve bu durumun açlık kan glukozu üzerinden glukoz regülasyonunda anormalliklere neden olabileceği ileri sürülebilmektedir.

Mevcut bu çalışma, PKOS'lu kadınlarda günlük melatonin ritmi ile insülin direnci arasındaki ilişki anlamlı bulunmamasına rağmen ($p>0,05$); uyanma zamanı melatonin düzeyleri (pg/mL) ile açlık kan glukoz düzeyleri (mg/dL) arasında negatif korelasyona ve serum insülin düzeyleri ($\mu\text{IU/mL}$) arasında pozitif korelasyona istatistiksel bir eğilim olduğu rapor edilmiştir ($p<0,10$) (Bkz. Çizelge 4.31, Korelasyon No: 11). Son zamanlarda Garaulet ve ark. tarafından ortaya atılan “Zamanlama Modeline” göre; yüksek melatonin düzeyleri ile besin tüketimi birlikteliğinin glukoz metabolizmasını olumsuz etkilediği öne sürülmüştür [267]. Polikistik Over Sendromunda sirkadiyen gündüzleri melatonin düzeyleri ile serum insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyonun varlığı, yüksek melatonin düzeyine rağmen insülin salınımının baskılanamadığını göstermektedir. Bilindiği üzere uyku süreci melatonin düzeylerinin daha yüksek ve metabolik gereksinimlerinin daha düşük olduğu dönem olarak uyku sırasında ve sabahın erken saatlerinde hipoglisemiye karşı koruyuculuk için melatonin hormonu insülin ile etkileşime girmektedir [7]. Mevcut bu çalışma sonucuna göre PKOS'lu kadınlarda uyku sürecinde melatonin salınımının insülin salınımını yeterli baskılayamadığı

ve bu nedenle bu kadınların sabah uyandıklarında hipoglisemiye daha da yatkın olabileceği öne sürülebilir.

Mevcut bu çalışmada aynı zamanda SAÖ toplam puanı ile insülin direnci arasında negatif korelasyona bir eğilim olduğu da bulunmuştur ($p<0,10$) (Bkz. Çizelge 4.31, Korelasyon No: 11). Polikistik Over Sendromlu kadınlarda sirkadiyen kronotiplendirme sınırlı bir araştırma konusu olarak kalmış olup; SAÖ ile glukoz metabolizması göstergeleri genelde diyabetli popülasyonunda çalışılmıştır. Bu çalışmalar da akşamcıl kronotiplendirme tercihi ile (SAÖ toplam puanı daha düşük) anormal glukoz metabolizması biyogöstergeleri arasında anlamlı ilişkilerin olduğunu ortaya koymuştur [572-574]. Sonuçta PKOS'lu kadınların daha sıklıkla akşamcıl kronotiplendirme tercihleri (Bkz. Çizelge 4.18), bu kadınlarda karşımıza sıklıkla çıkan insülin direncinden kısmen sorumlu olabileceği ileri sürülebilmektedir.

Mevcut bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda beslenme davranışları ile lipid metabolizmasının göstergeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; PKOS'lu kadınlarda Aşırı Besin İsteği ve Kontrolsüz Yeme ve ayrıca Bilişsel Kısıtlama faktör puanı ile serum total ve LDL kolesterol düzeyleri (mg/dL) arasında pozitif anlamlı korelasyon veya pozitif korelasyonlara eğilim olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$ veya $p<0,10$) (Bkz. Çizelge 4.32, Korelasyon No: 12). Bu da aslında bilişsel kısıtlama ve kontrolsüz yeme arasında birbirini sıkı şekilde takip eden kısır döngüyü gösterebilmektedir. Bu sendromlu kadınların bilişsel kısıtlamayı proteinden gelen diyet enerji yüzdesini arttırarak ve karbonhidrattan gelen diyet enerji yüzdesini azaltarak kısacası karbonhidrattan ziyade proteinli besin tüketimini tercih ederek yaptığı bu çalışmada gösterilmiştir (Bkz. Çizelge 4.38, Korelasyon No: 6). Bu makrobesin ögesi tercihi, serum total ve LDL kolesterol düzeyleri (mg/dL) ile istatistiksel anlamlı ilişkiye sahip olmamakla birlikte ($p>0,05$); serum trigliserit düzeyini (mg/dL) azaltmakta ($p<0,05$) ve HDL kolesterol düzeylerini (mg/dL) arttırmaya yönelik istatistiksel eğilimi tetiklemektedir ($p<0,10$) (Bkz. Çizelge 4.37, Korelasyon No: 3). Bu durum bilişsel kısıtlama ve kontrolsüz yeme arasındaki kısır döngüde kontrolsüz yeme davranışının daha baskın olduğunu gösterebilmektedir.

Mevcut bu çalışma, PKOS'lu kadınlarda uyku kalitesi ile lipid metabolizmasının göstergeleri arasındaki ilişki anlamlı bulunmamasına rağmen ($p>0,05$); uyku kalitesini değerlendirmede kullanılan önemli bir belirteç uyku süresinin hem kısa hem de uzun olması diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi ciddi kronik hastalıklar ile ilişkilendirilmiş ve bu nedenle ilişkinin U şekilli olduğu ileri sürülmüştür [575]. The CARDIA Study adlı çalışma

kapsamında Ruiter Petrov ve ark., yetişkinlerde 10 yıllık süreçte uzun uyku süresinin serum total ve LDL kolesterol düzeylerinde artma ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır ($p<0,05$). Bununla birlikte yine bu çalışmada PUKI toplam puanı ile değerlendirilen uyku kalitesinin dolaşımdaki lipit profilinde 10 yıllık değişiklik ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir ($p>0,05$) [576]. Mevcut bu çalışmada PKOS'lu kadınların PUKI toplam puanı ile serum lipit profili arasında anlamlı ilişkiler bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.32, Korelasyon No: 13). The Netherlands Epidemiology of Obesity Study adlı bir çalışma kapsamında diyabetli bireylerde kötü uyku kalitesi ile hipertrigliseridemi arasında pozitif anlamlı ilişkinin olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) [577]. Bu çalışmada anlamlı sonuçların bulunmaması, uyku sürenin 6,5-8,5 saat aralığı ile sınırlandırılması, uyku süresi ve PUKI Ölçeği kapsamındaki soruların sübjektif olarak değerlendirilmesi ve bireylerin uyku sürelerini beyanındaki hatalardan kaynaklı olabilir. Kişilerin bildirdiği ile gerçek uyku süreleri arasında yaklaşık olarak bir saat olduğu tahmin edilmektedir [576].

Mevcut bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda günlük melatonin ritmi ile lipit metabolizmasının göstergeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; PKOS'lu kadınlarda hem uyku hem de uyanma zamanı melatonin düzeyi (pg/mL) ile serum total ve LDL kolesterol düzeyi (mg/dL) arasında negatif anlamlı korelasyonların olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.32, Korelasyon No: 15). Sistematik derleme ve meta-analiz çalışma sonucuna göre; melatonin müdahalesi serum trigliserit ve kolesterol düzeylerini önemli düzeyde azaltmaktadır [578]. Sonuçta PKOS'lu kadınlarda uyku zamanında veya pik zamanında daha düşük melatonin düzeyleri bozulmuş lipit profilinden kısmen sorumludur.

Mevcut bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda beslenme davranışları ile troid metabolizmasının göstergeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; PKOS'lu kadınlarda serum T_3 düzeyleri (pg/mL) ile ABİÖ toplam puanı arasında negatif bir korelasyon olduğu ($p<0,05$); Kontrolsüz ve Duygusal Yeme alt faktör puanları arasında negatif korelasyona bir eğilim olduğu ortaya konulmuştur ($p<0,10$) (Bkz. Çizelge 4.33, Korelasyon No: 16). Troid hormonlarından T_3 'ün dinlenme enerji harcaması üzerindeki etkileri ve mekanizmaları yakın bir zamanda Teixeira ve ark. tarafından detaylı bir şekilde derlenmiştir [579]. Bu noktada kontrolsüz yeme davranışının serum T_3 düzeylerini azaltarak dinlenme enerji harcamasını azaltabileceği ve böylece obeziteye neden olabileceği ileri sürülebilmektedir. Sonuçta mevcut bu çalışmada da görüldüğü gibi; obezite, anormal troid hormon salınımı ve beslenme davranışları arasında bir kısır döngüden bahsetmek mümkündür.

Mevcut bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda günlük melatonin ritmi ile troid metabolizmasının göstergeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; PKOS'lu kadınlarda serum T₃ düzeyleri ile uyku zamanı melatonin düzeyleri (pg/mL) arasında pozitif anlamlı korelasyona bir eğilim istatistiksel olarak gösterilmiştir ($p<0,10$) (Bkz. Çizelge 4.33, Korelasyon No: 19). Uykuda salınan melatoninin troid profili üzerindeki bu eylemi (serum T₃ düzeylerini arttırıcı) dolaylı olarak obezite üzerindeki etkisini göstermektedir. Bu durumda, PKOS'da uyku zamanında melatonin salınımında azalmanın bazal metabolizma hızını azalttığı ve bu şekilde obeziteyi tetiklediği ileri sürülebilmektedir.

Hiperandrojenizm ile metabolik biyogöstergeler arasındaki ilişkilerinin değerlendirilmesi

Periferik düzeyde insülin direnci, karaciğerde sterol düzenleyici element protein 1c (SREBP-1c) transkripsiyonel aktivitesini arttırarak lipojenik enzim düzeylerini arttırmakta ve buna bağlı olarak hepatik de novo lipogenezin aktivasyonu da hepatosit nükleer faktör 4 α (HNF- α) düzeyini azaltmaktadır. Bu faktörün hepatik SHBG ekspresyonunu aktive eden en önemli transkripsiyon faktörü olması nedeni, periferik insülin direnci varlığında HNF- α 'nın azalan düzeyleri SHBG sentezinin azalmasına neden olmaktadır [507]. İnsülin direnci ve telafi edici hiperinsülinemi, bu yolak üzerinden dolaşımda testosterona biyoerişilebilirliği dolaylı bir şekilde arttırabilmektedir [580]. Mevcut bu çalışmada da PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ve serbest androjen indeksi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.34, Korelasyon No: 1).

Literatürde de hiperandrojenizm ile serum glukoz profili dışında serum lipit ve troid hormon profili arasında bir ilişkinin olup/olmadığı konusunda çelişkiler mevcuttur. Huang ve ark., fenotip 1 ile karakterize PKOS'lu kadınlarda serum LDL kolesterol düzeylerinin (mg/dL) daha yüksek ($p<0,05$); ancak fenotip 4 ile karakterize PKOS'lu kadınların total ve LDL kolesterol düzeylerinin (mg/dL) daha düşük olduğunu ($p<0,05$) ortaya koymuşlardır [581]. Bununla birlikte Bizon ve ark. da benzer bir şekilde fenotip 1 ile karakterize PKOS'lu kadınlarda serum lipit profilinin daha anormal olduğu; buna karşın fenotipik 3 ile karakterize PKOS'lu kadınlarda serum lipit profilinin daha normal olduğunu saptamışlardır [582]. Sonuç olarak PKOS'lu kadınlarda lipit profilinin değerlendirilmesi için bu kadınların fenotip sınıflandırma yapılması daha doğru olmakla birlikte; bu çalışmada sınıflandırmanın yapılması nedeni anlamlı farklılıkların bulunmadığı söylenebilir. Kolesterol bilindiği üzere testosteron ve androstenedion gibi adrenal ve gonadal hormonların öncüsü olmakta ve

kolesterolün sentezi ovaryum ve adrenal bez gibi steroidojenik organlarda sentezlenmektedir [583]. Mevcut bu çalışmada da PKOS'lu kadınlarda serum LH/FSH oranı ile serum total, HDL ve kolesterol düzeyleri (mg/dL) arasında negatif korelasyona bir eğilim olması ($p<0,10$) (Bkz. Çizelge 4.34, Korelasyon No: 2), bu şekilde açıklanabilmektedir.

Polikistik Over Sendromlu kadınlarda ve troid disfonksiyonları olan kadınlarda infertilite ve dislipidemi sıklıkla mevcuttur. Cai ve ark., PKOS'lu kadınlarda TSH düzeyleri (mIU/ mL) ve serbest androjen indeksi arasında pozitif anlamlı ilişkinin olduğunu saptamışlardır ($p<0,05$) [584]. Mevcut bu çalışmada da PKOS'lu kadınlarda serum TSH düzeyleri (mIU/ mL) ile LH/FSH oranı arasında pozitif ilişkiye eğilim gösterilmiştir ($p<0,10$) (Bkz. Çizelge 4.34, Korelasyon No: 3). Sonuç olarak PKOS'lu kadınlarda yükselmiş LH/FSH oranı troid bez üzerinde bir baskı oluşturacak düzeyde yükselmiş TS düzeyler ile ilişkili olabilmekte ve bu da PKOS'lu kadınlarda artmış serum T_3 düzeylerini kısmen açıklayabilmektedir (Bkz. Çizelge 4.27).

Hiperandrojenizm ile diğer değişkenler arasındaki ilişkilerinin değerlendirilmesi

Polikistik Over Sendromunda hiperandrojenizm ve beslenme davranışları arasında anlamlı ilişkilerin olduğu bu çalışmada gösterilmiştir. Beslenme davranışlarındaki anormallikler, bilindiği üzere biyokimyasal süreçlerin değişmesine yol açacak şekilde endokrin yolları bozmaktadır. Tekrarlayan tıknırcasına yeme davranışı, SHBG düzeylerini azaltarak hem insülin düzeyini hem de dolaşımda biyoerişilebilir testosteron düzeyini arttırabilmekte ve böylelikle foliküler olgunlaşma ve ovülasyonu olumsuz yönde etkileyebilmektedir [585]. Bu çalışmada, PKOS'lu kadınlarda LH düzeyleri (mIU/mL) ile Kontrolsüz Yeme ve Aşırı Besin İsteği davranışı arasında negatif anlamlı korelasyonun olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.35, Korelasyon No: 4). Polikistik Over Sendromlu kadınlarda kontrolsüz yeme ve aşırı besin isteğinin bir sonucu olarak bilişsel kısıtlama davranışının ortaya çıkabileceği ön görüldüğünde; serum LH düzeylerinin bu iki beslenme davranışının sonucu olarak bilişsel kısıtlama ile ilişkili olabileceği ileri sürülmekte ve bu şekilde beklenmeyen bu korelasyon sonucu kısmen anlaşılabilir. Sendroma eşlik eden artmış LH düzeylerinin normalde kontrolsüz yeme davranışlarını tetiklemesi beklenmesine rağmen; bu davranışın kısır döngü oluşturacak şekilde bilişsel kısıtlamayı tetiklediği ve sonuçta PKOS'lu kadınlarda kontrolsüz yeme davranışına bilişsel düzeyde bir engel oluşabileceği düşünülebilmektedir. Bununla

birlikte bu çalışmada LH düzeyleri (mIU/mL) ile Bilişsel Kısıtlama puanı arasında anlamlı ilişki ortaya konulmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.35, Korelasyon No: 4).

Mevcut bu çalışmada PKOS'da hiperandrojenizm ve duygu durumları arasında anlamlı veya anlamlılığa eğilimli ilişkilerin olduğu gösterilmiştir (Bkz. Çizelge 4.35, Korelasyon No: 6). Cinsiyet hormonları norepinefrin, asetilkolin, serotonin ve dopamin gibi biliş ve duyguların düzenlenmesinde rol oynayan nörotransmitter sistemi ile etkileşime girmekte ve östrojen ve androjenler duysal işleme, hafıza ve algı üzerinde ve ayrıca hipotalamus ve hipokampüste duysal bilgilerin yorumlanmasında önemli rollere sahip olmaktadır [586]. Polikistik Over Sendromu, sendroma sahip kadınların mental yönden sağlık problemlerine karşı savunmasız kalmasına neden olan kronik bir hastalık olarak görülmektedir. Klinik hiperandrojenizm ile ilişkili fiziksel değişiklikler (hirsutizm, akne, androjenik kellik), hiperandrojenizm ile ilişkili bazı metabolik değişiklikler (santral obezite ve insülin direnci), sendrom ile ilişkili infertilite gibi tıbbi sonuçlar ve ayrıca sendroma uzun dönemde eşlik eden komplikasyonlara karşı duyulan korku/kaygı gibi birçok olası faktör PKOS'da depresyon ve yeme bozukluklarının dahil olduğu psikolojik sorunlara neden olabilmektedir [460, 587]. Stanikova ve ark., depresif semptomlar rapor eden premenopozal kadınlarda serbest testosteron düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir [586]. Mevcut bu çalışmada da serum cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyleri ile BDÖ "Bedensel Kaygılar" alt boyut puanı arasında negatif korelasyon olduğu ($p<0,05$) ve serbest androjen indeksi ile BDÖ Umutsuzluk boyut puanı arasında pozitif korelasyona eğilim olduğu ($p=0,067$) bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.35, Korelasyon No: 6).

Mevcut bu çalışma, PKOS'da hiperandrojenizm ve melatonin ritmi arasındaki ilişkiyi ortaya koymada yetersiz kalmıştır (Bkz. Çizelge 4.35, Korelasyon No: 7). Melatoninin PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenizm için potansiyel terapötik bir ajan olduğu yakın bir zamanda ileri sürülmüştür [588]. Jain ve ark., PKOS'lu kadınlarda gece serum melatonin düzeyleri (pg/mL) ile testosteron düzeyleri (ng/dL) arasında bir ilişkinin olduğunu göstermişlerdir ($p<0,05$). Serumda total testosteron düzeyleri <118 ng/dL, $118-128$ ng/dL ve $128-140$ ng/dL olan PKOS'lularda gece serum melatonin düzeyleri sırasıyla $53,28 \pm 3,78$ pg/mL, $62,45 \pm 6,74$ pg/mL ve $74,53 \pm 10,99$ pg/mL şeklindedir [190]. Buna karşın; mevcut bu çalışmada, PKOS'lu kadınlarda uyku zamanında melatonin düzeyleri (pg/mL) ile FAI arasında anlamlı korelasyon olmadığı ortaya konulmuştur ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.35, Korelasyon No:7).

Bunun nedeni günlük melatonin ritminin tükürük numunesi toplanarak değerlendirilmesi ve bu değerlendirme yönteminin minimal düzeylerde sınırlılıklara sahip olması olabilmektedir.

Melatonin antiandrojenik eylemine ek olarak, selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) ve östrojen enzim modülatörü (SEEM) olarak da tanımlanmaktadır [232-234]. Melatoninin östrojen reseptör ekspresyonu ve gen aktivasyonunu engelleyerek anti-östrojenik eylemini gösterdiği de bilinmektedir [235]. Bu durum iki hormonun sirkadiyen ritmi üzerinden de net görülebilmektedir. Kadın üreme sistemindeki tüm hormonların melatonine benzer şekilde 24 saatlik bir ritme sahip olduğu iyi bilinmektedir [589]. Melatonin gibi sirkadiyen bir ritme sahip östrojen, pik düzeyine melatoninin aksine sabahın ilerleyen saatlerinde ulaşmaktadır [236]. Mevcut bu çalışmada da PKOS'lu kadınlarda uyanma zamanındaki tükürük melatonin düzeyleri ile serum östrodiol düzeyleri (pg/mL) arasında negatif anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir ($r=-0,406$; $p=0,019$) (tabloda gösterilmemiş veri). Bu sonuç, melatoninin anti-östrojenik eylemini doğrudan ortaya koymaktadır.

Diğer değişkenlerin birbirleri arasındaki ilişkilerinin değerlendirilmesi

Mevcut bu çalışmada anormal beslenme davranışlarının anormal duygu durumu, kötü uyku kalitesi ve uyku bozuklukları ve sirkadiyen melatonin ritmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Duygusal Yeme davranışını daha sıklıkla sergileyen PKOS'lu kadınların daha kötü bir uyku kalitesine sahip olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.36, Korelasyon No: 8). Uyku bilindiği üzere duyguları düzenlemekte ve affektif nöronal sistemi modüle etmektedir. Bu nedenle yetersiz veya düşük kaliteli uykunun duyguların düzenlenmesindeki anormallikleri beraberinde getirdiği bilinmektedir [590]. Mevcut bu çalışmada ayrıca Bilişsel Kısıtlama davranışını daha sıklıkla sergileyen PKOS'lu kadınların dördüncü zaman (uykunun hemen öncesinde) melatonin düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.36, Korelasyon No: 10). Bilişsel kısıtlayıcı davranışın aşırı besin isteği ile kısır bir döngüye sahip olması, bu beslenme davranışı üzerinde çelişkili sonuçların oluşmasını tetiklediği öne sürülebilmektedir.

Mevcut bu çalışmada kötü uyku kalitesi ve uyku bozuklukları ve sirkadiyen melatonin ritmi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Bkz. Çizelge 3.36, Korelasyon No: 12). Clock Genleri ile etkisini gösteren sirkadiyen ritmin uyku kalitesi ve süresi üzerinde önemli bir belirleyici olduğu iyi bilinmektedir [591]. Özellikle de sirkadiyen kronotiplendirmeye göre

sabahçıl kronotipe sahip bireylerin uykuyu sürdürmede zorlandıkları ve akşamcıl kronotipe sahip bireylerin uykuya başlamada zorlandıkları ve ayrıca sabahçıl kronotipe göre akşamcıl kronotipe sahip bireylerin daha kötü uyku kalitesine eğilimli olduğu belirtilmektedir [592]. Bunu destekleyecek şekilde bu çalışmada SAÖ puanına göre sabahçıl kronotiplendirmeye daha yakın PKOS'lu kadınların daha kötü uyku kalitesine sahip olmaya eğilimi istatistiksel olarak gösterilmiştir ($p=0,068$) (Bkz. Çizelge 3.36, Korelasyon No: 12). Bununla birlikte bu çalışmada uyku ve uyanma zamanı melatonin düzeyleri (pg/mL) ile PUKI Uyku Bozukluğu puanı arasında negatif bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 3.36, Korelasyon No:13). Melatonin uyku süresini arttırıcı ve uykuya dalma süresini azaltıcı etkisi ile uyku kalitesini iyileştirmektedir [593]. Bu noktada uyku zamanı melatonin düzeylerinin yüksek olması, iyi uyku kalitesi olarak yorumlanmaktadır. Buna karşın PKOS'lu kadınlarda uykuya dalmada yaşanan zorluklara yanıt olarak uyku zamanındaki melatonin düzeylerinde artma olabileceği de Shreeve ve ark. tarafından ifade edilmiştir [451].

Melatonin uyku kalitesini iyileştirici eylemine ek olarak duygu durumu üzerinde de olumlu etkileri mevcuttur. Shabani ve ark., PKOS'lu kadınlarda melatonin desteğinin hem PUKI hem de BDÖ toplam puanını önemli düzeyde azalttığı gösterilmiştir ($p<0,05$) [282]. Sağlıklı yetişkinler ile karşılaştırıldığında depresyonlu yetişkinlerin uyku zamanı ve günlük periferel melatonin düzeyleri daha düşüktür [22]. Bu çalışmada da PKOS'lu kadınlarda uyku zamanında melatonin düzeyleri (pg/mL) ile BDÖ Kendine Yönelik Olumsuz Duygulanım alt boyut puanı arasında negatif korelasyon olduğu ($p<0,05$) ve Umutsuzluk alt boyut puanı arasında negatif korelasyona istatistiksel bir eğilim olduğu ($p=0,094$) gösterilmiştir. Ayrıca uyanma zamanında tükürük melatonin düzeyi (pg/mL) ile BDÖ Bedensel Kaygılar alt boyut puanı arasında negatif korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.36, Korelasyon No: 13). Bu analizler, PKOS'lu kadınlarda anormal duygu durumunun sirkadiyen hizalamadaki disregülasyonlar ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Sundberg ve ark. da uyku zamanında tükürük melatonin düzeyleri (pg/mL) ile BDÖ puanı arasında negatif ilişkinin olduğunu göstermiştir ($p<0,05$) [22]. Sundberg ve ark. ise öğle öğünü sonrasında tükürük melatonin düzeyi (pg/mL) ile BDÖ puanı arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını ortaya koymuşlardır ($p>0,05$) [594]. Depresyon ve melatonin arasındaki ilişki, melatonin sentezinin öncüsü olan nörotransmitter serotonin üzerinden kurulabilmektedir. Depresyona eşlik eden bozulmuş serotonin sentezi, melatonin sentezi için öncü molekül erişimini azaltıp hormonun sentezini azaltmaktadır [23].

Diyetle alım ile diğer değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi

Mevcut bu çalışmada, serbest androjen indeksi yüksek olan, bilişsel kısıtlama davranışından kaçınan, uyku bozukluklarına bağlı olarak kötü uyku kalitesine sahip olan ve duygu durumu depresyona daha yatkın PKOS'lu kadınların diyetlerinde proteinden gelen enerji yüzdesinin (%) daha düşük olduğu ve bu kadınların özellikle posa içeriği az karbonhidrat kaynaklarını ve proteinden ziyade karbonhidrat içerikli besinleri tüketmeyi tercih ettikleri gösterilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.37, Korelasyon No:5-9). Bu çalışmada ayrıca bu makrobesin ögesi tercihlerinin artmış BKİ, insülin direnci ve serum trigliserit düzeyleri ile ve ayrıca artmış serum T₃/T₄ oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.37, Korelasyon No:1-4).

Bugüne kadar bu makrobesin ögesi tercihlerinin (daha düşük proteinli ve posalı ve yüksek karbonhidratlı) ağırlık kazanımını desteklediği ortaya konulmuştur. Düşük karbonhidratlı ve yüksek proteinli diyetin PKOS'lu kadınlarda uzun dönemli etkilerini araştıran bir çalışmada, PKOS'lu kadınların diyetinde karbonhidrat ile protein kaynaklarının yerini değiştirmesi ile daha kolay ağırlık kaybedecekleri ileri sürülmüştür [595]. Bununla birlikte yapılan bir meta-analiz çalışması ile düşük karbonhidrat ve yağlı bir diyetin dolayısıyla yüksek proteinli bir diyetin vücut ağırlık kaybı üzerinde olumlu etkileri desteklenmiştir [596]. Sendroma sahip kadınlarda neredeyse %5'lik bir ağırlık kaybının sendroma ait hiperandrojenizm ve ovülasyon disfonksiyonları iyileştirdiği ve ayrıca metabolik profili normale döndürdüğü gösterilmiştir [597-599].

Polikistik Over Sendromlu kadınlarda diyet makrobesin ögesi ayrıca sirkadiyen değişkenler üzerinde etki gösterebilmektedir. Diyetin sirkadiyen ritmi etkileyebileceği olası mekanizma, melatonin sekresyonu üzerindeki etkisi ile açıklanabilmektedir. Sekresyonunun düzenleyici mekanizması kompleks olan melatonin, çevresel faktörlerden en çok ışıktan etkilenmesine rağmen; ayrıca melatonin sentezinin diyetin esansiyel bir bileşeni triptofan aminoasidinin erişilebilirliğine bağlı olduğu da unutulmamalıdır [600]. Uyku zamanında tükürük melatonin düzeylerinin daha düşük olması, biyolojik gecenin başlangıcı olarak kabul edilen melatonin salınımının başlangıcında da gecikme anlamına gelmektedir. Biyolojik gecenin gecikmesine bağlı olarak gelişen sirkadiyen ritim yanlış hizalamanın geceleri fazla besin tüketimine dair bir dürtüyü harekete geçirdiği düşünülmektedir [601]. Bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda uyku öncesi tükürük melatonin düzeyi (dördüncü zaman) (pg/mL) ile diyetle toplam enerji

alımı (kkal/gün) ($r=-0,428$; $p=0,013$) ve diyet karbonhidrat alımı (gram/gün) arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir ($r=-0,363$; $p=0,038$) (tabloda gösterilmemiş veri). Yüksek karbonhidratlı diyetin uyku başlangıcı latansı üzerindeki eylemi artmış insülin ve triptofan yanıtı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Serotonin öncüsü triptofan kan beyin bariyerinde uzun zincirli nötral amino asitlerle rekabet ederek beyne girmektedir. Yüksek karbonhidratlı diyetler postprandiyal serum insülin düzeylerini arttırarak uzun zincirli nötral aminoasitlerin iskelet kas hücresine alımını ve böylelikle beynin triptofan erişebilirliğini arttırmakta ve serotonin sentezini artırarak uykuyu başlatmaktadır. Bu noktada yüksek karbonhidratlı bir öğünün uykuya dalmayı kısmen kolaylaştırabileceği düşünülmektedir; bu şekilde bir beslenmenin uyku sürecinde uyku bölünmesine neden olarak uyku kalitesini olumsuz yönde etkilediği iyi bilinmektedir [602]. Karbonhidrat alımı ile uyku zamanı melatonin düzeyi arasındaki negatif ilişki böylelikle kısmen anlaşılabilmektedir. Mevcut bu çalışmada, diyetin karbonhidrat/posa oranı ile PUKI Uyku Bozukluğu alt boyut puanı arasında pozitif anlamlı korelasyon olduğu görülmektedir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.38, Korelasyon No: 7).

Polikistik Over Sendromlu kadınlarda diyetle protein alımı (gram/gün) ile uyku öncesinde tükürük melatonin düzeyleri (dördüncü zaman) (pg/mL) arasında negatif korelasyon olduğu ($r=-0,348$; $p=0,047$) ve bu anlamlı korelasyonun bitkisel protein alımından ziyade hayvansal protein alımından kaynaklandığı ($r=-0,334$; $p=0,058$) bu çalışma ile gösterilmiştir (tabloda gösterilmemiş veri). Suzuki ve ark., sadece düzenli egzersiz yapan grupta protein alımı ve iyi uyku kalitesi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bu durum egzersizin proteinin emilimini arttırdığı ve uzun zincirli nötral aminoasitlerin kas hücresi içerisine girmesini kolaylaştırdığı üzerinden açıklığa kavuşturulabilmektedir. Sonuç olarak, beynin triptofana erişimi yüksek kalmakta ve uyku kalitesi iyileştirilmektedir [603]. Mevcut bu çalışmada, PKOS'lu kadınlarda diyetin proteinden gelen enerji yüzdesi ile uyku kalitesi arasında negatif korelasyona bir eğilim olduğu görülmektedir ($p=0,081$) (Bkz. Çizelge 4.38, Korelasyon No: 7).

Polikistik Over Sendromlu kadınlarda diyetle toplam yağ alımı (gram/gün) ile uyumadan önceki melatonin düzeyleri (pg/mL) arasında negatif korelasyonun olduğu bu çalışmada gösterilmiştir ($r=-0,381$; $p=0,029$). Bu anlamlı korelasyon, sadece doymuş yağ asidi alımı ile ilişkili olup; PKOS'lu kadınlarda günlük doymuş yağ alımı (gram/gün) ile uyku zamanı tükürük melatonin düzeyi (pg/mL) arasında negatif bir korelasyonun olduğu gösterilmiştir ($r=0,414$; $p=0,017$) (tabloda gösterilmemiş veri). Sutanto ve ark., uyku kalitesi ve diyet

makrobesin ögeleri üzerine yaptıkları sistematik derleme ve meta-regresyon çalışması sonucunda, diyetle yağdan gelen enerji yüzdesi ile uyku kalitesi arasında negatif bir ilişkinin olduğunu bulmuşlardır. Diyetle alınan yağ miktarı ile birlikte yağ türünün de uyku kalitesi üzerinde önemli rolü mevcuttur. Sutanto ve ark.'nın dahil ettikleri çalışmaların çoğunda yağ kaynağı başlıca et ve süt ürünleri olup; doymuş yağ asidinden zengindir. Bundan dolayı araştırmacılar diğer yağ asitleri üzerine ileriki çalışmalara ihtiyaç olduğunu rapor etmişlerdir [604]. Pineal bezdeki lipidlerin dörtte birini araşidonik asit (20:4, n-6) ve dokosa-heksoenoik asit (22:6, n-3) gibi uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri oluşturmaktadır. Bu da yağ asidi örüntüsünün melatoninin sentez ve sekresyonunu etkileyebileceğini düşündürmektedir [605].

Mevcut bu çalışmada, SAÖ toplam puanına göre sabahçıl kronotiplendirmeye daha yakın PKOS'lu kadınların diyetlerinin omega 6/3 oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p < 0,05$) (Bkz. Çizelge 4.38, Korelasyon No:9). Bu oranının daha düşük olması, Alışılmış Uyku Etkinliği Yüzdesini (%) arttırmakta ve dolayısıyla uyku kalitesini iyileştirmekte ve insülin direncini şiddetlendirmektedir ($p < 0,05$) (Bkz. Çizelge 4.38, Korelasyon No: 2 ve 7). Diyetle alınan omega-3 yağ asitlerinin insülin direncini mitokondriyal oksidatif stres ve inflamatuvar süreçleri üzerinden etki göstererek iyileştirebileceği ileri sürülmektedir [606]. Buna karşın son zamanlarda yapılan randomize kontrollü çalışmaların sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında ise diyetin omega-3/6 oranının glukoz metabolizması için önemli olduğuna dair bir net kanıt olmadığı ortaya konulmuştur [607]. Diyetle daha düşük omega 6/3 oranı diyet inflamatuvar yükünü azaltabilmekte ve anti-inflamatuvar süreçler aracılığıyla insülin direnci ve uyku bozukluklarına karşı koruyucu olabilmektedir.

Sonuç olarak PKOS'lu kadınlarda obezite ve obezite ile ilişkili insülin direnci, dislipidemi ve troid hormon düzeylerindeki anormallikler bozulmuş uyku ve duygu durumunu, anormal beslenme davranışlarını ve sirkadiyen ritimdeki değişiklikleri beraberinde getirmektedir. Bu ilişkilere ek olarak PKOS'un karakteristik özelliği olan hiperandrojenizm insülin direnci dışında obezitenin oluşturduğu metabolik profilden daha farklı bir profile neden olmaktadır. Obezite, PKOS'lu kadınlarda aşırı besin isteği ve kontrolsüz yeme davranışını artırırken; hiperandrojenizmin tersine azalttığı gösterilmiştir. Bu çelişkili durum bilişsel kısıtlamanın artması ile kısmen açıklanabilmektedir. Sendromlu kadınların bilişsel kısıtlama davranışını genel olarak diyetle protein alımını artırarak ve karbonhidrat alımını azaltarak yaptığı bu çalışma sonucunda görülmektedir. Bu kadınlarda bu makrobesin ögesi tercihleri depresyon

ve uyku kalitesi üzerinde iyileştirici eylem göstermekte, insülin direncini azaltmakta ve dislipidemi normalleştirmekte ve hiperandrojenizm şiddetini azaltmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırma; PKOS tanılı olan ve olmayan kadınların beslenme durum ve davranışlarını, uyku ve duygu durumlarını, sirkadiyen kronotiplendirme tercihlerini, çeşitli metabolik ve hormonal biyoparametre düzeylerini ve günlük melatonin ritimlerini karşılaştırmayı ve aynı zamanda obezite, insülin direnci, dislipidemi gibi metabolik anormallikler; duygu ve uyku durumu ve yeme bozuklukları gibi psikolojik anormallikler; hipotalamus-hipofiz-gonadal ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının endokrin gösterimindeki anormallikler ve sirkadiyen anormalliklerin bu sendrom patogeneziindeki etkileşimlerini incelemeyi amaçlamıştır. Elde edilen tüm bulgular BKİ sınıflandırmasından bağımsız veya BKİ grupları göz önüne alınarak hasta ve sağlıklı grubu arasında karşılaştırılmış olup; bu sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. Normal vücut ağırlıklı PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar yaş açısından eşleştirilmiş olmasına rağmen ($p>0,05$); fazla kilolu/obez hasta ve sağlıklı grup yaş açısından eşleştirilmemiş ve sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlar daha gençtir ($p<0,05$).
2. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların anne, abla veya kız kardeşlerinde PKOS öyküsü daha yüksektir ($p<0,05$). Normal vücut ağırlıklı PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar birinci, ikinci ve üçüncü dereceden akrabalarında diyabet öyküsünün varlığı açısından benzerlik göstermektedir ($p>0,05$). Ancak fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların diyabet öyküsü daha yüksektir ($p<0,05$).
3. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların menarş yaşının (yıl) ve menstrüal döngü aralığının (gün) daha yüksek olduğu gösterilmiş olup ($p<0,05$); anlamlı bu farklılığın menarş yaşı açısından sadece fazla kilolu/obez hasta ve sağlıklı grup arasındaki fark nedeniyle oluştuğu; ancak menstrüal döngü aralığı için hem normal vücut ağırlıklı hem de fazla kilolu/obez hasta ve sağlıklı grup arasındaki fark nedeniyle oluştuğu rapor edilmiştir ($p<0,05$).
4. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında ve buna ek olarak BKİ grupları göz önüne alınarak hem normal vücut ağırlıklı hem de fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında ana ve ara öğün sayısı

ve atlanılan ana ve ara öğün dağılım yüzdeleri (%) ve aynı zamanda beslenme başlangıç ve bitiş zamanı dağılım yüzdeleri (%) istatistiksel olarak benzedir ($p>0,05$).

5. Normal vücut ağırlıklı PKOS'lu kadınların gün içerisinde yiyecek ve içecekleri tüketim zaman dilimi (10:00-22:00) sağlıklı kadınlara (10:45-20:45) göre daha uzundur. Buna karşın fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağlıklı kadınların yiyecek ve içecekleri tüketimine son verdikleri zaman neredeyse birbirine benzer olup (21:00); PKOS'lu kadınların gün içerisinde besin tüketimine başladıkları zaman dilimi (10:45-11:00) daha geçtir.
6. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların gece uyanıp atıştırmaya alışkanlığı daha yüksek olduğu gösterilmiş olup ($p<0,05$); anlamlı farklılığın fazla kilolu/obez hasta ve sağlıklı grup arasındaki farktan kaynaklanabileceği görülmüştür ($p<0,05$).
7. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında ve buna ek olarak BKİ grupları göz önüne alındığında normal vücut ağırlıklı PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında ABİÖ toplam ve faktör puanlarının benzer olduğu bulunmuştur ($p>0,05$). Buna karşın fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların Yemek Yemeden Beklenen Olumlu Pekiştirme ve Yemek Yeme ile Olumsuz Durum ve Duygulardan Kurtulma Beklentisi alt faktör puanlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$).
8. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında ve buna ek olarak BKİ grupları göz önüne alındığında normal vücut ağırlıklı PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında ÜFYÖ toplam puanı ve alt faktör puanlarının benzer olduğu bulunmuştur ($p>0,05$). Ancak fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlara göre PKOS'lu kadınların ÜFYÖ toplam ve Kontrolsüz Yeme alt faktör puanlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$).
9. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında ve buna ek olarak BKİ grupları göz önüne alınarak hem normal vücut ağırlıklı hem de fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında diyet enerji alımı (kkal/gün), karbonhidrat alımı (gram/gün) ve diyetin karbonhidrattan gelen enerji yüzdesi (%) istatistiksel benzerdir ($p>0,05$).

10. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS'lu ve sağılıklı kadınlar arasında ve buna ek olarak BKİ grupları göz önüne alınarak fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağılıklı kadınlar arasında diyet total,       r veya       mez posa alımı (gram/gün) farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve PKOS'lu kadınlarda bu diyetle alımların daha d    k olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$).
11. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS'lu ve sağılıklı kadınlar arasında ve buna ek olarak BKİ grupları göz önüne alınarak hem normal vücud ağırlıklı hem de fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağılıklı kadınlar arasında diyetle protein alımı (gram/gün) ve diyetin proteinden gelen enerji yüzdesi (%) istatistiksel olarak benzerdir ($p>0,05$). Buna kar  ın BKİ gruplarından bağımsız olarak PKOS'lu ve sağılıklı kadınlar arasında ve normal vücud ağırlıklı PKOS 'lu ve sağılıklı kadınlar arasında vücud ağırlık başına d    n protein alımı (gram/kg) farklı olup; PKOS'lu kadınlarda daha yüksektir ($p<0,05$). Ayrıca BKİ gruplarından bağımsız olarak ve fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağılıklı kadınlar arasında diyetle bitkisel protein alımı (gram/gün) farklı olup; PKOS'lu kadınlarda daha d    kt r ($p<0,05$). Fertilit  Diyet Skorunun (FDS) total protein skoruna bakıldığında; sağılıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda toplam protein skoru daha d    kt r ($p<0,05$).
12. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS'lu ve sağılıklı kadınlar arasında ve buna ek olarak BKİ grupları göz önüne alınarak fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağılıklı kadınlar arasında diyetle toplam yağ ve doymu  , tekli ve çoklu doymamı   yağ asitleri alımı (gram/ gün), kolesterol alımı (mg/gün) ve omega-3 ve omega-6 yağ asitleri alımı (gram/gün) ve diyetin yağdan gelen enerji yüzdesi (%) ve diyetin doymu  , tekli ve çoklu doymamı   yağ asitlerinden gelen enerji yüzdesi (%) istatistiksel olarak benzerdir ($p>0,05$). Buna kar  ın normal vücud ağırlıklı grupta sağılıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların diyetin tekli doymamı   yağ asidinden gelen enerji yüzdesi (%) daha d    kt r ($p<0,05$).
13. Beden Kütle İndeksi grupları göz önüne alındığında normal vücud ağırlıklı PKOS'lu ve sağılıklı kadınlar arasında diyetle vitamin ve mineral alımların (mg/gün veya mcg/gün) benzer olduğu gösterilmiştir ($p>0,05$). Ancak BKİ sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS'lu ve sağılıklı kadınlar arasında ve ayrıca BKİ grupları göz önüne alınarak fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağılıklı kadınlar arasında diyetle B₁ vitamini, B₅ vitamini ve C

vitamini alımlarının (mg/gün) ve aynı zamanda diyetle potasyum, magnezyum, demir ve bakır alımlarının (mg/gün) farklı olduğu ($p<0,05$) veya farklı olmaya eğilimli olduğu ($p<0,10$) ve PKOS'lu kadınlarda daha düşük olduğu bulunmuştur.

14. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar uyku süresi açısından eşleştirilmiş olup ($p>0,05$); bu kadınların uyku süresi ortalama 7,8 saat/gün olmaktadır. Bununla birlikte; normal vücut ağırlıklı grupta sağlıklı kadınlara göre PKOS'lu kadınların uyku süresi daha düşük olduğu ($p<0,05$); buna karşın fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınların daha fazla uyumaya eğilim gösterdiği ($p<0,10$) belirlenmiştir. Ayrıca BKİ sınıflandırmasından bağımsız PKOS'lu kadınların uykuya dalma süresi daha yüksek olmaya eğilimli olduğu ($p<0,10$) rapor edilmiştir.
15. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında ve buna ek olarak BKİ grupları göz önüne alındığında normal vücut ağırlıklı PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında uykunun başlangıç ve bitiş saati dağılım yüzdeleri istatistiksel olarak benzerdir ($p>0,05$). Bununla birlikte fazla kilolu/obez grupta sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların daha erken uyandıkları gösterilmiştir ($p<0,05$). Ayrıca grupların uyku bölünme durumu (evet/hayır) ve uyku ortamı durumu (aydınlık/karanlık) dağılım yüzdelерinin (%) benzer olduğu rapor edilmiştir ($p>0,05$).
16. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasındaki ve ek olarak BKİ grupları göz önüne alınarak fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasındaki PUKİ toplam puan farkı istatistiksel olarak anlamlı olup; PKOS'lu kadınlarda daha yüksektir ($p<0,05$).
17. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında ve BKİ sınıflandırması göz önüne alınarak hem normal vücut ağırlıklı hem de fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında BDÖ toplam puanı farklarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olduğu rapor edilmiştir ($p<0,05$).
18. Beden Kütle İndeksi sınıflandırılmasından bağımsız PKOS'lu ve sağlıklı kadınların SAÖ toplam puanları arasındaki farkın istatistiksel anlamlı olduğu ve bu anlamlılığın

fazla kilolu/obez hasta ve sağlıklı grup arasındaki farktan kaynaklandığı belirlenmiştir ($p<0,05$). Sağlıklı kadınlara göre PKOS'lu kadınların SAÖ toplam puanı daha düşüktür.

19. Sağlıklı ve PKOS'lu kadınların yarısından fazlası, son bir hafta içerisinde hafif düzeyde fiziksel aktivite yaptıklarını; buna karşın orta veya şiddetli düzeylerde fiziksel aktivite yapmadıklarını ifade etmişlerdir. Ayrıca fazla kilolu/obez sağlıklı kadınların neredeyse tamamının şiddetli fiziksel aktivite yapmadıkları; ancak PKOS'lu kadınların neredeyse yarısının yaptığı gösterilmiş olup; dağılım yüzdeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).
20. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında ve BKİ sınıflandırması göz önüne alınarak hem normal vücut ağırlıklı hem de fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında vücut ağırlığı (kg), beden kütle indeksi (kg/m^2) ve bel ve kalça çevresi (cm) ve vücut bileşim analizlerinin istatistiksel olarak benzer olduğu gösterilmiştir ($p>0,05$). Bununla birlikte BKİ sınıflandırmasından bağımsız PKOS'lu ve sağlıklı kadınların bel/kalça oranı arasındaki farkın istatistiksel anlamlı olduğu ve bu anlamlılığın fazla kilolu/obez hasta ve sağlıklı grup arasındaki farktan kaynaklandığı belirlenmiştir. Ayrıca PKOS'lu kadınların bel/kalça oranları daha yüksektir ($p<0,05$). Bel/kalça oranı risk değerlendirmesinde BKİ sınıflandırmasından bağımsız PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasındaki farkın istatistiksel anlamlı olduğu; buna karşın bu anlamlılığın temelde normal vücut ağırlıklı gruplar arasındaki farktan kaynaklandığı belirlenmiştir. Normal vücut ağırlıklı sağlıklı kadınların hepsi bel/kalça oranı açısından riskte olmamakla birlikte; PKOS'lu kadınların %25'i risktedir ($p<0,05$).
21. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında ve ayrıca BKİ sınıflandırması göz önüne alınarak fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında VAI değerlerinin istatistiksel benzer olduğu; ancak normal vücut ağırlıklı sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların VAI değerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$).
22. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında ve BKİ sınıflandırması göz önüne alındığında normal vücut ağırlıklı PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında serum glukoz (mg/dL) ve insülin düzeyi ($\mu\text{IU/mL}$), insülin direnci ve duyarlılığı farkının istatistiksel anlamlı olduğu gösterilmiştir. Polikistik Over

Sendrom tanılı kadınların açlık kan glukoz (mg/dL) ve insülin düzeyleri (μ U/mL) ve insülin direnci daha yüksek ve insülin duyarlılığı daha düşüktür.

23. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında ve BKİ sınıflandırması göz önüne alındığında normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında serum total, HDL ve LDL kolesterol ve serum trigliserit düzeylerinin (mg/dL) ve aterojenik lipoprotein oranlarının benzer olduğu gösterilmiştir ($p>0,05$). Buna karşın sadece normal vücut ağırlıklı grupta sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların TAG/HDL-kolesterol oranlarının daha yüksek olmaya eğilimi gösterilmiştir ($p<0,10$).
24. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında ve BKİ sınıflandırması göz önüne alındığında fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında total, serbest ve biyoerişilebilir testosteron (ng/mL) ve serum hormon bağlayıcı globülin düzeyleri (nmol/L), serbest androjen indeksi (FAI), serum östrodiol/testosteron oranı, serum 17-OH-progesteron ve prolaktin düzeyleri (ng/mL) ve ayrıca FSH düzeyleri (mIU/mL) ve LH/FSH oranının farklı olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Bu kadınların total, serbest ve biyoerişilebilir testosteron düzeyi ve serbest androjen indeksi ve ayrıca LH/FSH oranları daha yüksek; SHBG ve FSH düzeyi ve östrodiol/testosteron oranı daha düşüktür.
25. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız olarak PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında ve BKİ sınıflandırması göz önüne alındığında normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında serum kortizol (ug/dL) ve serum T_3 düzeylerinin (pg/mL) istatistiksel olarak farklı ve PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olduğu ($p<0,05$) gösterilmiştir. Ayrıca normal vücut ağırlıklı PKOS'lu kadınların serum ferritin düzeyleri de daha yüksektir ($p<0,05$).
26. Beden Kütle İndeksi sınıflandırmasından bağımsız PKOS'lu ve sağlıklı kadınların ve ayrıca BKİ sınıflandırması göz önüne alınarak hem normal vücut ağırlıklı hem de fazla kilolu/obez grupta PKOS'lu ve sağlıklı kadınların uyanma ve uyku zamanı tükürük melatonin düzeylerinin (pg/mL) benzer olduğu gösterilmiştir ($p>0,05$). Normal vücut ağırlıklı ve fazla kilolu/obez PKOS'lu ve sağlıklı kadınların tüm zaman noktalarındaki melatonin düzeylerinin ortalama değerlerinden oluşturulan şekilde PKOS'lu ve sağlıklı

kadınlara ait parabolik eğrilerin denklemi ise farklılık göstermektedir. Normal vücut ağırlıklı sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda melatoninin daha erken zaman diliminde pik düzeyine ulaştığı ön görülebilmektedir. Ayrıca fazla kilolu/obez sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda uyku zamanı sürecinde melatoninin daha düşük düzeylerde salındığı düşünülmektedir.

27. Sendromun patogenezinde yer alabilen hiperandrojenizm, obezite ve insülin direncinin her biri birbirleri ile ilişkili olmakla birlikte; her biri bozulmuş beslenme davranışları (artmış kontrolsüz ve duygusal yeme ve aşırı besin isteği), anormal duygu durumu ve diyetle alım (yüksek karbonhidratlı ve düşük protein ve posalı), anormal sirkadiyen profil (uyku zamanı tükürük melatonin düzeylerindeki artma/azalma) ile ilişkili olduğu; bununla birlikte uyku bozukluğu ve kalitesi ile kısmen bir ilişkinin olduğu görülmüştür.

Bu sonuçlara yönelik öneriler;

- ✓ Polikistik Over Sendromu, bilindiği gibi metabolik ve üreme disfonksiyonlarının eşlik ettiği bir sendromdur. Bu sendromda ileri yaş üreme ile ilgili bozuklukların şiddetini hafifletirken; metabolik bozuklukların şiddetini ağırlaştırmaktadır. Buna karşın PKOS'lu kadınlar genç yaşlarda da birçok metabolik anormallikle karşı karşıya kalmakta ve bunların başında da obezite gelmektedir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda sendromun metabolik profil ile ilişkisini görebilmek için gruplar arasında BKİ yanında yaş açısından eşleştirme yapılması önerilmektedir. Bir diğer öneri de PKOS'lu kadınların yaştan bağımsız olarak obezite ile karşı karşıya kalabilecekleri hakkında farkındalık kazanmalarına yönelik olup; bu kadınlar obeziteden korunmak amacıyla çeşitli yaşam tarzı değişiklikleri benimsemeleri konusunda sağlık uzmanları tarafından bilgilendirilmelidir.
- ✓ Polikistik Over Sendromunun etiyolojisinde genetik geçiş üzerine yapılan çalışmalar ve anlamlı sonuçlar gün geçtikçe artmaktadır. Bu çalışmada PKOS etiyolojisindeki genetik risk üzerine anlamlı sonuçların varlığı, aile öyküsü açısından riske sahip kız çocukların erken dönemlerden itibaren sendrom hakkında bilgilendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Erken dönemde en azından genetik dışındaki risk faktörleri hakkında farkındalığın artması ve bu risk faktörlerden uzaklaşılması ileride bu sendromun oluşum riskini azaltabileceği ön görülebilmektedir.

- ✓ Son zamanlarda sirkadiyen ritim üzerine artan ilgi, PKOS üzerine yapılan çalışmaları da etkilemiş olup; PKOS'lu kadınlarda öğün zamanlaması araştırılmaya başlanmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile birlikte metabolik sağlık için öğün zamanlaması ile melatoninin salınım ritmi arasında bir uyum olması gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu noktada kötü metabolik sağlığın eşlik ettiği PKOS'lu kadınlarda öğün zamanlaması ile melatonin ritmi arasındaki uyumun değerlendirilmesi ve bireyselleştirilmiş öğün planlamalarının yapılması önerilebilmektedir.
- ✓ Obezitenin beslenme davranışları üzerine etkisi sağlıklı kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda daha şiddetli olduğu düşünüldüğünde; PKOS'lu kadınlarda vücut ağırlık kaybının önemi bir kez daha vurgulanmaktadır. Bu kadınlar yeme bozuklukları açısından riskli grupta yer almasına rağmen; bu durum kişinin kendisi ve sağlık profesyonelleri tarafından sıklıkla göz ardı edilebilmektedir. Bu nedenle PKOS tanısı alan kadınların yeme bozuklukları riski açısından değerlendirilmesi önerilebilmektedir.
- ✓ PKOS'lu kadınlar vücut ağırlık kaybı için sıklıkla enerji kısıtlı diyetleri deneyimlemekte olmasına rağmen; bu kadınların diyetleri sürdürmede başarısız oldukları bilinmektedir. Sendromun yönetiminde bilişsel ve davranışsal tedavileri de kapsayan multidisipliner bir tedavinin benimsenmesi önerilmektedir.
- ✓ İnsülin direnci varlığının bu sendroma eşlik eden androjen fazlalığını şiddetlendirdiği düşünüldüğünde; kadınların glisemik indeksi ve yükü daha düşük olan diyet modellerini diyetisyen danışmanlığı eşliğinde benimsemesi önerilmektedir.
- ✓ Vücut ağırlık kaybına özgü diyet modellerinin çoğu yüksek proteinli bir beslenme ilkesi benimsemekle birlikte; genel popülasyonda çoğu kadının kendi kendilerine başladıkları zayıflama diyetlerinde öncelikle bilinçsiz şekilde karbonhidrat kaynaklarını kestikleri ve protein içerikli besinlerin tüketimini arttırdıkları görülmektedir. Bu araştırmada PKOS'lu kadınların vücut ağırlıkları başına daha yüksek protein alımı da bu kadınların öncelikle bu şekilde bir diyet ile ağırlık kaybını hedeflediklerini göstermektedir. Buna karşın bu kadınların yüksek protein alımını bitkisel proteinden ziyade hayvansal protein alımından sağlamaları, sendromun patogenezinde diyetin rolünü de düşündürmektedir. Sonuçta, bu kadınların diyetlerinde bitkisel protein alımlarını arttırmalarına yönelik önerilerde bulunulmalıdır.

- ✓ Bu sendrom üzerinde diyet ile ilişkili risk faktörleri düşünüldüğünde; oksidan ve inflamatuvar yükü daha yüksek bir diyetin sendrom patogenezinde rol alabileceği görülmektedir. Bu kadınların diyetle yağ alım miktarları benzer olmasına rağmen; diyetle alınan yağ türü açısından PKOS'lu kadınların sağlıklı kadınların farklılaşabileceği ön görülmektedir. Bu çalışmada PKOS'lu kadınların diyetin tekli doymamış yağ asidi alımlarının daha düşük olması, diyet inflamatuvar yüklerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu noktada, PKOS'lu kadınların anti-inflamatuvar ve anti-oksidan özellikleri ile bilinen diyet modellerini benimsemesi önerilebilmektedir.
- ✓ Polikistik Over Sendromuna uyku bozuklukları ve depresyon yaygın bir şekilde eşlik etmektedir. Bu sendroma sahip kadınlarda obezite varlığı uyku bozuklukları ve duygu durumu bozukluklarını şiddetlendirirken; bu bozukluklar da obeziteyi tetiklemektedir. Bununla birlikte bu risk faktörlerinin tümü sirkadiyen ritimdeki disregülasyonlar ile de ilişkilidir. Bu kadınların aynı zamanda sabahçıdan ziyade akşamcıl kronotiplendirme ile daha iyi eşleştikleri ortaya konulmuştur. Sendrom patogenezinin kompleks yapısına üreme ve metabolik bozukluklara ek olarak uyku, duygu durumu ve sirkadiyen ritim regülasyon bozukluklarının da dahil olduğu düşünüldüğünde; PKOS'lu kadınların bu açılardan kapsamlı bir değerlendirmeye ve izlemeye alınması oldukça önemlidir.
- ✓ Bu araştırma kapsamında PKOS'lu kadınlarda fiziksel aktivite düzeylerinin sübjektif bir araç kullanılarak değerlendirilmesi araştırmanın bir sınırlılığı olarak kabul edilmekle birlikte; PKOS'lu kadınlarda pedometre ve akselerometre gibi objektif değerlendirme araçlarının daha nadir kullanıldığı görülmektedir. Özellikle ilgili bir uzman yardımıyla yapılan bu sübjektif değerlendirmelerde PKOS'lu kadınlar “çok aktif olduklarını; ancak vücut ağırlığı kaybedemediklerini ve ayrıca besin tüketimlerinin az olduğunu; ancak yine de vücut ağırlıklarında azalma olmadığını” ifade etmeye eğilim göstermektedirler. Bu durumda PKOS'lu kadınların düşük dinlenme metabolizma hızına sahip olabileceği ön görülmekle birlikte; aynı zamanda özellikle de bozulmuş duygu durumu olan PKOS'lu kadınların sosyal beğenirlik kazanmak için değerlendirmelerde gerçek düzeyleri yanlış yorumlayabileceği ön görülebilmektedir. Sağlık profesyonellerinin bu noktada detaylı bir şekilde fiziksel aktivite ve diyet öyküsü alması, daha objektif değerlendirme araçları kullanması ve son 7 günlük değerlendirmeye ek alışagelmış fiziksel aktivite ve diyet alımlarının değerlendirilmesi sendromun yönetimini olumlu etkileyebileceği için önerilebilmektedir.

- ✓ Bu sendrom tanılı kadınlar normal vücut ağırlığında olmalarına rağmen metabolik olarak sağlıklı olabilmekte ve bu kadınların metabolik profillerinin BKİ'den bağımsız değerlendirilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte PKOS'lu kadınların BKİ'den bağımsız olarak insülin direnci açısından riskte olduğu unutulmamalı ve bu kadınlar sıklıkla izlenmelidir.
- ✓ Bu sendrom tanılı kadınlarda makrobesin öğelerinin düzenlendiği ve fiziksel aktivite düzeyinin artırıldığı yaşam tarzı müdahalelerinin lipid profili üzerinde etkileri olduğu öngörülmekte ve önerilmektedir.
- ✓ Polikistik Over Sendromlu kadınlardaki metabolik ve üreme disfonksiyonlarının tümü sirkadiyen ritimde yanlış hizalamayı göstermekte olup; bu konuda yapılan çalışmalar oldukça çelişkilidir. Melatonin diğer sirkadiyen belirteçlere göre çevresel faktörlerden daha az etkilenmesine rağmen; araştırma tasarımına uygun şekilde melatoninin tükürük numunesi üzerinden değerlendirilmesi ve katılımcıların ev ortamında ve araştırmacının gözetiminde olmadan tükürük numunelerini toplaması ve numunelerin araştırmacının kendi imkanları ile soğuk zincir korunarak transfer edilmesi ve depolanması olmak üzere tüm aşamalar melatonin düzeyleri üzerinde değişikliklerde bulunabilmesi bu çalışmanın bir sınırlılığı kabul edilebilmektedir. Ayrıca melatonin ritminin belirlenmesi için gün içerisinde sadece dört zaman noktasının değerlendirilmesi ve maddi sınırlılıklar nedeniyle saatlik bir ritim değerlendirilmesinin yapılamaması da bir diğer sınırlılıktır. Bu nedenle bu sınırlılıkların en aza indirildiği daha kontrollü ve daha yüksek örnekleme sahip ileriki çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.
- ✓ Bu sendromun tedavi edilmesinde ve iyileştirilmesinde doktor, hemşire, diyetisyen ve psikoloğun bir arada olduğu multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Mousavi, R., Alizadeh, M., Asghari Jafarabadi, M., Heidari, L., Nikbakht, R., Babaahmadi Rezaei, H., and Karandish, M. (2022). Effects of melatonin and/or magnesium supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biological Trace Element Research*, 200(3), 1010-1019.
2. Bellver, J., Rodríguez-Tabernero, L., Robles, A., Muñoz, E., Martínez, F., Landeras, J., and Álvarez, C. (2018). Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35(1), 25-39.
3. Silvestris, E., Lovero, D., and Palmirotta, R. (2019). Nutrition and female fertility: An interdependent correlation. *Frontiers in Endocrinology*, 10(346), 1-13.
4. Alizadeh, M., Karandish, M., Jafarabadi, M. A., Heidari, L., Nikbakht, R., Rezaei, H. B., and Mousavi, R. (2021). Metabolic and hormonal effects of melatonin and/or magnesium supplementation in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition and Metabolism*, 18(57), 1-11.
5. Stener-Victorin, E., Padmanabhan, V., Walters, K. A., Campbell, R. E., Benrick, A., Giacobini, P., and Abbott, D. H. (2020). Animal models to understand the etiology and pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Endocrine reviews*, 41(4), 538-576.
6. Wawrzkieicz-Jałowicka, A., Kowalczyk, K., Trybek, P., Jarosz, T., Radosz, P., Setlak, M., and Madej, P. (2020). In search of new therapeutics—molecular aspects of the PCOS pathophysiology: Genetics, hormones, metabolism and beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 7054.
7. Simon, S. L., McWhirter, L., Diniz Behn, C., Bubar, K. M., Kaar, J. L., Pyle, L., and Wright Jr, K. P. (2019). Morning circadian misalignment is associated with insulin resistance in girls with obesity and polycystic ovarian syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(8), 3525-3534.
8. Li, S., Zhai, J., Chu, W., Geng, X., Chen, Z.-J., and Du, Y. (2020). Altered circadian clock as a novel therapeutic target for constant darkness-induced insulin resistance and hyperandrogenism of polycystic ovary syndrome. *Translational Research*, 219, 13-29.
9. Wang, F., Xie, N., Wu, Y., Zhang, Q., Zhu, Y., Dai, M., and Cheng, Q. (2021). Association between circadian rhythm disruption and polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 115(3), 771-781.

10. Ishizaki, A., Uemura, A., and Kataoka, H. (2017). A sensitive method to determine melatonin in saliva by automated online in-tube solid-phase microextraction coupled with stable isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical Methods*, 9(21), 3134-3140.
11. Halpern, B., Mancini, M. C., Bueno, C., Barcelos, I. P., de Melo, M. E., Lima, M. S., and do Amaral, F. G. (2019). Melatonin increases brown adipose tissue volume and activity in patients with melatonin deficiency: A proof-of-concept study. *Diabetes*, 68(5), 947-952.
12. Mojaverrostami, S., Asghari, N., Khamisabadi, M., and Khoei, H. H. (2019). The role of melatonin in polycystic ovary syndrome: A review. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 17(12), 865-882.
13. Meng, X., Li, Y., Li, S., Zhou, Y., Gan, R.-Y., Xu, D.-P., and Li, H.-B. (2017). Dietary sources and bioactivities of melatonin. *Nutrients*, 9(4), 367-430.
14. Agil, A., Navarro-Alarcón, M., Ruiz, R., Abuhamad, S., El-Mir, M. Y., and Vázquez, G. F. (2011). Beneficial effects of melatonin on obesity and lipid profile in young Zucker diabetic fatty rats. *Journal of Pineal Research*, 50(2), 207-212.
15. Bibak, B., Khalili, M., Rajaei, Z., Soukhtanloo, M., Hadjzadeh, M.-A.-R., and Hayatdavoudi, P. (2014). Effects of melatonin on biochemical factors and food and water consumption in diabetic rats. *Advanced Biomedical Research*, 3(173), 1-6.
16. Hussain, S. A. R. (2007). Effect of melatonin on cholesterol absorption in rats. *Journal of Pineal Research*, 42(3), 267-271.
17. She, M., Deng, X., Guo, Z., Laudon, M., Hu, Z., Liao, D., and Su, Z. (2009). NEU-P11, a novel melatonin agonist, inhibits weight gain and improves insulin sensitivity in high-fat/high-sucrose-fed rats. *Pharmacological Research*, 59(4), 248-253.
18. Jiménez-Aranda, A., Fernández-Vázquez, G., Campos, D., Tassi, M., Velasco-Perez, L., Tan, D. X., and Agil, A. (2013). Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. *Journal of Pineal Research*, 55(4), 416-423.
19. Jimenez-Aranda, A., Fernández-Vázquez, G., Mohammad A-Serrano, M., Reiter, R. J., and Agil, A. (2014). Melatonin improves mitochondrial function in inguinal white adipose tissue of Zucker diabetic fatty rats. *Journal of Pineal Research*, 57(1), 103-109.
20. Crasson, M., Kjiri, S., Colin, A., Kjiri, K., L'Hermite-Baleriaux, M., Ansseau, M., and Legros, J.-J. (2004). Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 29(1), 1-12.

21. Hansen, M. V., Andersen, L. T., Madsen, M. T., Hageman, I., Rasmussen, L. S., Bokmand, S., and Gögenur, I. (2014). Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, 145(3), 683-695.
22. Sundberg, I., Ramklint, M., Stridsberg, M., Papadopoulos, F. C., Ekselius, L., and Cunningham, J. L. (2016). Salivary melatonin in relation to depressive symptom severity in young adults. *PloS One*, 11(4), 0152814.
23. Dmitrzak-Weglarz, M., and Reszka, E. (2017). Pathophysiology of depression: Molecular regulation of melatonin homeostasis–current status. *Neuropsychobiology*, 76, 117-129.
24. Jeanes, Y., Reeves, S., Gibson, E. L., Piggott, C., May, V., and Hart, K. (2017). Binge eating behaviours and food cravings in women with polycystic ovary syndrome. *Appetite*, 109, 24-32.
25. Karacan, E., Caglar, G. S., Gürsoy, A. Y., and Yilmaz, M. B. (2014). Body satisfaction and eating attitudes among girls and young women with and without polycystic ovary syndrome. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 27(2), 72-77.
26. Lee, I., Cooney, L. G., Saini, S., Smith, M. E., Sammel, M. D., Allison, K. C., and Dokras, A. (2017). Increased risk of disordered eating in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 107(3), 796-802.
27. Malazonia, A., Zerekidze, T., Giorgadze, E., Chkheidze, N., and Asatiani, K. (2017). Melatonin level variations with different behavioural risk factors in obese female patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 5(5), 613-617.
28. Chu, W., Zhai, J., Xu, J., Li, S., Li, W., Chen, Z.-J., and Du, Y. (2020). Continuous light-induced PCOS-like changes in reproduction, metabolism, and gut microbiota in Sprague-Dawley Rats. *Frontiers in Microbiology*, 10(3145), 1-13.
29. Stein, I. F. (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 29, 181-191.
30. Powell, J. L. (2008). Powell's Pearls: Irving Freiler Stein, MD(1887–1976) and Michael Leo Leventhal, MD(1901–1971). *Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery*, 14(5), 413-414.
31. Escobar-Morreale, H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature reviews Endocrinology*, 14(5), 270-284.
32. Dumesic, D. A., Padmanabhan, V., Chazenbalk, G. D., and Abbott, D. H. (2022). Polycystic ovary syndrome as a plausible evolutionary outcome of metabolic adaptation. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 20(1), 1-11.

33. Lizneva, D., Suturina, L., Walker, W., Brakta, S., Gavrilova-Jordan, L., and Azziz, R. (2016). Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 106(1), 6-15.
34. Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., 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.
35. Setji, T. L., and Brown, A. J. (2014). Polycystic ovary syndrome: Update on diagnosis and treatment. *The American Journal of Medicine*, 127(10), 912-919.
36. Livadas, S., and Diamanti-Kandarakis, E. (2013). Polycystic ovary syndrome: Definitions, phenotypes and diagnostic approach. *Frontiers of Hormone Research*, 40, 1-21.
37. Ali, A. T. (2015). Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Ceska Gynekologie*, 80(4), 279-289.
38. Azziz, R. (2016). Introduction: determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 106(1), 4-5.
39. Liu, J., Wu, Q., Hao, Y., Jiao, M., Wang, X., Jiang, S., and Han, L. (2021). Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: Global Burden of Disease Study 2017. *Human Reproduction*, 36(4), 1108-1119.
40. Leerasiri, P., Wongwananuruk, T., Indhavivadhana, S., Techatraisak, K., Rattanachaiyanont, M., and Angsuwathana, S. (2016). Correlation of clinical and biochemical hyperandrogenism in Thai women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 42(6), 678-683.
41. El Hayek, S., Bitar, L., Hamdar, L. H., Mirza, F. G., and Daoud, G. (2016). Poly cystic ovarian syndrome: An updated overview. *Frontiers in Physiology*, 7(124), 1-15.
42. Walker, K., Decherney, A. H., and Saunders, R. (2021). Menstrual dysfunction in PCOS. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 64(1), 119-125.
43. Mihm, M., Gangooly, S., and Muttukrishna, S. (2011). The normal menstrual cycle in women. *Animal Reproduction Science*, 124(3-4), 229-236.
44. Louwers, Y. V., and Laven, J. S. (2020). Genetics of polycystic ovarian syndrome. In *Human Reproductive Genetics*(1st ed.) Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 111-121.
45. Zawadzski, J., and Dunaif, A. (1992). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In *Polycystic ovary syndrome*. Boston, MA: Blackwell Scientific, 377-384.

46. Rao, P., and Bhide, P. (2020). Controversies in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Therapeutic Advances in Reproductive Health*, 14, 1-11.
47. Geithövel, F. (2003). A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. *Reproductive Biomedicine Online*, 7(6), 602-605.
48. Fauser, B. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 81(1), 19-25.
49. Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., 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 and Metabolism*, 91(11), 4237-4245.
50. İnternet: Johnson, T., Kaplan, L., Ouyang, P., and Rizza, P. (2012). Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome. *National Institutes of Health*, 1-14. Web: <https://prevention.nih.gov/sites/default/files/2018-06/FinalReport.pdf> adresinden 18 Eylül 2021'de alınmıştır.
51. Sachdeva, G., Gainder, S., Suri, V., Sachdeva, N., and Chopra, S. (2019). Comparison of the different PCOS phenotypes based on clinical metabolic, and hormonal profile, and their response to clomiphene. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 23(3), 326-331.
52. Rosenfield, R. L. (2015). The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics*, 136(6), 1154-1165.
53. Azziz, R. (2021). How polycystic ovary syndrome came into its own. *Fertility and Sterility Science*, 2(1), 2-10.
54. Sanchez-Garrido, M. A., and Tena-Sempere, M. (2020). Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Molecular Metabolism*, 35(100937), 1-16.
55. Ruddenklau, A., and Campbell, R. E. (2019). Neuroendocrine impairments of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology*, 160(10), 2230-2242.
56. Solorzano, C. M. B., Beller, J. P., Abshire, M. Y., Collins, J. S., McCartney, C. R., and Marshall, J. C. (2012). Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids*, 77(4), 332-337.
57. Khashchenko, E., Uvarova, E., Vysokikh, M., Ivanets, T., Krechetova, L., Tarasova, N., and Balashov, I. (2020). The relevant hormonal levels and diagnostic features of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1831-1843.

58. de la Llata, E. S., Moraga-Sánchez, M., Romeu-Sarrió, A., and Carmona-Ruiz, I. (2016). LH-FSH ratio and polycystic ovary syndrome: A forgotten test? *Ginecología y Obstetricia de Mexico*, 84(2), 84-94.
59. Li, Y., Wei, L., Xiong, Y., and Liang, X. (2010). Effect of luteinizing hormone vs follicular stimulating hormone ratio on anti-Müllerian hormone secretion and folliculogenesis in patients with polycystic ovarian syndrome. *Zhonghua fu Chan ke za Zhi*, 45(8), 567-570.
60. Johansson, J., and Stener-Victorin, E. (2013). Polycystic ovary syndrome: Effect and mechanisms of acupuncture for ovulation induction. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013(762615), 1-16.
61. Mannerås Holm, L. (2010). *Polycystic ovary syndrome-studies of metabolic and ovarian disturbances and effects of physical exercise and electro-acupuncture*. Master's Thesis, University of Gothenburg, Institute of Neuroscience and Physiology, Sweden, 96,
62. 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 and Metabolism*, 29(12), 841-852.
63. Patil, K., Yelamanchi, S., Kumar, M., Hinduja, I., Prasad, T. K., Gowda, H., and Mukherjee, S. (2019). Quantitative mass spectrometric analysis to unravel glycoproteomic signature of follicular fluid in women with polycystic ovary syndrome. *PloS One*, 14(4), e0214742.
64. Ambekar, A. S., Kelkar, D. S., Pinto, S. M., Sharma, R., Hinduja, I., Zaveri, K., and Mukherjee, S. (2015). Proteomics of follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome suggests molecular defects in follicular development. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(2), 744-753.
65. Ibáñez, L., Oberfield, S. E., Witchel, S., Auchus, R. J., Chang, R. J., Codner, E., and Gambineri, A. (2017). An international consortium update: Pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Hormone Research in Paediatrics*, 88(6), 371-395.
66. Allahbadia, G. N., and Merchant, R. (2011). Polycystic ovary syndrome and impact on health. *Middle East Fertility Society Journal*, 16(1), 19-37.
67. Rosenfield, R. L., and Ehrmann, D. A. (2016). The pathogenesis of polycystic ovary syndrome(PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine Reviews*, 37(5), 467-520.
68. Walters, K. A. (2020). Polycystic ovary syndrome: Is it androgen or estrogen receptor? *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 12, 1-7.

69. Crespo, R. P., Bachega, T. A., Mendonça, B. B., and Gomes, L. G. (2018). An update of genetic basis of PCOS pathogenesis. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 62(3), 352-361.
70. Walters, K., and Handelsman, D. (2018). Role of androgens in the ovary. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 465, 36-47.
71. Wickenheisser, J. K., Biegler, J. M., Nelson-DeGrave, V. L., Legro, R. S., Strauss III, J. F., and McAllister, J. M. (2012). Cholesterol side-chain cleavage gene expression in theca cells: augmented transcriptional regulation and mRNA stability in polycystic ovary syndrome. *PloS One*, 7(11), 48963.
72. Keefe, C. C., Goldman, M. M., Zhang, K., Clarke, N., Reitz, R. E., and Welt, C. K. (2014). Simultaneous measurement of thirteen steroid hormones in women with polycystic ovary syndrome and control women using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *PloS One*, 9(4), 1-7.
73. Comim, F., Teerds, K., Hardy, K., and Franks, S. (2013). Increased protein expression of LHCG receptor and 17 α -hydroxylase/17-20-lyase in human polycystic ovaries. *Human Reproduction*, 28(11), 3086-3092.
74. de Medeiros, S. F., Barbosa, J. S., and Yamamoto, M. M. W. (2015). Comparison of steroidogenic pathways among normoandrogenic and hyperandrogenic polycystic ovary syndrome patients and normal cycling women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 41(2), 254-263.
75. Rajan, R. K., and Balaji, B. (2017). Soy isoflavones exert beneficial effects on letrozole-induced rat polycystic ovary syndrome(PCOS) model through anti-androgenic mechanism. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 242-251.
76. Wu, C., Wei, K., and Jiang, Z. (2017). 5 α -reductase activity in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 15(1), 1-9.
77. Fassnacht, M., Schlenz, N., Schneider, S. B., Wudy, S. A., Allolio, B., and Arlt, W. (2003). Beyond adrenal and ovarian androgen generation: increased peripheral 5 α -reductase activity in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(6), 2760-2766.
78. Dumontet, T., and Martinez, A. (2021). Adrenal androgens, adrenarche, and zona reticularis: A human affair? *Molecular and Cellular Endocrinology*, 528(111239), 1-25.
79. İnternet: Dutt, M., Wehrle, C. J., and Jialal, I. (2020). Physiology, adrenal gland. *StatPearls* StatPearls Publishing LLC., Web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537260/> adresinden 3 Haziran 2021'de alınmıştır.

80. Udhane, S. S., and Flück, C. E. (2016). Regulation of human(adrenal) androgen biosynthesis—new insights from novel throughput technology studies. *Biochemical Pharmacology*, 102, 20-33.
81. Yildiz, B. O., and Azziz, R. (2007). The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 8(4), 331-342.
82. Blumenfeld, Z., Kaidar, G., Zuckerman-Levin, N., Dumin, E., Knopf, C., and Hochberg, Z. (2016). Cortisol-metabolizing enzymes in polycystic ovary syndrome. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*, 10, 9-13.
83. Moran, C., Reyna, R., Boots, L. S., and Azziz, R. (2004). Adrenocortical hyperresponsiveness to corticotropin in polycystic ovary syndrome patients with adrenal androgen excess. *Fertility and Sterility*, 81(1), 126-131.
84. Gambineri, A., Forlani, G., Munarini, A., Tomassoni, F., Cognigni, G. E., Ciampaglia, W., and Pasquali, R. (2009). Increased clearance of cortisol by 5 β -reductase in a subgroup of women with adrenal hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 32(3), 210-218.
85. Moran, C., Arriaga, M., Arechavaleta-Velasco, F., and Moran, S. (2015). Adrenal androgen excess and body mass index in polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(3), 942-950.
86. Rivera-Woll, L., Papalia, M., Davis, S. R., and Burger, H. G. (2004). Androgen insufficiency in women: Diagnostic and therapeutic implications. *Human Reproduction Update*, 10(5), 421-432.
87. Marchetti, P. M., and Barth, J. H. (2013). Clinical biochemistry of dihydrotestosterone. *Annals of Clinical Biochemistry*, 50(2), 95-107.
88. Köşüş, N., Köşüş, A., Kamalak, Z., Hızlı, D., and Turhan, N. Ö. (2012). Impact of adrenal versus ovarian androgen ratio on signs and symptoms of polycystic ovarian syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 28(8), 611-614.
89. Cadagan, D., Khan, R., and Amer, S. (2014). Female adipocyte androgen synthesis and the effects of insulin. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 1, 254-263.
90. O'Reilly, M. W., House, P. J., and Tomlinson, J. W. (2014). Understanding androgen action in adipose tissue. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 143, 277-284.
91. Amer, S. A., Alzanati, N. G., Warren, A., Tarbox, R., and Khan, R. (2019). Excess androgen production in subcutaneous adipose tissue of women with polycystic ovarian syndrome is not related to insulin or LH. *Journal of Endocrinology*, 241(1), 99-109.

92. Malik, V. S., Willet, W. C., and Hu, F. B. (2020). Nearly a decade on—trends, risk factors and policy implications in global obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(11), 615-616.
93. Hruby, A., and Hu, F. B. (2015). The epidemiology of obesity: A big picture. *Pharmacoeconomics*, 33(7), 673-689.
94. Barber, T. M., and Franks, S. (2021). Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 95(4), 531-541.
95. Ollila, M.-M. E., Piltonen, T., Puukka, K., Ruukonen, A., Järvelin, M.-R., Tapanainen, J. S., and Morin-Papunen, L. (2016). Weight gain and dyslipidemia in early adulthood associate with polycystic ovary syndrome: prospective cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(2), 739-747.
96. Sam, S. (2007). Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obesity Management*, 3(2), 69-73.
97. Naderpoor, N., Shorakae, S., Joham, A., Boyle, J., De Courten, B., and Teede, H. J. (2014). Obesity and polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinologica*, 40(1), 37-51.
98. Kahal, H., Atkin, S. L., and Sathyapalan, T. (2011). Pharmacological treatment of obesity in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of Obesity*, 2011(402052), 1-6.
99. Glueck, C. J., and Goldenberg, N. (2019). Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism*, 92, 108-120.
100. Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., and Zuñiga, F. A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), 122-135.
101. Quan, X., Wang, J., Liang, C., Zheng, H., and Zhang, L. (2015). Melatonin inhibits tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in skeletal muscle cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 463(4), 1102-1107.
102. DeFronzo, R. A., and Tripathy, D. (2009). Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 32(2), 157-163.
103. Petersen, M. C., and Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews*, 98(4), 2133-2223.
104. Burghen, G. A., Givens, J. R., and Kitabchi, A. E. (1980). Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 50(1), 113-116.

105. Jeanes, Y. M., and Reeves, S. (2017). Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutrition Research Reviews*, 30(1), 97-105.
106. Alebić, M. Š., Bulum, T., Stojanović, N., and Duvnjak, L. (2014). Definition of insulin resistance using the homeostasis model assessment(HOMA-IR) in IVF patients diagnosed with polycystic ovary syndrome(PCOS) according to the Rotterdam criteria. *Endocrine*, 47(2), 625-630.
107. Panidis, D., Tziomalos, K., Misichronis, G., Papadakis, E., Betsas, G., Katsikis, I., and Macut, D. (2012). Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: A prospective study. *Human Reproduction*, 27(2), 541-549.
108. Dunaif, A., Segal, K. R., Futterweit, W., and Dobrjansky, A. (1989). Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 38(9), 1165-1174.
109. Dunaif, A., Segal, K. R., Shelley, D. R., Green, G., Dobrjansky, A., and Licholai, T. (1992). Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 41(10), 1257-1266.
110. Hopkins, B. D., Goncalves, M. D., and Cantley, L. C. (2020). Insulin–PI3K signalling: An evolutionarily insulated metabolic driver of cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(5), 276-283.
111. Bedinger, D. H., and Adams, S. H. (2015). Metabolic, anabolic, and mitogenic insulin responses: A tissue-specific perspective for insulin receptor activators. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 415, 143-156.
112. Jung, U. J., and Choi, M.-S. (2014). Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(4), 6184-6223.
113. Marshall, J., and Dunaif, A. (2012). All women with PCOS should be treated for insulin resistance. *Fertility and Sterility*, 97(1), 18-22.
114. Bremer, A. A., and Miller, W. L. (2008). The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: A unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertility and Sterility*, 89(5), 1039-1048.
115. 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.

116. Andrisse, S., Billings, K., Xue, P., and Wu, S. (2018). Insulin signaling displayed a differential tissue-specific response to low-dose dihydrotestosterone in female mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 314(4), E353-E365.
117. Nandi, A., Chen, Z., Patel, R., and Poretsky, L. (2014). Polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43(1), 123-147.
118. Poretsky, L., Cataldo, N. A., Rosenwaks, Z., and Giudice, L. C. (1999). The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocrine Reviews*, 20(4), 535-582.
119. Wu, S., Divall, S., Wondisford, F., and Wolfe, A. (2012). Reproductive tissues maintain insulin sensitivity in diet-induced obesity. *Diabetes*, 61(1), 114-123.
120. Wu, X. K., Zhou, S. Y., Liu, J. X., Pöllänen, P., Sallinen, K., Mäkinen, M., and Erkkola, R. (2003). Selective ovary resistance to insulin signaling in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 80(4), 954-965.
121. Kong, L., Wang, Q., Jin, J., Xiang, Z., Chen, T., Shen, S., and Wang, Y. (2017). Insulin resistance enhances the mitogen-activated protein kinase signaling pathway in ovarian granulosa cells. *PloS One*, 12(11), 1-13.
122. Wu, S., Divall, S., Nwaopara, A., Radovick, S., Wondisford, F., Ko, C., and Wolfe, A. (2014). Obesity-induced infertility and hyperandrogenism are corrected by deletion of the insulin receptor in the ovarian theca cell. *Diabetes*, 63(4), 1270-1282.
123. Cadagan, D., Khan, R., and Amer, S. (2016). Thecal cell sensitivity to luteinizing hormone and insulin in polycystic ovarian syndrome. *Reproductive Biology*, 16(1), 53-60.
124. Ambiger, S., Patil, S., Rekha, M., and Dhananjaya, S. (2017). Role of leutinizing hormone LH and insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 6(9), 3892-3896.
125. Rojas, J., Chávez, M., Olivar, L., Rojas, M., Morillo, J., Mejías, J., and Bermúdez, V. (2014). Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: Navigating the pathophysiologic labyrinth. *International Journal of Reproductive Medicine*, 2014(719050), 1-17.
126. Baptiste, C. G., Battista, M.-C., Trottier, A., and Baillargeon, J.-P. (2010). Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 122(1-3), 42-52.

127. Zhang, G., Garmey, J. C., and Veldhuis, J. D. (2000). Interactive stimulation by luteinizing hormone and insulin of the steroidogenic acute regulatory(StAR) protein and 17 α -hydroxylase/17, 20-lyase(CYP17) genes in porcine theca cells. *Endocrinology*, 141(8), 2735-2742.
128. Chang, R. J. (2007). The reproductive phenotype in polycystic ovary syndrome. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*, 3(10), 688-695.
129. Duarte, A. I., Moreira, P. I., and Oliveira, C. R. (2012). Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. *Journal of Aging Research*, 2012(384017), 1-21.
130. Sliwowska, J. H., Fergani, C., Gawalek, M., Skowronska, B., Fichna, P., and Lehman, M. N. (2014). Insulin: Its role in the central control of reproduction. *Physiology and Behavior*, 133, 197-206.
131. Neganova, I., Al-Qassab, H., Heffron, H., Selman, C., Choudhury, A. I., Lingard, S. J., and Bloom, S. R. (2007). Role of central nervous system and ovarian insulin receptor substrate 2 signaling in female reproductive function in the mouse. *Biology of Reproduction*, 76(6), 1045-1053.
132. Lundgren, J. A., Kim, S. H., Burt Solorzano, C. M., McCartney, C. R., and Marshall, J. C. (2018). Progesterone suppression of luteinizing hormone pulse frequency in adolescent girls with hyperandrogenism: Effects of metformin. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(1), 263-270.
133. Blank, S. K., McCartney, C. R., Chhabra, S., Helm, K. D., Eagleson, C. A., Chang, R. J., and Marshall, J. C. (2009). Modulation of gonadotropin-releasing hormone pulse generator sensitivity to progesterone inhibition in hyperandrogenic adolescent girls—implications for regulation of pubertal maturation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(7), 2360-2366.
134. Caldwell, A. S., Edwards, M. C., Desai, R., Jimenez, M., Gilchrist, R. B., Handelsman, D. J., and Walters, K. A. (2017). Neuroendocrine androgen action is a key extraovarian mediator in the development of polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(16), E3334-3343.
135. Cox, M. J., Edwards, M. C., Rodriguez Paris, V., Aflatounian, A., Ledger, W. L., Gilchrist, R. B., and Walters, K. A. (2020). Androgen action in adipose tissue and the brain are key mediators in the development of PCOS traits in a mouse model. *Endocrinology*, 161(7), 1-45.
136. Navarro, G., Allard, C., Morford, J. J., Xu, W., Liu, S., Molinas, A. J., and Sure, V. N. (2018). Androgen excess in pancreatic β cells and neurons predisposes female mice to type 2 diabetes. *JCI Insight*, 3(12), e98607.

137. Gastaldelli, A., Gaggini, M., and DeFronzo, R. A. (2017). Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: Results from the San Antonio Metabolism Study. *Diabetes*, 66(4), 815-822.
138. Ryden, M., Andersson, D. P., and Arner, P. (2020). Usefulness of surrogate markers to determine insulin action in fat cells. *International Journal of Obesity*, 44(12), 2436-2443.
139. Zhang, K., Pan, H., Wang, L., Yang, H., Zhu, H., and Gong, F. (2021). Adipose tissue insulin resistance is closely associated with metabolic syndrome in Northern Chinese populations. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 14, 1117-1128.
140. Dumesic, D. A., Phan, J. D., Leung, K. L., Grogan, T. R., Ding, X., Li, X., and Chazenbalk, G. D. (2019). Adipose insulin resistance in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(6), 2171-2183.
141. Ezech, U., Chen, I. Y., Chen, Y.-H., and Azziz, R. (2020). Adipocyte insulin resistance in PCOS: Relationship with GLUT-4 expression and whole-body glucose disposal and β -cell function. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(7), e2408-2420.
142. Sandoval, D., Recabarren, M. P., Carrasco, A., Sir-Petermann, T., and Recabarren, S. E. (2017). Differential pattern of insulin signaling in adipose tissue and skeletal muscle in adult female sheep exposed prenatally to testosterone. *Endocrine Abstracts*, 19th European Congress of Endocrinology, Bioscientifica, 49, EP636
143. Chen, Y.-H., Heneidi, S., Lee, J.-M., Layman, L. C., Stepp, D. W., Gamboa, G. M., and Azziz, R. (2013). miRNA-93 inhibits GLUT4 and is overexpressed in adipose tissue of polycystic ovary syndrome patients and women with insulin resistance. *Diabetes*, 62(7), 2278-2286.
144. Moraes-Vieira, P. M., Saghatelian, A., and Kahn, B. B. (2016). GLUT4 expression in adipocytes regulates de novo lipogenesis and levels of a novel class of lipids with antidiabetic and anti-inflammatory effects. *Diabetes*, 65(7), 1808-1815.
145. Chang, W., Goodarzi, M. O., Williams, H., Magoffin, D. A., Pall, M., and Azziz, R. (2008). Adipocytes from women with polycystic ovary syndrome demonstrate altered phosphorylation and activity of glycogen synthase kinase 3. *Fertility and Sterility*, 90(6), 2291-2297.
146. Rayasam, G. V., Tulasi, V. K., Sodhi, R., Davis, J. A., and Ray, A. (2009). Glycogen synthase kinase 3: More than a namesake. *British Journal of Pharmacology*, 156(6), 885-898.

147. O'Reilly, M. W., Kempegowda, P., Walsh, M., Taylor, A. E., Manolopoulos, K. N., Allwood, J. W., and Tomlinson, J. W. (2017). AKR1C3-mediated adipose androgen generation drives lipotoxicity in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102(9), 3327-3339.
148. Dicker, A., Ryden, M., Näslund, E., Muehlen, I., Wiren, M., Lafontan, M., and Arner, P. (2004). Effect of testosterone on lipolysis in human pre-adipocytes from different fat depots. *Diabetologia*, 47(3), 420-428.
149. Ek, I., Arner, P., Rydén, M., Holm, C., Thörne, A., Hoffstedt, J., and Wahrenberg, H. (2002). A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes*, 51(2), 484-492.
150. O'Reilly, M., Gathercole, L., Capper, F., Arlt, W., and Tomlinson, J. (2015). Effect of insulin on AKR1C3 expression in female adipose tissue: In-vivo and in-vitro study of adipose androgen generation in polycystic ovary syndrome. *The Lancet*, 385(1), S16.
151. Balachandran, A., Guan, H., Sellan, M., van Uum, S., and Yang, K. (2008). Insulin and dexamethasone dynamically regulate adipocyte 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *Endocrinology*, 149(8), 4069-4079.
152. Mai, K., Bobbert, T., Kullmann, V., Andres, J., Rochlitz, H., Osterhoff, M., and Pfeiffer, A. (2006). Free fatty acids increase androgen precursors in vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(4), 1501-1507.
153. Baptiste, C. G., Gallo-Payet, N., Battista, M.-C., Otis, M., and Baillar Geon, J.-P. (2008). Role of free fatty acids in polycystic ovary syndrome hyperandrogenemia. *Canadian Journal of Diabetes*, 32(4), 349.
154. Mu, W., Cheng, X.-f., Liu, Y., Lv, Q.-z., Liu, G.-l., Zhang, J.-g., and Li, X.-y. (2019). Potential nexus of non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: insulin resistance between hepatic and peripheral tissues. *Frontiers in Pharmacology*, 9(1566), 1-10.
155. Nogueira, T. C., Lellis-Santos, C., Jesus, D. S., Taneda, M., Rodrigues, S. C., Amaral, F. G., and Anê, G. F. (2011). Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response. *Endocrinology*, 152(4), 1253-1263.
156. Otero, Y. F., Stafford, J. M., and McGuinness, O. P. (2014). Pathway-selective insulin resistance and metabolic disease: The importance of nutrient flux. *Journal of Biological Chemistry*, 289(30), 20462-20469.
157. Santolieri, D., and Titchenell, P. M. (2019). Resolving the paradox of hepatic insulin resistance. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 7(2), 447-456.

158. Zhao, G., Wirth, D., Schmitz, I., and Meyer-Hermann, M. (2017). A mathematical model of the impact of insulin secretion dynamics on selective hepatic insulin resistance. *Nature Communications*, 8(1), 1362-1371.
159. Cui, P., Hu, W., Ma, T., Hu, M., Tong, X., Zhang, F., and Shao, L. R. (2021). Long-term androgen excess induces insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease in PCOS-like rats. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 208(105829), 1-12.
160. Ma, W.-L., Lai, H.-C., Yeh, S., Cai, X., and Chang, C. (2014). Androgen receptor roles in hepatocellular carcinoma, cirrhosis, and hepatitis. *Endocrine-Related Cancer*, 21(3), R165-182.
161. Shen, M., and Shi, H. (2015). Sex hormones and their receptors regulate liver energy homeostasis. *International Journal of Endocrinology*, 2015(294278), 1-12.
162. Hammond, G. L. (2011). Diverse roles for sex hormone-binding globulin in reproduction. *Biology of Reproduction*, 85(3), 431-441.
163. Condorelli, R. A., Calogero, A. E., Di Mauro, M., and La Vignera, S. (2017). PCOS and diabetes mellitus: from insulin resistance to altered beta pancreatic function, a link in evolution. *Gynecological Endocrinology*, 33(9), 665-667.
164. Daka, B., Rosen, T., Jansson, P. A., Råstam, L., Larsson, C. A., and Lindblad, U. (2013). Inverse association between serum insulin and sex hormone-binding globulin in a population survey in Sweden. *Endocrine Connections*, 2(1), 18-22.
165. Huang, R., Zhao, P. F., Xu, J. H., Liu, D. D., Luo, F. D., and Dai, Y. H. (2018). Effects of placebo-controlled insulin-sensitizing drugs on hormonal parameters in polycystic ovary syndrome patients: A network meta-analysis. *Journal of Cellular Biochemistry*, 119(3), 2501-2511.
166. Aizawa, K., Iemitsu, M., Maeda, S., Jesmin, S., Otsuki, T., Mowa, C. N., and Mesaki, N. (2007). Expression of steroidogenic enzymes and synthesis of sex steroid hormones from DHEA in skeletal muscle of rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 292(2), E577-E584.
167. Eriksen, M. B., Glintborg, D., Nielsen, M. F. B., Jakobsen, M. A., Brusgaard, K., Tan, Q., and Gaster, M. (2014). Testosterone treatment increases androgen receptor and aromatase gene expression in myotubes from patients with PCOS and controls, but does not induce insulin resistance. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 451(4), 622-626.
168. Mishra, J. S., More, A. S., and Kumar, S. (2018). Elevated androgen levels induce hyperinsulinemia through increase in Ins1 transcription in pancreatic beta cells in female rats. *Biology of Reproduction*, 98(4), 520-531.

169. Navarro, G., Allard, C., Xu, W., and Mauvais-Jarvis, F. (2015). The role of androgens in metabolism, obesity, and diabetes in males and females. *Obesity*, 23(4), 713-719.
170. Song, X., Shen, Q., Fan, L., Yu, Q., Jia, X., Sun, Y., and Kang, J. (2018). Dehydroepiandrosterone-induced activation of mTORC1 and inhibition of autophagy contribute to skeletal muscle insulin resistance in a mouse model of polycystic ovary syndrome. *Oncotarget*, 9(15), 11905-11921.
171. Kido, K., Sase, K., Yokokawa, T., and Fujita, S. (2020). Enhanced skeletal muscle insulin sensitivity after acute resistance-type exercise is upregulated by rapamycin-sensitive mTOR complex 1 inhibition. *Scientific Reports*, 10(1), 1-12.
172. Denhez, B., Rousseau, M., Spino, C., Dancosst, D.-A., Dumas, M.-È., Guay, A., and Geraldès, P. (2020). Saturated fatty acids induce insulin resistance in podocytes through inhibition of IRS1 via activation of both IKK β and mTORC1. *Scientific Reports*, 10(1), 1-12.
173. Sato, K., and Iemitsu, M. (2018). The role of dehydroepiandrosterone(DHEA) in skeletal muscle. *Vitamins and Hormones*, 108, 205-221.
174. Shen, Q., Bi, H., Yu, F., Fan, L., Zhu, M., Jia, X., and Kang, J. (2019). Nontargeted metabolomic analysis of skeletal muscle in a dehydroepiandrosterone-induced mouse model of polycystic ovary syndrome. *Molecular Reproduction and Development*, 86(4), 370-378.
175. Eckel-Mahan, K., and Sassone-Corsi, P. (2013). Metabolism and the circadian clock converge. *Physiological Reviews*, 93(1), 107-135.
176. Arafa, K., and Emara, M. (2020). Insights about circadian clock and molecular pathogenesis in gliomas. *Frontiers in Oncology*, 10(199), 1-16.
177. Ayyar, V. S., and Sukumaran, S. (2021). Circadian rhythms: influence on physiology, pharmacology, and therapeutic interventions. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 48, 321-338.
178. Astiz, M., Heyde, I., and Oster, H. (2019). Mechanisms of communication in the mammalian circadian timing system. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 343-355.
179. Agorastos, A., Nicolaides, N. C., Bozikas, V. P., Chrousos, G. P., and Pervanidou, P. (2020). Multilevel interactions of stress and circadian system: implications for traumatic stress. *Frontiers in Psychiatry*, 10(1003), 1-28.
180. Chen, M., Xu, Y., Miao, B., Zhao, H., Luo, L., Shi, H., and Zhou, C. (2016). Expression pattern of circadian genes and steroidogenesis-related genes after testosterone stimulation in the human ovary. *Journal of Ovarian Research*, 9(1), 56-62.

181. Xie, Y., Tang, Q., Chen, G., Xie, M., Yu, S., Zhao, J., and Chen, L. (2019). New insights into the circadian rhythm and its related diseases. *Frontiers in Physiology*, 10(682), 1-19.
182. Pan, X., Taylor, M. J., Cohen, E., Hanna, N., and Mota, S. (2020). Circadian clock, time-restricted feeding and reproduction. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 831-850.
183. Minegishi, S., Sagami, I., Negi, S., Kano, K., and Kitagishi, H. (2018). Circadian clock disruption by selective removal of endogenous carbon monoxide. *Scientific Reports*, 8(1), 1-12.
184. Genario, R., Morello, E., Bueno, A. A., and Santos, H. O. (2019). The usefulness of melatonin in the field of obstetrics and gynecology. *Pharmacological Research*, 147(104337), 1-7.
185. Sen, A., and Hoffmann, H. M. (2020). Role of core circadian clock genes in hormone release and target tissue sensitivity in the reproductive axis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 501(110655), 1-27.
186. Sellix, M. T. (2013). Clocks underneath: the role of peripheral clocks in the timing of female reproductive physiology. *Frontiers in Endocrinology*, 4(91), 1-6.
187. Yaw, A. M., McLane-Svoboda, A. K., and Hoffmann, H. M. (2021). Shiftwork and light at night negatively impact molecular and endocrine timekeeping in the female reproductive axis in humans and rodents. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 324-355.
188. Stocker, L. J., Macklon, N. S., Cheong, Y. C., and Bewley, S. J. (2014). Influence of shift work on early reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*, 124(1), 99-110.
189. Tamura, H., Nakamura, Y., Korkmaz, A., Manchester, L. C., Tan, D.-X., Sugino, N., and Reiter, R. J. (2009). Melatonin and the ovary: Physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*, 92(1), 328-343.
190. Jain, P., Jain, M., Haldar, C., Singh, T. B., and Jain, S. (2013). Melatonin and its correlation with testosterone in polycystic ovarian syndrome. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 6(4), 253-258.
191. Fernando, S., and Rombauts, L. (2014). Melatonin: shedding light on infertility?-A review of the recent literature. *Journal of Ovarian Research*, 7(1), 1-14.
192. Yi, S., Xu, J., Shi, H., Li, W., Li, Q., and Sun, Y.-P. (2020). Association between melatonin receptor gene polymorphisms and polycystic ovarian syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Bioscience Reports*, 40(6), 1-14.

193. Zhang, L., and Liang, Y.-J. (2014). Melatonin regulates ovarian function: An update. *Zhonghua nan ke xue= National Journal of Andrology*, 20(6), 548-553.
194. Zare, H., Shafabakhsh, R., Reiter, R. J., and Asemi, Z. (2019). Melatonin is a potential inhibitor of ovarian cancer: Molecular aspects. *Journal of Ovarian Research*, 12(1), 1-8.
195. İnternet: Aulinas, A. (2019). Physiology of the pineal gland and melatonin. *Endotext*, MDText.com, Inc., Web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550972/> adresinden 1 Mart 2022’de alınmıştır.
196. Amaral, F. G. D., Andrade-Silva, J., Kuwabara, W. M., and Cipolla-Neto, J. (2019). New insights into the function of melatonin and its role in metabolic disturbances. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*, 14(4), 293-300.
197. Otsuka, F. (2018). Interaction of melatonin and BMP-6 in ovarian steroidogenesis. *Vitamins and Hormones*, 107, 137-153.
198. Shi, L., Li, N., Bo, L., and Xu, Z. (2013). Melatonin and hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Current Medicinal Chemistry*, 20(15), 2017-2031.
199. Karamitri, A., and Jockers, R. (2019). Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(2), 105-125.
200. Jamilian, M., Foroozanfard, F., Mirhosseini, N., Kavossian, E., Aghadavod, E., Bahmani, F., and Ayati, E. (2019). Effects of melatonin supplementation on hormonal, inflammatory, genetic, and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 10(273), 1-8.
201. Yang, H. L., Zhou, W. J., Gu, C. J., Meng, Y. H., Shao, J., Li, D. J., and Li, M. Q. (2018). Pleiotropic roles of melatonin in endometriosis, recurrent spontaneous abortion, and polycystic ovary syndrome. *American Journal of Reproductive Immunology*, 80(1), e12839.
202. Habtemariam, S., Daglia, M., Sureda, A., Selamoglu, Z., Fuat Gulhan, M., and Mohammad Nabavi, S. (2017). Melatonin and respiratory diseases: A review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 17(4), 467-488.
203. Bravo, R., Matito, S., Cubero, J., Franco, L., Sánchez, C., Rodríguez, A. B., and Barriga, C. (2012). Assessment of the intake of tryptophan-enriched cereals in the elderly and its influence on the sleep-wake circadian rhythm. *Antropologia Portuguesa*, 29, 113-120.
204. Gao, Y., Wu, X., Zhao, S., Zhang, Y., Ma, H., Yang, Z., and Zhang, Q. (2019). Melatonin receptor depletion suppressed hCG-induced testosterone expression in mouse Leydig cells. *Cellular and Molecular Biology Letters*, 24(1), 1-14.

205. Zhang, W., Wang, Z., Zhang, L., Zhang, Z., Chen, J., Chen, W., and Tong, D. (2018). Melatonin stimulates the secretion of progesterone along with the expression of cholesterol side-chain cleavage enzyme(P450scc) and steroidogenic acute regulatory protein(StAR) in corpus luteum of pregnant sows. *Theriogenology*, 108, 297-305.
206. Lv, D., Tan, T., Zhu, T., Wang, J., Zhang, S., Zhang, L., and Xing, Y. (2019). Leptin mediates the effects of melatonin on female reproduction in mammals. *Journal of Pineal Research*, 66(3), e12559.
207. Tamura, H., Jozaki, M., Tanabe, M., Shirafuta, Y., Mihara, Y., Shinagawa, M., and Taketani, T. (2020). Importance of melatonin in assisted reproductive technology and ovarian aging. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 1135.
208. Taketani, T., Tamura, H., Takasaki, A., Lee, L., Kizuka, F., Tamura, I., and Shimamura, K. (2011). Protective role of melatonin in progesterone production by human luteal cells. *Journal of Pineal Research*, 51(2), 207-213.
209. Brzezinski, A., Seibel, M. M., Lynch, H. J., Deng, M.-H., and Wurtman, R. J. (1987). Melatonin in human preovulatory follicular fluid. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 64(4), 865-867.
210. Reiter, R. J., Rosales-Corral, S. A., Manchester, L. C., and Tan, D.-X. (2013). Peripheral reproductive organ health and melatonin: Ready for prime time. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(4), 7231-7272.
211. Reiter, R. J., Tamura, H., Tan, D. X., and Xu, X.-Y. (2014). Melatonin and the circadian system: Contributions to successful female reproduction. *Fertility and Sterility*, 102(2), 321-328.
212. Xiao, L., Hu, J., Song, L., Zhang, Y., Dong, W., Jiang, Y., and Zhao, X. (2019). Profile of melatonin and its receptors and synthesizing enzymes in cumulus–oocyte complexes of the developing sheep antral follicle—a potential estradiol-mediated mechanism. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 17(1), 1-9.
213. Li, Y., Fang, L., Yu, Y., Shi, H., Wang, S., Guo, Y., and Sun, Y. (2019). Higher melatonin in the follicle fluid and MT2 expression in the granulosa cells contribute to the OHSS occurrence. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 17(1), 1-9.
214. Basheer, M., and Rai, S. (2016). Melatonin vs. phytemelatonin: Therapeutic uses with special reference to polycystic ovarian syndrome(PCOS). *Cogent Biology*, 2(1), 1-15.
215. Kim, M. K., Park, E. A., Kim, H. J., Choi, W. Y., Cho, J. H., Lee, W. S., and Yoon, T. K. (2013). Does supplementation of in-vitro culture medium with melatonin improve IVF outcome in PCOS? *Reproductive Biomedicine Online*, 26(1), 22-29.

216. Spinedi, E., and Cardinali, D. P. (2018). The polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome: A possible chronobiotic-cytoprotective adjuvant therapy. *International Journal of Endocrinology*, 2018(1349868), 1-12.
217. Tagliaferri, V., Romualdi, D., Scarinci, E., Cicco, S. D., Florio, C. D., Immediata, V., and Apa, R. (2018). Melatonin treatment may be able to restore menstrual cyclicity in women with PCOS: A pilot study. *Reproductive Sciences*, 25(2), 269-275.
218. Carlomagno, G., Minini, M., Tilotta, M., and Unfer, V. (2018). From implantation to birth: insight into molecular melatonin functions. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9), 1-16.
219. Tan, D.-X., Chen, L.-D., Poeggeler, B., Manchester, L., and Reiter, R. (1993). Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrine Journal*, 1, 57-60.
220. García, J. J., López-Pingarrón, L., Almeida-Souza, P., Tres, A., Escudero, P., García-Gil, F. A., and Bernal-Pérez, M. (2014). Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: A review. *Journal of Pineal Research*, 56(3), 225-237.
221. Barlow-Walden, L., Reiter, R., Abe, M., Pablos, M., Menendez-Pelaez, A., Chen, L.-D., and Poeggeler, B. (1995). Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity. *Neurochemistry International*, 26(5), 497-502.
222. Tan, D.-X., Hardeland, R., Manchester, L., Galano, A., and Reiter, R. (2014). Cyclic-3-hydroxymelatonin(C3HOM), a potent antioxidant, scavenges free radicals and suppresses oxidative reactions. *Current Medicinal Chemistry*, 21(13), 1557-1565.
223. Zhang, H. M., and Zhang, Y. (2014). Melatonin: A well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions. *Journal of Pineal Research*, 57(2), 131-146.
224. Moore, A. M., and Campbell, R. E. (2017). Polycystic ovary syndrome: Understanding the role of the brain. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 46, 1-14.
225. Scarinci, E., Tropea, A., Notaristefano, G., Arena, V., Alesiani, O., Fabozzi, S., and Apa, R. (2019). "Hormone of darkness" and human reproductive process: Direct regulatory role of melatonin in human corpus luteum. *Journal of Endocrinological Investigation*, 42(10), 1191-1197.
226. Srinivasan, V., Spence, W. D., Pandi-Perumal, S. R., Zakharia, R., Bhatnagar, K. P., and Brzezinski, A. (2009). Melatonin and human reproduction: Shedding light on the darkness hormone. *Gynecological Endocrinology*, 25(12), 779-785.

227. Rijal, S., Cho, D. H., Park, S.-A., Jang, S. H., Ábrahám, I. M., and Han, S. K. (2020). Melatonin suppresses the kainate receptor-mediated excitation on gonadotropin-releasing hormone neurons in female and male prepubertal mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 5991.
228. Chuffa, L. G. A., Seiva, F. R., Fávaro, W. J., Teixeira, G. R., Amorim, J. P., Mendes, L. O., and Franci, J. A. (2011). Melatonin reduces LH, 17 beta-estradiol and induces differential regulation of sex steroid receptors in reproductive tissues during rat ovulation. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 9(108), 1-9.
229. Pai, S. A., and Majumdar, A. S. (2014). Protective effects of melatonin against metabolic and reproductive disturbances in polycystic ovary syndrome in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 66(12), 1710-1721.
230. Tsutsui, K., Ubuka, T., Bentley, G. E., and Kriegsfeld, L. (2013). Regulatory mechanisms of gonadotropin-inhibitory hormone(GnIH) synthesis and release in photoperiodic animals. *Frontiers in Neuroscience*, 7(60), 1-11.
231. Wang, H., Pu, Y., Luo, L., Li, Y., Zhang, Y., and Cao, Z. (2018). Membrane receptor-independent inhibitory effect of melatonin on androgen production in porcine theca cells. *Theriogenology*, 118, 63-71.
232. González-González, A., Mediavilla, M. D., and Sánchez-Barceló, E. J. (2018). Melatonin: A molecule for reducing breast cancer risk. *Molecules*, 23(2), 336-356.
233. González, A., Martínez-Campa, C., Mediavilla, M., Alonso-González, C., Sánchez-Barceló, E., and Cos, S. (2007). Inhibitory effects of pharmacological doses of melatonin on aromatase activity and expression in rat glioma cells. *British Journal of Cancer*, 97(6), 755-760.
234. Reiter, R. J., Tan, D.-X., and Fuentes-Broto, L. (2010). Melatonin: A multitasking molecule. *Progress in Brain Research*, 181, 127-151.
235. Bondi, C., Alonso-Gonzalez, C., Clafshenkel, W., Kotlarczyk, M., Dodda, B., Sanchez-Barcelo, E., and Witt-Enderby, P. (2014). The effect of estradiol, progesterone, and melatonin on estrous cycling and ovarian aromatase expression in intact female mice. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology and Endocrinology*, 174, 80-85.
236. Butler, K. G. (2018). Relationship between the cortisol-estradiol phase difference and affect in women. *Journal of Circadian Rhythms*, 16(1), 1-12.
237. Rong, B., Wu, Q., and Sun, C. (2020). Melatonin: A novel strategy for prevention of obesity and fat accumulation in peripheral organs through the improvements of circadian rhythms and antioxidative capacity. *Melatonin Research*, 3(1), 58-76.

238. de Farias, T., Cruz, M. M., de Sa, R., Severi, I., Perugini, J., Senzacqua, M., and Alonso-Vale, M. I. C. (2019). Melatonin supplementation decreases hypertrophic obesity and inflammation induced by high-fat diet in mice. *Frontiers in Endocrinology*, 10(750), 1-13.
239. Hong, F., Pan, S., Xu, P., Xue, T., Wang, J., Guo, Y., and Zhai, Y. (2020). Melatonin orchestrates lipid homeostasis through the hepatointestinal circadian clock and microbiota during constant light exposure. *Cells*, 9(489), 1-22.
240. Mostafavi, S.-A., Akhondzadeh, S., Reza Mohammadi, M., Keshtkar, A.-A., Hosseini, S., Reza Eshraghian, M., and Ali Keshavarz, S. (2017). Role of melatonin in body weight: A systematic review and meta-analysis. *Current Pharmaceutical Design*, 23(23), 3445-3452.
241. Morrison, S. F., and Madden, C. J. (2011). Central nervous system regulation of brown adipose tissue. *Comprehensive Physiology*, 4(4), 1677-1713.
242. Onder, Y., and Green, C. B. (2018). Rhythms of metabolism in adipose tissue and mitochondria. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*, 4, 57-63.
243. Tan, D. X., Manchester, L., Fuentes-Broto, L., Paredes, S., and Reiter, R. (2011). Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: Relation to human obesity. *Obesity Reviews*, 12(3), 167-188.
244. Liu, K., Yu, W., Wei, W., Zhang, X., Tian, Y., Sherif, M., and Zhang, L. (2019). Melatonin reduces intramuscular fat deposition by promoting lipolysis and increasing mitochondrial function. *Journal of Lipid Research*, 60(4), 767-782.
245. Brydon, L., Petit, L., Delagrang, P., Strosberg, A. D., and Jockers, R. (2001). Functional expression of MT2(Mel1b) melatonin receptors in human PAZ6 adipocytes. *Endocrinology*, 142(10), 4264-4271.
246. Heldmaier, G., and Hoffmann, K. (1974). Melatonin stimulates growth of brown adipose tissue. *Nature*, 247(5438), 224-225.
247. Heldmaier, G., Steinlechner, S., Rafael, J., and Vsiansky, P. (1981). Photoperiodic control and effects of melatonin on nonshivering thermogenesis and brown adipose tissue. *Science*, 212(4497), 917-919.
248. Hall, E. S., and Lynch, G. R. (1985). Two daily melatonin injections differentially induce nonshivering thermogenesis and gonadal regression in the mouse(*Peromyscus leucopus*). *Life Sciences*, 37(8), 783-788.
249. Viswanathan, M., Hissa, R., and George, J. C. (1986). Effects of short photoperiod and melatonin treatment on thermogenesis in the Syrian hamster. *Journal of Pineal Research*, 3(4), 311-321.

250. Fernández Vázquez, G., Reiter, R. J., and Agil, A. (2018). Melatonin increases brown adipose tissue mass and function in Zucker diabetic fatty rats: implications for obesity control. *Journal of Pineal Research*, 64(4), e12472.
251. Mendes, C., Gomes, G., Belpiede, L. T., do Carmo Buonfiglio, D., Motta-Teixeira, L. C., Amaral, F. G., and Cipolla-Neto, J. (2021). The effects of melatonin daily supplementation to aged rats on the ability to withstand cold, thermoregulation and body weight. *Life Sciences*, 265, 118769.
252. Salagre, D., Chayah, M., Molina-Carballo, A., Oliveras-Lopez, M.-J., Munoz-Hoyos, A., Navarro-Alarcon, M., and Agil, A. A. (2022). Melatonin induces fat browning by transdifferentiation of white adipocytes and de novo differentiation mesenchymal stem cells. *Food and Function*, 13(6), 3760-3775.
253. Agil, A., Navarro-Alarcon, M., Ali, F. A. Z., Albrakati, A., Salagre, D., Campoy, C., and Elmahallawy, E. K. (2021). Melatonin enhances the mitochondrial functionality of brown adipose tissue in obese—diabetic rats. *Antioxidants*, 10(9), 1482-1495.
254. Halpern, B., Mancini, M. C., Mendes, C., Machado, C. M. L., Prando, S., Sapienza, M. T., and Cipolla-Neto, J. (2020). Melatonin deficiency decreases brown adipose tissue acute thermogenic capacity of in rats measured by 18 F-FDG PET. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 12(82), 1-7.
255. Heo, J.-W., No, M.-H., Park, D.-H., Kang, J.-H., Seo, D. Y., Han, J., and Kwak, H.-B. (2017). Effects of exercise on obesity-induced mitochondrial dysfunction in skeletal muscle. *The Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, 21(6), 567-577.
256. Kugler, B. A., Hale, M., Eugene, N., Garcia, J., Houmard, J. A., and Zou, K. (2019). Inhibition of mitochondrial fission improves mitochondrial respiratory capacity in primary myotubes derived from obese humans. *FASEB Journal*, 33(S1), 697-694.
257. Tan, D.-X., Manchester, L. C., Qin, L., and Reiter, R. J. (2016). Melatonin: a mitochondrial targeting molecule involving mitochondrial protection and dynamics. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12), 2124.
258. Szewczyk-Golec, K., Woźniak, A., and Reiter, R. J. (2015). Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: Implications for obesity. *Journal of Pineal Research*, 59(3), 277-291.
259. Barnea, M., Chapnik, N., Genzer, Y., and Froy, O. (2015). The circadian clock machinery controls adiponectin expression. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 399, 284-287.
260. Szewczyk-Golec, K., Rajewski, P., Gackowski, M., Mila-Kierzenkowska, C., Wesołowski, R., Sutkowy, P., and Woźniak, A. (2017). Melatonin supplementation lowers oxidative stress and regulates adipokines in obese patients on a calorie-restricted diet. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017(8494107), 1-11.

261. Bahrami, M., Cheraghpour, M., Jafarirad, S., Alavinejad, P., and Cheraghian, B. (2019). The role of melatonin supplement in metabolic syndrome: A randomized double blind clinical trial. *Nutrition and Food Science*, 49(5), 965-977.
262. Buonfiglio, D., Parthimos, R., Dantas, R., Cerqueira Silva, R., Gomes, G., Andrade-Silva, J., and Sinésio Jr, J. (2018). Melatonin absence leads to long-term leptin resistance and overweight in rats. *Frontiers in Endocrinology*, 9(122), 1-12.
263. Owino, S., Buonfiglio, D. D. C., Tchio, C., and Tosini, G. (2019). Melatonin signaling a key regulator of glucose homeostasis and energy metabolism. *Frontiers in Endocrinology*, 10(488), 1-7.
264. Dantas-Ferreira, R. F., Raingard, H., Dumont, S., Schuster-Klein, C., Guardiola-Lemaitre, B., Pevet, P., and Challet, E. (2018). Melatonin potentiates the effects of metformin on glucose metabolism and food intake in high-fat-fed rats. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, 1(4), e00039.
265. Owino, S., Sánchez-Bretaña, A., Tchio, C., Cecon, E., Karamitri, A., Dam, J., and Kim, T. (2018). Nocturnal activation of melatonin receptor type 1 signaling modulates diurnal insulin sensitivity via regulation of PI3K activity. *Journal of Pineal Research*, 64(3), e12462.
266. Xue, A., Wu, Y., Zhu, Z., Zhang, F., Kemper, K. E., Zheng, Z., and Wu, Y. (2018). Genome-wide association analyses identify 143 risk variants and putative regulatory mechanisms for type 2 diabetes. *Nature Communications*, 9(1), 2941-2954.
267. Garaulet, M., Qian, J., Florez, J. C., Arendt, J., Saxena, R., and Scheer, F. A. (2020). Melatonin effects on glucose metabolism: Time to unlock the controversy. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 31(3), 192-204.
268. Tuomi, T., Nagorny, C. L., Singh, P., Bennet, H., Yu, Q., Alenkvist, I., and Pesonen, A.-K. (2016). Increased melatonin signaling is a risk factor for type 2 diabetes. *Cell Metabolism*, 23(6), 1067-1077.
269. Mok, J. X., Ooi, J. H., Ng, K. Y., Koh, R. Y., and Chye, S. M. (2019). A new prospective on the role of melatonin in diabetes and its complications. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 40(1), 20190036.
270. Sun, H., Wang, X., Chen, J., Gusdon, A. M., Song, K., Li, L., and Qu, S. (2018). Melatonin treatment improves insulin resistance and pigmentation in obese patients with acanthosis nigricans. *International Journal of Endocrinology*, 2018(2304746), 1-7.
271. Owino, S., Contreras-Alcantara, S., Baba, K., and Tosini, G. (2016). Melatonin signaling controls the daily rhythm in blood glucose levels independent of peripheral clocks. *PLoS One*, 11(1), 1-15.

272. Peschke, E., Bähr, I., and Mühlbauer, E. (2015). Experimental and clinical aspects of melatonin and clock genes in diabetes. *Journal of Pineal Research*, 59(1), 1-23.
273. Sharma, S., Singh, H., Ahmad, N., Mishra, P., and Tiwari, A. (2015). The role of melatonin in diabetes: Therapeutic implications. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 59(5), 391-399.
274. Bouatia-Naji, N., Bonnefond, A., Cavalcanti-Proença, C., Sparsø, T., Holmkvist, J., Marchand, M., and Durand, E. (2009). A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. *Nature Genetics*, 41(1), 89-94.
275. Lima, F., Matsushita, D., Hell, N., Dolnikoff, M. S., Okamoto, M., and Cipolla, N. (1994). The regulation of insulin action in isolated adipocytes. Role of the periodicity of food intake, time of day and melatonin. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 27(4), 995-1000.
276. de Oliveira, A. C., Andreotti, S., Farias, T. d. S., Torres-Leal, F. L., de Proença, A. R., Campaña, A. B., and Cipolla-Neto, J. (2012). Metabolic disorders and adipose tissue insulin responsiveness in neonatally STZ-induced diabetic rats are improved by long-term melatonin treatment. *Endocrinology*, 153(5), 2178-2188.
277. Rhee, Y.-H., and Ahn, J.-C. (2016). Melatonin attenuated adipogenesis through reduction of the CCAAT/enhancer binding protein beta by regulating the glycogen synthase 3 beta in human mesenchymal stem cells. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 72(2), 145-155.
278. She, M., Hou, H., Wang, Z., Zhang, C., Laudon, M., and Yin, W. (2014). Melatonin rescues 3T3-L1 adipocytes from FFA-induced insulin resistance by inhibiting phosphorylation of IRS-1 on Ser307. *Biochimie*, 103, 126-130.
279. Zanuto, R., Siqueira-Filho, M. A., Caperuto, L. C., Bacurau, R. F., Hirata, E., Peliciari-Garcia, R. A., and Camporez, J. P. (2013). Melatonin improves insulin sensitivity independently of weight loss in old obese rats. *Journal of Pineal Research*, 55(2), 156-165.
280. Douglas, K. M., Fenton, A. J., Eggleston, K., and Porter, R. J. (2021). Rate of polycystic ovary syndrome in mental health disorders: A systematic review. *Archives of Women's Mental Health*, 25(1), 9-19.
281. Berni, T. R., Morgan, C. L., Berni, E. R., and Rees, D. A. (2018). Polycystic ovary syndrome is associated with adverse mental health and neurodevelopmental outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(6), 2116-2125.

282. Shabani, A., Foroozanfard, F., Kavossian, E., Aghadavod, E., Ostadmohammadi, V., Reiter, R. J., and Asemi, Z. (2019). Effects of melatonin administration on mental health parameters, metabolic and genetic profiles in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 250, 51-56.
283. Ye-Qing, W., Ya-Jie, J., Man-Shu, Z., Jian, L., Hong-Qing, Z., and Yu-Hong, W. (2021). Antidepressant actions of melatonin and melatonin receptor agonist: Focus on pathophysiology and treatment. *Behavioural Brain Research*, 420(113724), 1-10.
284. Li, T., Jiang, S., Han, M., Yang, Z., Lv, J., Deng, C., and Yang, Y. (2019). Exogenous melatonin as a treatment for secondary sleep disorders: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 52, 22-28.
285. Azizi Kutenae, M., Amirjani, S., Asemi, Z., Taghavi, S.-A., Allan, H., Kamalnadian, S.-N., and Bazarganipour, F. (2020). The impact of depression, self-esteem, and body image on sleep quality in patients with PCOS: a cross-sectional study. *Sleep and Breathing*, 24(3), 1027-1034.
286. Fernandez, R. C., Moore, V. M., Van Ryswyk, E. M., Varcoe, T. J., Rodgers, R. J., March, W. A., and Davies, M. J. (2018). Sleep disturbances in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, pathophysiology, impact and management strategies. *Nature and Science of Sleep*, 10, 45-64.
287. Overberg, J., Kalveram, L., Keller, T., Krude, H., Kühnen, P., and Wiegand, S. (Unpublished). Interactions between nocturnal melatonin secretion, metabolism, and sleeping behavior in adolescents with obesity. *International Journal of Obesity*, 1-8.
288. Sletten, T. L., Magee, M., Murray, J. M., Gordon, C. J., Lovato, N., Kennaway, D. J., and Lack, L. C. (2018). Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial. *PLoS Medicine*, 15(6), e1002587.
289. Chojnacki, C., Walecka-Kapica, E., Błońska, A., Winczyk, K., Stępień, A., and Chojnacki, J. (2016). Serotonin and melatonin secretion in postmenopausal women with eating disorders. *Endokrynologia Polska*, 67(3), 299-304.
290. Chojnacki, C., Kaczka, A., Gasiorowska, A., Fichna, J., Chojnacki, J., and Brzozowski, T. (2018). The effect of long-term melatonin supplementation on psychosomatic disorders in postmenopausal women. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 69(2), 297-304.
291. Güngör, N. D., Çelik, S., Güçlü, M., Çelik, S., and Cengiz, F. (2021). Evaluation of metabolic and hormonal parameters in women with PCOS living in Black Sea Region. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 38 (3), 235-240.

292. Dumesic, D. A., Tulberg, A., McNamara, M., Grogan, T. R., Abbott, D. H., Naik, R., and Chazenbalk, G. D. (2021). Serum testosterone to androstenedione ratio predicts metabolic health in normal-weight polycystic ovary syndrome women. *Journal of the Endocrine Society*, 5 (11), 1-11.
293. Cepeda-Benito, A., Gleaves, D. H., Williams, T. L., and Erath, S. A. (2000). The development and validation of the state and trait food-cravings questionnaires. *Behavior Therapy*, 31(1), 151-173.
294. Müftüoğlu, S., Kızıltan, G. ve Akçıl Ok, M. (2017). Majör depresyon hastaları İçin "Aşırı Besin İsteği" Ölçeğinin Türk kültürüne uyarlanması: Geçerlilik ve Güvenirlilik Çalışması. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(1), 13-22.
295. Akkurt, Ş., Köse, G. ve Dönmez, A. (2019). Yeme Arzusu Ölçeği'ni Türkçeye uyarlama çalışması. *Bilişsel Davranışçı Psikoterapi ve Araştırmalar Dergisi*, 8(2), 69-80.
296. Stunkard, A. J., and Messick, S. (1985). The Three-Factor Eating Questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *Journal of Psychosomatic Research*, 29(1), 71-83.
297. Karlsson, J., Persson, L.-O., Sjöström, L., and Sullivan, M. (2000). Psychometric properties and factor structure of the Three-Factor Eating Questionnaire(TFEQ) in obese men and women. Results from the Swedish Obese Subjects(SOS) study. *International Journal of Obesity*, 24(12), 1715-1725.
298. Tholin, S., Rasmussen, F., Tynelius, P., and Karlsson, J. (2005). Genetic and environmental influences on eating behavior: The Swedish Young Male Twins Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(3), 564-569.
299. Bas, M., Bozan, N., and Cigerim, N. (2008). Dieting, dietary restraint, and binge eating disorder among overweight adolescents in Turkey. *Adolescence*, 43(171), 635-648.
300. Péneau, S., Menard, E., Mejean, C., Bellisle, F., and Hercberg, S. (2013). Sex and dieting modify the association between emotional eating and weight status. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 97(6), 1307-1313.
301. Karakuş, S. Ş., Yıldırım, H., ve Büyüköztürk, Ş. (2016). Üç Faktörlü Yeme Ölçeğinin Türk kültürüne uyarlanması: Geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Türkiye Atletizm Federasyonu Preventive Medicine Bulletin*, 15(3), 229-237.
302. Rakıcıoğlu, N., Acar Tek, N., Ayaz, A. ve Pekcan, G. (2014). *Yemek ve besin fotoğraf kataloğu ölçü ve miktarlar* (4th ed.). Ankara: Ata Ofset Matbaacılık, 131.
303. Kutluay Merdol, T. (2020). *Standart yemek tarifeleri* (5th ed.). Ankara: Hatiboğlu Yayınevi, 188.

304. Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B. A., and Willett, W. C. (2007). Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. *Obstetrics and Gynecology*, 110(5), 1050-1058.
305. Noormohammadi, M., Eslamian, G., Malek, S., Shoaibinobarian, N., and Mirmohammadali, S. N. (2021). The association between fertility diet score and polycystic ovary syndrome: A case-control study. *Health Care for Women International*, 43(1-3), 70-84.
306. Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., and Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193-213.
307. Ağargün, M. Y., Kara, H. ve Anlar, Ö. (1996). Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin geçerliliği ve güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 7(2), 107-115.
308. İyigün, G., Angın, E., Kırmızıgil, B., Öksüz, S., Özdil, A., ve Mehtap, M. (2017). Üniversite öğrencilerinde uyku kalitesinin mental sağlık, fiziksel sağlık ve yaşam kalitesi ile ilişkisi. *Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation*, 4(3), 125-133.
309. Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., and Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4(6), 561-571.
310. Hisli, N. (1988). Beck Depression Envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma. *Psikoloji Dergisi*, 6(22), 118-122.
311. Müftüoğlu, S. ve Parlakyiğit, A. (2020). Vardiyalı çalışan işçilerin fiziksel aktivite, duygudurumu ve beslenme alışkanlıkları arasındaki ilişkinin belirlenmesi. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(1), 10-21.
312. Timurtaş, E., Avcı, E. E., Ayberk, B., Demirbüken, İ. ve Polat, M. G. (2022). Covid-19 pandemisi sırasında üniversite öğrencilerinin fiziksel aktivite, depresyon, stres, uyku ve yaşam kalitesi düzeylerinin incelenmesi. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 10(1), 17-26.
313. Akdemir, İ. ve Köşeler Beyaz, E. (2021). Bariatrik cerrahi planlanan hastaların yeme bağımlılığı, depresyon ve beslenme durumunun değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 49(3), 1-10.
314. Horne, J. A., and Östberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, 4(2), 97-110.
315. Pündük, Z., Gür, H. ve Ercan, İ. (2005). Sabahçıl-Akşamcıl Anketi Türkçe uyarlamasında güvenirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 16(1), 40-45.

316. Çakır, Y., Toktaş, N. ve Karabudak, E. (2018). Üniversite öğrencilerinde kronotipe göre besin tüketiminin değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 46(2), 136-146.
317. Booth, M. (2000). Assessment of physical activity: An international perspective. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 71(2), 114-120.
318. Sağlam, M., Arikan, H., Savci, S., Inal-Ince, D., Bosnak-Guclu, M., Karabulut, E., and Tokgozoglu, L. (2010). International Physical Activity Questionnaire: Reliability and validity of the Turkish version. *Perceptual and Motor Skills*, 111(1), 278-284.
319. Devran, B. S. ve Saka, M. (2019). Lise öğrencilerine verilen beslenme eğitiminin beslenme alışkanlıkları, beslenme bilgi düzeyi ve fiziksel aktivite üzerine etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 47(3), 5-14.
320. İnternet: CDC. (2007). Anthropometry procedures manual. *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*, 1-102, Web: https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_107_108/manual_an.pdf adresinden 5 Nisan 2022'de alınmıştır.
321. Lee, R., and Nieman, D. (2013). Anthropometry. In *Nutritional Assessment* (6th ed.). New York, NY: McGraw-Hill, 166-221.
322. Cashin, K., and Oot, L. (2018). Anthropometry Basics. In *Guide to anthropometry: A practical tool for program planners, managers, and implementers* (pp. 3-27). Washington, DC: Food and Nutrition Technical Assistance III Project (FANTA)/FHI 360.
323. İnternet: WHO. (2000). *Obesity : preventing and managing the global epidemic: A report of a WHO consultation*. Geneva, Switzerland: World Health Organization Consultation, 252, Web: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330> adresinden 6 Mart 2022'de alınmıştır.
324. İnternet: WHO. (2011). *Waist circumference and waist-hip ratio: A report of a WHO consultation*. Geneva, Switzerland: World Health Organization Consultation, 39, Web: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501491> adresinden 6 Mart 2022'de alınmıştır.
325. Jaeschke, L., Steinbrecher, A., and Pischon, T. (2015). Measurement of waist and hip circumference with a body surface scanner: Feasibility, validity, reliability, and correlations with markers of the metabolic syndrome. *PloS One*, 10(3), 0119430.
326. Ashwell, M., Gunn, P., and Gibson, S. (2012). Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 13(3), 275-286.

327. Ashwell, M., and Gibson, S. (2016). Waist-to-height ratio as an indicator of ‘early health risk’: simpler and more predictive than using a ‘matrix’ based on BMI and waist circumference. *British Medical Journal Open*, 6(3), e010159.
328. Başar Gökçen, B., Akdevelioğlu, Y., Canan, S., and Bozkurt, N. (2021). Evaluation of the relationship between serum ferritin and insulin resistance and visceral adiposity index(VAI) in women with polycystic ovary syndrome. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 26(5), 1581-1593.
329. Amato, M. C., Giordano, C., Galia, M., Criscimanna, A., Vitabile, S., Midiri, M., and Group, A. S. (2010). Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*, 33(4), 920-922.
330. Abruzzese, G. A., Cerrrone, G. E., Gamez, J. M., Graffigna, M. N., Belli, S., Lioy, G., and Motta, A. B. (2017). Lipid accumulation product(LAP) and visceral adiposity index(VAI) as markers of insulin resistance and metabolic associated disturbances in young argentine women with polycystic ovary syndrome. *Hormone and Metabolic Research*, 49(1), 23-29.
331. Vermeulen, A., Verdonck, L., and Kaufman, J. M. (1999). A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(10), 3666-3672.
332. Ho, C. K., Stoddart, M., Walton, M., Anderson, R. A., and Beckett, G. J. (2006). Calculated free testosterone in men: Comparison of four equations and with free androgen index. *Annals of Clinical Biochemistry*, 43(5), 389-397.
333. Karabayraktar, T., Temizkan, Ş., Tekin, B., Tekin, S., Menke, M., Kaptanağası, A. ve Sargın, M. (2015). Premenopozal ve postmenopozal obez kadınlarda seks hormonları, SHBG düzeyi ve insülin direnci arasında ilişki. *Journal of Kartal Training and Research Hospital/Kartal Eğitim ve Arastırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 26(2), 132-138.
334. Keijzer, H., Smits, M. G., Peeters, T., Looman, C. W., Endenburg, S. C., and Gunnewiek, J. M. K. (2011). Evaluation of salivary melatonin measurements for dim light melatonin onset calculations in patients with possible sleep-wake rhythm disorders. *Clinica Chimica Acta*, 412(17-18), 1616-1620.
335. Mandrell, B. N., Avent, Y., Walker, B., Loew, M., Tynes, B. L., and Crabtree, V. M. (2018). In-home salivary melatonin collection: Methodology for children and adolescents. *Developmental Psychobiology*, 60(1), 118-122.
336. Söderquist, F., Sundberg, I., Ramklint, M., Widerström, R., Hellström, P. M., and Cunningham, J. L. (2019). The relationship between daytime salivary melatonin and gastrointestinal symptoms in young adults seeking psychiatric care. *Psychosomatic Medicine*, 81(1), 51.

337. Ito, Y., Iida, T., Yamamura, Y., Teramura, M., Nakagami, Y., Kawai, K., and Teradaira, R. (2013). Relationships between salivary melatonin levels, quality of sleep, and stress in young Japanese females. *International Journal of Tryptophan Research*, 6(1), 75-85.
338. Kul, S. (2014). İstatistik sonuçların yorumu: P Değeri ve Güven Aralığı Nedir? Interpretation of statistical results: What is P value and Confidence Interval? *Plevra Bülteni*, 8(1), 1-3.
339. 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.
340. Louwers, Y. V., and Laven, J. S. (2020). Characteristics of polycystic ovary syndrome throughout life. *Therapeutic Advances in Reproductive Health*, 14, 1-9.
341. Dahan, M. H., and Reaven, G. (2019). Relationship among obesity, insulin resistance, and hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome. *Endocrine*, 64(3), 685-689.
342. Roe, A., Hillman, J., Butts, S., Smith, M., Rader, D., Playford, M., and Dokras, A. (2014). Decreased cholesterol efflux capacity and atherogenic lipid profile in young women with PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(5), E841-E847.
343. Sirmans, S. M., and Pate, K. A. (2014). Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Epidemiology*, 6, 1-13.
344. 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.
345. Ajmal, N., Khan, S. Z., and Shaikh, R. (2019). Polycystic ovary syndrome(PCOS) and genetic predisposition: A review article. *European journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology: X*, 3(100060), 1-6.
346. Zhao, H., Lv, Y., Li, L., and Chen, Z.-J. (2016). Genetic studies on polycystic ovary syndrome. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 37, 56-65.
347. Kahsar-Miller, M., and Azziz, R. (1998). The development of the polycystic ovary syndrome: Family history as a risk factor. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 9(2), 55-58.
348. Cheng, C., Zhang, H., Zhao, Y., Li, R., and Qiao, J. (2015). Paternal history of diabetes mellitus and hypertension affects the prevalence and phenotype of PCOS. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 32(12), 1731-1739.

349. Kulshreshtha, B., Singh, S., and Arora, A. (2013). Family background of diabetes mellitus, obesity and hypertension affects the phenotype and first symptom of patients with PCOS. *Gynecological Endocrinology*, 29(12), 1040-1044.
350. Lerchbaum, E., Schwetz, V., Giuliani, A., and Obermayer-Pietsch, B. (2014). Influence of a positive family history of both type 2 diabetes and PCOS on metabolic and endocrine parameters in a large cohort of PCOS women. *European Journal of Endocrinology*, 170(5), 727-739.
351. Mpora, B. O., Piloya, T., Awor, S., Ngwiri, T., Laigong, P., Mworosi, E. A., and Hochberg, Z. e. (2014). Age at menarche in relation to nutritional status and critical life events among rural and urban secondary school girls in post-conflict Northern Uganda. *BMC Women's Health*, 14(1), 1-7.
352. Welt, C. K., and Carmina, E. (2013). Lifecycle of polycystic ovary syndrome(PCOS): from in utero to menopause. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(12), 4629-4638.
353. 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.
354. De Sanctis, V., Bernasconi, S., Bianchin, L., Bona, G., Bozzola, M., Buzi, F., and Tonini, G. (2014). Onset of menstrual cycle and menses features among secondary school girls in Italy: A questionnaire study on 3,783 students. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 18(Suppl 1), 84-92.
355. Harris, H., Titus, L., Cramer, D., and Terry, K. (2017). Long and irregular menstrual cycles, polycystic ovary syndrome, and ovarian cancer risk in a population-based case-control study. *International Journal of Cancer*, 140(2), 285-291.
356. Lim, S. S., Hutchison, S. K., Van Ryswyk, E., Norman, R. J., Teede, H. J., and Moran, L. J. (2019). Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(3), 1-89.
357. Jakubowicz, D., Barnea, M., Wainstein, J., and Froy, O. (2013). Effects of caloric intake timing on insulin resistance and hyperandrogenism in lean women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Science*, 125(9), 423-432.
358. Papakonstantinou, E., Kechribari, I., Mitrou, P., Trakakis, E., Vassiliadi, D., Georgousopoulou, E., and Dimitriadis, G. (2016). Effect of meal frequency on glucose and insulin levels in women with polycystic ovary syndrome: A randomised trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 70(5), 588-594.

359. Li, C., Xing, C., Zhang, J., Zhao, H., Shi, W., and He, B. (2021). Eight-hour time-restricted feeding improves endocrine and metabolic profiles in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Journal of Translational Medicine*, 19(1), 1-9.
360. Krug, I., Giles, S., and Paganini, C. (2019). Binge eating in patients with polycystic ovary syndrome: Prevalence, causes, and management strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 1273-1285.
361. Greenwood, E. A., Pasch, L. A., Cedars, M. I., and Huddleston, H. G. (2020). Obesity and depression are risk factors for future eating disorder-related attitudes and behaviors in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 113(5), 1039-1049.
362. Asdaq, S. M. B., Jomah, S., Hasan, R., Al-Baroudi, D., Alharbi, M., Alsubaie, S., and Al-Yamani, M. J. (2020). Impact of polycystic ovary syndrome on eating behavior, depression and health related quality of life: A cross-sectional study in Riyadh. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(12), 3342-3347.
363. Larsson, I., Hulthén, L., Landén, M., Pålsson, E., Janson, P., and Stener-Victorin, E. (2016). Dietary intake, resting energy expenditure, and eating behavior in women with and without polycystic ovary syndrome. *Clinical Nutrition*, 35(1), 213-218.
364. Pirotta, S., Barillaro, M., Brennan, L., Grassi, A., Jeanes, Y. M., Joham, A. E., and Moran, L. J. (2019). Disordered eating behaviours and eating disorders in women in Australia with and without polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study. *Journal of Clinical Medicine*, 8(10), 1682.
365. Başar Gökçen, B., Akdevelioğlu, Y., Canan, S., and Bozkurt, N. (2020). Increased risk of eating disorders in women with polycystic ovary syndrome: A case-control study. *Gynecological Endocrinology*, 36(9), 764-767.
366. Masterson, T. D., Brand, J., Lowe, M. R., Metcalf, S. A., Eisenberg, I. W., Emond, J. A., and Marsch, L. A. (2019). Relationships among dietary cognitive restraint, food preferences, and reaction times. *Frontiers in Psychology*, 10(2256), 1-11.
367. Moran, L. J., Grieger, J. A., Mishra, G. D., and Teede, H. J. (2015). The association of a Mediterranean-style diet pattern with polycystic ovary syndrome status in a community cohort study. *Nutrients*, 7(10), 8553-8564.
368. Waysfeld, B., and Cassuto, D. A. (2019). Salient features on child obesity from the viewpoint of a nutritionist. In *Global perspectives on childhood obesity*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 3-11.
369. Wehling, H., and Lusher, J. M. (2019). Cognitive and emotional influences on eating behaviour: A qualitative perspective. *Nutrition and Metabolic Insights*, 12, 1-5.

370. Barnes, R. D., and Tantleff-Dunn, S. (2010). Food for thought: Examining the relationship between food thought suppression and weight-related outcomes. *Eating Behaviors*, 11(3), 175-179.
371. Paganini, C., Peterson, G., Stavropoulos, V., and Krug, I. (2018). The overlap between binge eating behaviors and polycystic ovarian syndrome: An etiological integrative model. *Current Pharmaceutical Design*, 24(9), 999-1006.
372. Jensterle, M., Kocjan, T., Kravos, N. A., Pfeifer, M., and Janez, A. (2015). Short-term intervention with liraglutide improved eating behavior in obese women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine Research*, 40(3), 133-138.
373. Giuliani, N. R., and Berkman, E. T. (2015). Craving is an affective state and its regulation can be understood in terms of the extended process model of emotion regulation. *Psychological Inquiry*, 26(1), 48-53.
374. Chao, A. M., Jastreboff, A. M., White, M. A., Grilo, C. M., and Sinha, R. (2017). Stress, cortisol, and other appetite-related hormones: Prospective prediction of 6-month changes in food cravings and weight. *Obesity*, 25(4), 713-720.
375. Culbert, K. M., Racine, S. E., and Klump, K. L. (2016). Hormonal factors and disturbances in eating disorders. *Current Psychiatry Reports*, 18(7), 1-16.
376. Anderson, D. A., Shapiro, J. R., Lundgren, J. D., Spataro, L. E., and Frye, C. A. (2002). Self-reported dietary restraint is associated with elevated levels of salivary cortisol. *Appetite*, 38(1), 13-17.
377. Klatzkin, R. R., Nolan, L. J., and Kissileff, H. R. (2022). Self-reported emotional eaters consume more food under stress if they experience heightened stress reactivity and emotional relief from stress upon eating. *Physiology and Behavior*, 243(113638), 1-9.
378. Annesi, J. J. (2021). Reciprocal relationship of mood and emotional eating changes through self-regulation of weight-loss behaviors. *Eating Behaviors*, 43(101559), 1-6.
379. Singh, M. (2014). Mood, food, and obesity. *Frontiers in Psychology*, 5, 925.
380. Lim, S., Smith, C. A., Costello, M. F., MacMillan, F., Moran, L., and Ee, C. (2019). Barriers and facilitators to weight management in overweight and obese women living in Australia with PCOS: A qualitative study. *British Medical Journal Endocrine Disorders*, 19(1), 1-9.
381. Hargrave, S. L., Jones, S., and Davidson, T. L. (2016). The outward spiral: A vicious cycle model of obesity and cognitive dysfunction. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 9, 40-46.

382. Oliveira, J. d., Colombarolli, M. S., Figueredo, L. S., and Cordás, T. A. (2021). Cognitive restraint directed at carbohydrates in individuals on low-carb diet with binge eating: The role of guilt about food cravings. *Einstein (São Paulo)*, 19, 1-18.
383. Ruddock, H. K., and Hardman, C. A. (2018). Guilty pleasures: The effect of perceived overeating on food addiction attributions and snack choice. *Appetite*, 121, 9-17.
384. Maloney, N. G., Christiansen, P., Harrold, J. A., Halford, J. C., and Hardman, C. A. (2019). Do low-calorie sweetened beverages help to control food cravings? Two experimental studies. *Physiology and Behavior*, 208(112500), 1-9.
385. Love, J. G., McKenzie, J. S., Nikokavoura, E. A., Broom, J., Rolland, C., and Johnston, K. L. (2016). The experiences of women with polycystic ovary syndrome on a very low-calorie diet. *International Journal of Women's Health*, 8, 299-310.
386. Jastreboff, A. M., Sinha, R., Lacadie, C., Small, D. M., Sherwin, R. S., and Potenza, M. N. (2013). Neural correlates of stress-and food cue-induced food craving in obesity: Association with insulin levels. *Diabetes Care*, 36(2), 394-402.
387. Barber, T. M., Hanson, P., Weickert, M. O., and Franks, S. (2019). Obesity and polycystic ovary syndrome: implications for pathogenesis and novel management strategies. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*, 13, 1-9.
388. Lin, A. W., and Lujan, M. E. (2014). Comparison of dietary intake and physical activity between women with and without polycystic ovary syndrome: A review. *Advances in Nutrition*, 5(5), 486-496.
389. Jeanes, Y., Barr, S., Reeves, S., Burt, S., Abbate, M., and Hart, K. (2008). Dietary intake, body composition and energy expenditure in women with polycystic ovary syndrome(PCOS) compared with healthy controls: an observational study. *Proceedings of the Nutrition Society*, 67(OCE8), E423.
390. Alvarez-Blasco, F., Luque-Ramírez, M., and Escobar-Morreale, H. F. (2011). Diet composition and physical activity in overweight and obese premenopausal women with or without polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 27(12), 978-981.
391. Toscani, M. K., Mario, F. M., Radavelli-Bagatini, S., and Spritzer, P. M. (2011). Insulin resistance is not strictly associated with energy intake or dietary macronutrient composition in women with polycystic ovary syndrome. *Nutrition Research*, 31(2), 97-103.
392. Altieri, P., Cavazza, C., Pasqui, F., Morselli, A. M., Gambineri, A., and Pasquali, R. (2013). Dietary habits and their relationship with hormones and metabolism in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 78(1), 52-59.

393. Alipour, B., Roohelhami, E., Shahrđami, F., and Rashidkhani, B. (2019). Dietary glycemic index/glycemic load and their relationship with inflammatory markers in women with polycystic ovary syndrome. *Progress in Nutrition*, 21(1-S), 115-121.
394. Lin, A. W., Kazemi, M., Jarrett, B. Y., Vanden Brink, H., Hoeger, K. M., Spandorfer, S. D., and Lujan, M. E. (2019). Dietary and physical activity behaviors in women with polycystic ovary syndrome per the new international evidence-based guideline. *Nutrients*, 11(11), 2711-2725.
395. Moran, L. J., Ranasinha, S., Zoungas, S., McNaughton, S. A., Brown, W. J., and Teede, H. J. (2013). The contribution of diet, physical activity and sedentary behaviour to body mass index in women with and without polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 28(8), 2276-2283.
396. Graff, S. K., Mário, F. M., Alves, B. C., and Spritzer, P. M. (2013). Dietary glycemic index is associated with less favorable anthropometric and metabolic profiles in polycystic ovary syndrome women with different phenotypes. *Fertility and Sterility*, 100(4), 1081-1088.
397. Tsai, Y.-H., Wang, T.-W., Wei, H.-J., Hsu, C.-Y., Ho, H.-J., Chen, W.-H., and Chao, J. C.-J. (2013). Dietary intake, glucose metabolism and sex hormones in women with polycystic ovary syndrome(PCOS) compared with women with non-PCOS-related infertility. *British Journal of Nutrition*, 109(12), 2190-2198.
398. Zhang, J., Liu, Y., Liu, X., Xu, L., Zhou, L., Tang, L., 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.
399. Bennett, C. J., Mansfield, D. R., Mo, L., Joham, A. E., Cain, S. W., Blumfield, M. L., and Moran, L. J. (2021). Sleep disturbances may influence lifestyle behaviours in women with self-reported polycystic ovary syndrome. *British Journal of Nutrition*, 1-9.
400. Neves, L. P. P., Marcondes, R. R., Maffazioli, G. D. N., Simões, R. S., Maciel, G. A. R., Soares Jr, J. M., and Baracat, E. C. (2020). Nutritional and dietary aspects in polycystic ovary syndrome: Insights into the biology of nutritional interventions. *Gynecological Endocrinology*, 36(12), 1047-1050.
401. Ilie, I. R. (2020). Neurotransmitter, neuropeptide and gut peptide profile in PCOS-pathways contributing to the pathophysiology, food intake and psychiatric manifestations of PCOS. *Advances in Clinical Chemistry*, 96, 85-135.
402. McKittrick, M. (2002). Diet and polycystic ovary syndrome. *Nutrition Today*, 37(2), 63-69.

403. Welker, K. M., Gruber, J., and Mehta, P. H. (2015). A positive affective neuroendocrinology approach to reward and behavioral dysregulation. *Frontiers in Psychiatry*, 6(93), 1-13.
404. Blum, K., Gold, M. S., Llanos-Gomez, L., Jalali, R., Thanos, P. K., Bowirrat, A., and Baron, D. (2021). Hypothesizing nutrigenomic-based precision anti-obesity treatment and prophylaxis: Should we be targeting sarcopenia Induced brain dysfunction? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9774), 1-18.
405. Eslamian, G., Baghestani, A. R., Eghtesad, S., and Hekmatdoost, A. (2017). Dietary carbohydrate composition is associated with polycystic ovary syndrome: A case-control study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 30(1), 90-97.
406. 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 and Nutrition*, 7(4), 1426-1437.
407. Hashimoto, Y., Tanaka, M., Miki, A., Kobayashi, Y., Wada, S., Kuwahata, M., and Fukui, M. (2018). Intake of carbohydrate to fiber ratio is a useful marker for metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 72(4), 329-335.
408. Morimoto, N., Kasuga, C., Tanaka, A., Kamachi, K., Ai, M., Urayama, K. Y., and Tanaka, A. (2018). Association between dietary fibre: carbohydrate intake ratio and insulin resistance in Japanese adults without type 2 diabetes. *British Journal of Nutrition*, 119(6), 620-628.
409. Biro, F. M., Summer, S. S., Huang, B., Chen, C., Benoit, J., and Pinney, S. M. (2021). The impact of macronutrient intake on sex steroids during onset of puberty. *Journal of Adolescent Health*, 70(3), 483-487.
410. Papavasiliou, K., and Papakonstantinou, E. (2017). Nutritional support and dietary interventions for women with polycystic ovary syndrome. *Nutrition and Dietary Supplements*, 9, 63-85.
411. Skoracka, K., Eder, P., Łykowska-Szuber, L., Dobrowolska, A., and Krela-Kaźmierczak, I. (2020). Diet and nutritional factors in male(in) fertility—underestimated factors. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1400.
412. Paris, V. R., Solon-Biet, S. M., Senior, A. M., Edwards, M. C., Desai, R., Tedla, N., and Simpson, S. J. (2020). Defining the impact of dietary macronutrient balance on PCOS traits. *Nature Communications*, 11(1), 1-15.
413. Eslamian, G., and Hekmatdoost, A. (2019). Nutrient patterns and risk of polycystic ovary syndrome. *Journal of Reproduction and Infertility*, 20(3), 161-168.

414. 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), 302.
415. Kumar, D., Kumari, K., Jayaraj, A., Kumar, V., Kumar, R. V., Dass, S. K., and Singh, P. (2021). Understanding the binding affinity of noscapines with protease of SARS-CoV-2 for COVID-19 using MD simulations at different temperatures. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(7), 2659-2672.
416. Navarro-Lafuente, F., Arense-Gonzalo, J. J., Sánchez-Ferrer, M. L., Prieto-Sánchez, M. T., Cutillas-Tolín, A., Mendiola, J., and Torres-Cantero, A. M. (2021). Fat intake pattern in women with polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biomedicine Online*, 44(1), 93-103.
417. Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B. A., and Willett, W. C. (2007). Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(1), 231-237.
418. 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.
419. Ahmadi, A., Akbarzadeh, M., Mohammadi, F., Akbari, M., Jafari, B., and Tolide-Ie, H. R. (2013). Anthropometric characteristics and dietary pattern of women with polycystic ovary syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(4), 672-676.
420. 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.
421. Amirjani, S., Asemi, Z., Bazarganipour, F., Aramesh, S., Allan, H., Sayadi, M., and Iranpak, N. (2019). Dietary intake and lifestyle behaviour in different phenotypes of polycystic ovarian syndrome: A case–control study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 32(4), 413-421.
422. Barrea, L., Arnone, A., Annunziata, G., Muscogiuri, G., Laudisio, D., Salzano, C., and Savastano, S. (2019). Adherence to the mediterranean diet, dietary patterns and body composition in women with polycystic ovary syndrome(PCOS). *Nutrients*, 11(10), 2278.
423. González, F., Considine, R. V., Abdelhadi, O. A., Xue, J., and Acton, A. J. (2021). Saturated fat ingestion stimulates proatherogenic inflammation in polycystic ovary syndrome. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 321(5), E689-E701.

424. Salama, A. A., Amine, E. K., Salem, H. A. E., and Abd El Fattah, N. K. (2015). Anti-inflammatory dietary combo in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *North American Journal of Medical Sciences*, 7(7), 310.
425. Li, D., Liu, H.-X., Fang, Y.-Y., Huo, J.-N., Wu, Q.-J., Wang, T.-R., and Ma, X.-X. (2018). Hyperhomocysteinemia in polycystic ovary syndrome: decreased betaine-homocysteine methyltransferase and cystathionine β -synthase-mediated homocysteine metabolism. *Reproductive Biomedicine Online*, 37(2), 234-241.
426. Günelan, E., Yaba, A., and Yılmaz, B. (2018). The effect of nutrient supplementation in the management of polycystic ovary syndrome-associated metabolic dysfunctions: A critical review. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 19(4), 220-232.
427. Szczuko, M., Szydlowska, I., and Nawrocka-Rutkowska, J. (2021). A Properly balanced reduction diet and/or supplementation solve the problem with the deficiency of these vitamins soluble in water in patients with PCOS. *Nutrients*, 13(3), 746.
428. Kim, K., Mills, J. L., Michels, K. A., Chaljub, E. N., Wactawski-Wende, J., Plowden, T. C., and Mumford, S. L. (2020). Dietary intakes of vitamin B-2(riboflavin), vitamin B-6, and vitamin B-12 and ovarian cycle function among premenopausal women. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 120(5), 885-892.
429. Szczuko, M., Hawryłkiewicz, V., Kikut, J., and Drozd, A. (2020). The implications of vitamin content in the plasma in reference to the parameters of carbohydrate metabolism and hormone and lipid profiles in PCOS. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 198(105570), 1-9.
430. Dabravolski, S. A., Nikiforov, N. G., Eid, A. H., Nedosugova, L. V., Starodubova, A. V., Popkova, T. V., and Orekhov, A. N. (2021). Mitochondrial dysfunction and chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 3923-3943.
431. Wang, Y., Yang, Q., Wang, H., Zhu, J., Cong, L., Li, H., and Sun, Y. (2021). NAD⁺ deficiency and mitochondrial dysfunction in granulosa cells of women with polycystic ovary syndrome. *Biology of Reproduction*, 105(2), 371-380.
432. Rodríguez-Cano, A. M., Calzada-Mendoza, C. C., Estrada-Gutierrez, G., Mendoza-Ortega, J. A., and Perichart-Perera, O. (2020). Nutrients, mitochondrial function, and perinatal health. *Nutrients*, 12(7), 2166.
433. Mohammadi, M. (2019). Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: A brief review. *International Journal of Preventive Medicine*, 10(86), 1-7.

434. 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), 1667-1683.
435. Shahrokhi, S. A., and Naeini, A. A. (2020). The association between dietary antioxidants, oxidative stress markers, abdominal obesity and poly-cystic ovary syndrome: A case control study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 40(1), 77-82.
436. Bahman, M., Hajimehdipoor, H., Afrakhteh, M., Bioos, S., Hashem-Dabaghian, F., and Tansaz, M. (2018). The importance of sleep hygiene in polycystic ovary syndrome from the view of Iranian traditional medicine and modern medicine. *International Journal of Preventive Medicine*, 9(87), 1-7.
437. Tasali, E., Van Cauter, E., and Ehrmann, D. A. (2006). Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(1), 36-42.
438. Hachul, H., Polesel, D. N., Tock, L., Carneiro, G., Pereira, A. Z., Zanella, M. T., and Togeiro, S. M. (2019). Sleep disorders in polycystic ovary syndrome: influence of obesity and hyperandrogenism. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 65(3), 375-383.
439. Lim, A. J., Huang, Z., Chua, S. E., Kramer, M. S., and Yong, E.-L. (2016). Sleep duration, exercise, shift work and polycystic ovarian syndrome-related outcomes in a healthy population: A cross-sectional study. *PloS One*, 11(11), e0167048.
440. Hirshkowitz, M., Whiton, K., Albert, S. M., Alessi, C., Bruni, O., DonCarlos, L., and Kheirandish-Gozal, L. (2015). National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: Methodology and results summary. *Sleep Health*, 1(1), 40-43.
441. Hublin, C., Haasio, L., and Kaprio, J. (2020). Changes in self-reported sleep duration with age-a 36-year longitudinal study of Finnish adults. *British Medical Journal Public Health*, 20(1), 1-8.
442. Bonanno, L., Metro, D., Papa, M., Finzi, G., Maviglia, A., Sottile, F., and Manasseri, L. (2019). Assessment of sleep and obesity in adults and children: Observational study. *Medicine*, 98(46), 1-6.
443. Beccuti, G., and Pannain, S. (2011). Sleep and obesity. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 14(4), 402-412.
444. Cooper, C. B., Neufeld, E. V., Dolezal, B. A., and Martin, J. L. (2018). Sleep deprivation and obesity in adults: A brief narrative review. *British Medical Journal Open Sport and Exercise Medicine*, 4(1), 1-5.

445. Shan, Z., Ma, H., Xie, M., Yan, P., Guo, Y., Bao, W., and Liu, L. (2015). Sleep duration and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*, 38(3), 529-537.
446. Helvaci, N., Karabulut, E., Demir, A. U., and Yildiz, B. O. (2017). Polycystic ovary syndrome and the risk of obstructive sleep apnea: A meta-analysis and review of the literature. *Endocrine Connections*, 6(7), 437-445.
447. Chouhan, S., Haldar, A., Singh, R., and Shrivastava, R. (2021). A pilot study to analyze the quality of sleep by pittsburgh sleep quality index in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of Applied Sciences and Clinical Practice*, 2(1), 22-25.
448. Çaltekin, M. D., Hamamcı, M., Onat, T., Kırmızı, D. A., Başer, E., and Yalvaç, E. S. (2021). Evaluation of sleep quality, restless legs syndrome, anxiety and depression in polycystic ovary syndrome. *Journal of Turkish Sleep Medicine*, 8(3), 243-249.
449. Gökmen Karasu, A. F., Şahbaz, C. D., Eren Doğu, Z. F., Takmaz, T., Çalı, H., and Tanoğlu, B. (2021). Chronotype and sleep quality assessment of patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of Turkish Sleep Medicine*, 59(3), 53-57.
450. Su, N., Du, C., Zhang, Y., Deng, L., Tang, T., Zhuang, B., and Liu, F. (2017). Retrospective investigation and analysis of sleep disorders on occurrence of polycystic ovary syndrome. *Biomedical Research* 28(2), 1-5.
451. Shreeve, N., Cagampang, F., Sadek, K., Tolhurst, M., Houldey, A., Hill, C., and Cheong, Y. (2013). Poor sleep in PCOS; Is melatonin the culprit. *Human Reproduction*, 28(5), 1348-1353.
452. Sam, S., and Ehrmann, D. A. (2019). Pathogenesis and consequences of disordered sleep in PCOS. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*, 13, 1-5.
453. Moran, L., March, W., Whitrow, M., Giles, L., Davies, M., and Moore, V. (2015). Sleep disturbances in a community-based sample of women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 30(2), 466-472.
454. Medina, A. B., Lechuga, D. A., Escandon, O. S., and Moctezuma, J. V. (2014). Update of sleep alterations in depression. *Sleep Science*, 7(3), 165-169.
455. Dutil, C., and Chaput, J. (2017). Inadequate sleep as a contributor to type 2 diabetes in children and adolescents. *Nutrition and Diabetes*, 7(5), e266-e266.
456. Doumit, J., and Prasad, B. (2016). Sleep apnea in type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum*, 29(1), 14-19.

457. Kahal, H., Kyrou, I., Tahrani, A. A., and Randeva, H. S. (2017). Obstructive sleep apnoea and polycystic ovary syndrome: A comprehensive review of clinical interactions and underlying pathophysiology. *Clinical Endocrinology*, 87(4), 313-319.
458. Xerfan, E., Facina, A. S., Andersen, M. L., Hachul, H., Tufik, S., and Tomimori, J. (2021). Polycystic ovary syndrome and its possible association with sleep complaints. *Archives of Women's Mental Health*, 24(6), 1055-1057.
459. Eisenberg, E., Legro, R. S., Diamond, M. P., Huang, H., O'Brien, L. M., Smith, Y. R., and Zhang, H. (2021). Sleep habits of women with infertility. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 106(11), e4414-e4426.
460. Damone, A. L., Joham, A. E., Loxton, D., Earnest, A., Teede, H. J., and Moran, L. J. (2019). Depression, anxiety and perceived stress in women with and without PCOS: A community-based study. *Psychological Medicine*, 49(9), 1510-1520.
461. Moran, L. J., Deeks, A., Gibson-Helm, M., and Teede, H. J. (2012). Psychological parameters in the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 27(7), 2082-2088.
462. Stapinska-Syniec, A., Grabowska, K., Szpotanska-Sikorska, M., and Pietrzak, B. (2018). Depression, sexual satisfaction, and other psychological issues in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 34(7), 597-600.
463. Annagür, B. B., Tazegül, A., and Akbaba, N. (2014). Body image, self-esteem and depressive symptomatology in women with polycystic ovary syndrome. *Nöro Psikiyatri Arşivi*, 51(2), 129-132.
464. Cinar, N., Kizilarlanoglu, M. C., Harmanci, A., Aksoy, D. Y., Bozdog, G., Demir, B., and Yildiz, B. O. (2011). Depression, anxiety and cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 26(12), 3339-3345.
465. Basirat, Z., Faramarzi, M., Esmaelzadeh, S., Firoozjai, S. A., Mahouti, T., and Geraili, Z. (2019). Stress, depression, sexual function, and alexithymia in infertile females with and without polycystic ovary syndrome: A case-control study. *International Journal of Fertility and Sterility*, 13(3), 203-208.
466. Assari, S., and Lankarani, M. M. (2016). Depressive symptoms are associated with more hopelessness among white than black older adults. *Frontiers in Public Health*, 4(82), 1-10.
467. 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.

468. Copp, T., Hersch, J., Muscat, D., McCaffery, K., Doust, J., Dokras, A., and Jansen, J. (2019). The benefits and harms of receiving a polycystic ovary syndrome diagnosis: a qualitative study of women's experiences. *Human Reproduction Open*, 2019(4), 1-12.
469. Moran, L., Gibson-Helm, M., Teede, H., and Deeks, A. (2010). Polycystic ovary syndrome: A biopsychosocial understanding in young women to improve knowledge and treatment options. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, 31(1), 24-31.
470. Thorpe, C., Arbeau, K. J., and Budlong, B. (2019). 'I drew the parts of my body in proportion to how much PCOS ruined them': Experiences of polycystic ovary syndrome through drawings. *Health Psychology Open*, 6(2), 1-8.
471. McCuen-Wurst, C., Culnan, E., Stewart, N. L., and Allison, K. C. (2017). Weight and eating concerns in women's reproductive health. *Current Psychiatry Reports*, 19(10), 1-10.
472. Tan, J., Wang, Q.-Y., Feng, G.-M., Li, X.-Y., and Huang, W. (2017). Increased risk of psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome in Southwest China. *Chinese Medical Journal*, 130(3), 262-266.
473. Cooney, L. G., and Dokras, A. (2017). Depression and anxiety in polycystic ovary syndrome: Etiology and treatment. *Current Psychiatry Reports*, 19(11), 1-10.
474. Vera, B., Dashti, H. S., Gómez-Abellán, P., Hernández-Martínez, A. M., Esteban, A., Scheer, F. A., and Garaulet, M. (2018). Modifiable lifestyle behaviors, but not a genetic risk score, associate with metabolic syndrome in evening chronotypes. *Scientific Reports*, 8(1), 1-11.
475. Yu, J. H., Yun, C.-H., Ahn, J. H., Suh, S., Cho, H. J., Lee, S. K., and Choi, K. M. (2015). Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(4), 1494-1502.
476. Merikanto, I., Lahti, T., Puolijoki, H., Vanhala, M., Peltonen, M., Laatikainen, T., and Partonen, T. (2013). Associations of chronotype and sleep with cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *Chronobiology International*, 30(4), 470-477.
477. Lucassen, E. A., Zhao, X., Rother, K. I., Mattingly, M. S., Courville, A. B., De Jonge, L., and Group, S. E. S. (2013). Evening chronotype is associated with changes in eating behavior, more sleep apnea, and increased stress hormones in short sleeping obese individuals. *PloS One*, 8(3), e56519.
478. Barrea, L., Verde, L., Vetrani, C., Savastano, S., Colao, A., and Muscogiuri, G. (2022). Chronotype: A tool to screen eating habits in polycystic ovary syndrome?. *Nutrients*, 14(5), 955-970.

479. Banting, L. K., Gibson-Helm, M., Polman, R., Teede, H. J., and Stepto, N. K. (2014). Physical activity and mental health in women with polycystic ovary syndrome. *BMC Women's Health*, 14(1), 1-9.
480. Shishehgar, F., Tehrani, F. R., Mirmiran, P., Hajian, S., Baghestani, A. R., and Moslehi, N. (2016). Factors influencing physical activity in women with polycystic ovary syndrome in comparison to eumenorrheic non hirsute women. *Global Journal of Health Science*, 8(10), 56382.
481. Tariq, R., Riaz, H., Afzal, K., Memon, S. I., Kainat, S., and Asif, R. (2021). Dietary and physical activity patterns among patients with polycystic ovary syndrome. *Rawal Medical Journal*, 46(1), 173-175.
482. 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.
483. 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), 1-28.
484. Thathapudi, S., Kodati, V., Erukkambattu, J., Katragadda, A., Addepally, U., and Hasan, Q. (2014). Anthropometric and biochemical characteristics of polycystic ovarian syndrome in South Indian women using AES-2006 criteria. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 12(1), e12470.
485. Macut, D., Bačević, M., Božić-Antić, I., Bjekić-Macut, J., Čivčić, M., Erceg, S., and Kastratović-Kotlica, B. (2015). Predictors of subclinical cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome: Interrelationship of dyslipidemia and arterial blood pressure. *International Journal of Endocrinology*, 2015(812610), 1-9.
486. Manco, M., Castagneto-Gissey, L., Arrighi, E., Carnicelli, A., Brufani, C., Luciano, R., and Mingrone, G. (2014). Insulin dynamics in young women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance across categories of body mass index. *PloS One*, 9(4), e92995.
487. Blagojević, I. P., Ignjatović, S., Macut, D., Kotur-Stevuljević, J., Božić-Antić, I., Vekić, J., and Ilić, D. (2018). Evaluation of a summary score for dyslipidemia, oxidative stress and inflammation(the Doi Score) in women with polycystic ovary syndrome and its relationship with obesity. *Journal of Medical Biochemistry*, 37(4), 476-485.
488. Göbl, C. S., Ott, J., Bozkurt, L., Feichtinger, M., Rehmann, V., Cserjan, A., and Tuskova, R. (2016). To assess the association between glucose metabolism and ectopic lipid content in different clinical classifications of PCOS. *PloS One*, 11(8), e0160571.

489. Gökçe, Ş., and Herkiloğlu, D. (2021). Cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome; the relationship of dyslipidemia and obesity. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 4(5), 526-531.
490. Li, X.-J., Wang, H., Lu, D.-Y., Yu, T.-T., Ullah, K., Shi, X.-Y., and Huang, H.-F. (2021). Anti-müllerian hormone accelerates pathological process of insulin resistance in polycystic ovary syndrome patients. *Hormone and Metabolic Research*, 53(08), 504-511.
491. Ng, N., Liu, K., Tam, C., Jiang, G., Cheng, F., Hou, Y., and Lim, C. (2021). The relationship between visceral adiposity and cardiometabolic risk in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Obesity Research and Clinical Practice*, 15(6), 593-599.
492. Sánchez-Ferrer, M. L., Arense-Gonzalo, J. J., Prieto-Sánchez, M. T., Gómez-Carrascosa, I., Hernández-Peñalver, A. I., Mendiola, J., and Torres-Cantero, A. M. (2021). Anthropometric characteristics of polycystic ovary syndrome and their associations with insulin resistance and lipid profile. *Applied Sciences*, 11(12), 5395.
493. Agrawal, H., Aggarwal, K., and Jain, A. (2019). Visceral adiposity index: simple tool for assessing cardiometabolic risk in women with polycystic ovary syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 23(2), 232-237.
494. Durmus, U., Duran, C., and Ecirli, S. (2017). Visceral adiposity index levels in overweight and/or obese, and non-obese patients with polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic and inflammatory parameters. *Journal of Endocrinological Investigation*, 40(5), 487-497.
495. Kałużna, M., Czlapka-Matyasik, M., Kompf, P., Moczko, J., Wachowiak-Ochmańska, K., Janicki, A., and Ziemnicka, K. (2022). Lipid ratios and obesity indices are effective predictors of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 13, 1-13.
496. Vassilatou, E., Lafoyianni, S., Vassiliadi, D. A., Ioannidis, D., Paschou, S. A., Mizamtsidi, M., and Vryonidou, A. (2018). Visceral adiposity index for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in premenopausal women with and without polycystic ovary syndrome. *Maturitas*, 116, 1-7.
497. Kałużna, M., Czlapka-Matyasik, M., Bykowska-Derda, A., Moczko, J., Ruchala, M., and Ziemnicka, K. (2021). Indirect predictors of visceral adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome: A comparison of methods. *Nutrients*, 13(8), 2494.
498. Traub, M. L. (2011). Assessing and treating insulin resistance in women with polycystic ovarian syndrome. *World Journal of Diabetes*, 2(3), 33-40.

499. Chia, C. W., Egan, J. M., and Ferrucci, L. (2018). Age-related changes in glucose metabolism, hyperglycemia, and cardiovascular risk. *Circulation Research*, 123(7), 886-904.
500. 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.
501. Kolan, E., Boinska, J., and Socha, M. W. (2021). Adipokine levels and carbohydrate metabolism in patients diagnosed de novo with polycystic ovary syndrome. *Qatar Medical Journal*, 2021(2), 34-43.
502. Wild, R. A., Rizzo, M., Clifton, S., and Carmina, E. (2011). Lipid levels in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 95(3), 1073-1079.
503. Ayhan, M. E., Durmaz, S. A., Carlioglu, A., and Demirelli, S. (2016). Dyslipidemia in young women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine Abstracts, 18th European Congress of Endocrinology*, Bioscientifica, 41, EP238
504. Hestiantoro, A., Karimah, P. D., Shadrina, A., Wiweko, B., Muharam, R., and Astuti, B. P. K. (2019). Triglycerides, independent of Ferriman Gallwey Score, is a main determinant of free testosterone index in PCOS. *F1000Research*, 8(94), 1-12.
505. Lerchbaum, E., Schwetz, V., Rabe, T., Giuliani, A., and Obermayer-Pietsch, B. (2014). Hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome: Exploration of the role of free testosterone and androstenedione in metabolic phenotype. *PloS One*, 9(10), e108263.
506. Deswal, R., Yadav, A., and Dang, A. S. (2018). Sex hormone binding globulin-an important biomarker for predicting PCOS risk: A systematic review and meta-analysis. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 64(1), 12-24.
507. Qu, X., and Donnelly, R. (2020). Sex hormone-binding globulin(SHBG) as an early biomarker and therapeutic target in polycystic ovary syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8191.
508. Fu, C., Minjie, C., Weichun, Z., Huihuang, Y., Guishan, C., Qingxia, H., and Chujia, L. (2020). Efficacy of sex hormone-binding globulin on predicting metabolic syndrome in newly diagnosed and untreated patients with polycystic ovary syndrome. *Hormones*, 19(3), 439-445.
509. Abu-Hijleh, T. M., Gammoh, E., Al-Busaidi, A. S., Malalla, Z. H., Madan, S., Mahmood, N., and Almawi, W. Y. (2016). Common variants in the sex hormone-binding globulin(SHBG) gene influence SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 68(1), 66-74.

510. Martínez-García, M. Á., Gambineri, A., Alpanes, M., Sanchón, R., Pasquali, R., and Escobar-Morreale, H. F. (2012). Common variants in the sex hormone-binding globulin gene (SHBG) and polycystic ovary syndrome (PCOS) in Mediterranean women. *Human Reproduction*, 27(12), 3569-3576.
511. Adamska, A., Łebkowska, A., Krentowska, A., Adamski, M., and Kowalska, I. (2020). The association between serum ferritin concentration and visceral adiposity estimated by whole-body DXA scan in women with polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 10(873), 1-8.
512. Jin, J., Hu, Q. Y., Xu, W. W., Zhu, W. J., Liu, B., Liu, J., and Zhou, H. F. (2019). Tanshinone IIA attenuates estradiol-induced polycystic ovarian syndrome in mice by ameliorating FSHR expression in the ovary. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 17(5), 3501-3508.
513. Amato, M. C., Verghi, M., Nucera, M., Galluzzo, A., and Giordano, C. (2011). Low estradiol-to-testosterone ratio is associated with oligo-anovulatory cycles and atherogenic lipidic pattern in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 27(8), 579-586.
514. Ibrahim, R. O., Omer, S. H., and Fattah, C. N. (2020). The correlation between hormonal disturbance in PCOS women and serum level of kisspeptin. *International Journal of Endocrinology*, 2020(6237141), 1-9.
515. Oyebanji, O., Asaolu, M., and Amonimo, E. (2018). Hormonal imbalance in polycystic ovarian syndrome (PCOS) in teaching hospitals in Ekiti State, Nigeria. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 8(13), 1456-1464.
516. Daghestani, M. H., Daghestani, M. H., Warsy, A., El-Ansary, A., Omair, M. A., Omair, M. A., and Harrath, A. H. (2021). Adverse effects of selected markers on the metabolic and endocrine profiles of obese women with and without PCOS. *Frontiers in Endocrinology*, 12(665446), 1-11.
517. Khmil, M., Khmil, S., and Marushchak, M. (2020). Hormone imbalance in women with infertility caused by polycystic ovary syndrome: Is there a connection with body mass index? *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 8(B), 731-737.
518. 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.
519. Xu, X.-L., Deng, S.-L., Lian, Z.-X., and Yu, K. (2021). Estrogen receptors in polycystic ovary syndrome. *Cells*, 10(2), 459-471.
520. Homer, M. V., Rosencrantz, M. A., Shayya, R. F., and Chang, R. J. (2017). The effect of estradiol on granulosa cell responses to FSH in women with polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 15(1), 1-6.

521. Franik, G., Maksym, M., Owczarek, A. J., Chudek, J., Madej, P., and Olszanecka-Glinianowicz, M. (2019). Estradiol/testosterone and estradiol/androstenedione indexes and nutritional status in PCOS women—A pilot study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 242(2019), 166-169.
522. Sulaiman, M. A., Al-Farsi, Y. M., Al-Khaduri, M. M., Saleh, J., and Waly, M. I. (2018). Polycystic ovarian syndrome is linked to increased oxidative stress in Omani women. *International Journal of Women's Health*, 10, 763-771.
523. Ercan, C., Coksuer, H., Aydogan, U., Alanbay, I., Keskin, U., Karasahin, K., and Baser, I. (2013). Sexual dysfunction assessment and hormonal correlations in patients with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Impotence Research*, 25(4), 127-132.
524. Chen, J., Shen, S., Tan, Y., Xia, D., Xia, Y., Cao, Y., and Yi, L. (2015). The correlation of aromatase activity and obesity in women with or without polycystic ovary syndrome. *Journal of Ovarian Research*, 8(1), 1-6.
525. Khandgawi, M. A., Morsi, A. N., and Mohamed, L. H. (2016). The relationship of E2/T ratio as an indicator of the aromatase activity with levels of estradiol, testosterone and BMI in Sudanese women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Biomedical*, 3(6), 166-168.
526. Cao, Z., Lu, Y., Cong, Y., Liu, Y., Li, Y., Wang, H., and Dong, Y. (2020). Simultaneous quantitation of four androgens and 17-hydroxyprogesterone in polycystic ovarian syndrome patients by LC-MS/MS. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(12), e23539.
527. Maas, K. H., Chuan, S. S., Cook-Andersen, H., Su, H. I., Duleba, A., and Chang, R. J. (2015). Relationship between 17-hydroxyprogesterone responses to human chorionic gonadotropin and markers of ovarian follicle morphology in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(1), 293-300.
528. Honour, J. W. (2014). 17-Hydroxyprogesterone in children, adolescents and adults. *Annals of Clinical Biochemistry*, 51(4), 424-440.
529. Robin, G., Catteau-Jonard, S., Young, J., and Dewailly, D. (2011). Lien physiopathologique entre syndrome des ovaires polymicrokystiques et hyperprolactinémie: mythe ou réalité? *Gynécologie Obstétrique and Fertilité*, 39(3), 141-145.
530. Szosland, K., Pawłowicz, P., and Lewiński, A. (2015). Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome(PCOS). *Neuroendocrinology Letters*, 36(1), 53-58.

531. Le, N. S. V., Le, M. T., Nguyen, N. D., Tran, N. Q. T., Nguyen, Q. H. V., and Cao, T. N. (2021). A cross-sectional study on potential ovarian volume and related factors in women with polycystic ovary syndrome from infertile couples. *International Journal of Women's Health*, 13, 793-801.
532. Yang, H., Di, J., Pan, J., Yu, R., Teng, Y., Cai, Z., and Deng, X. (2020). The association between prolactin and metabolic parameters in PCOS Women: A retrospective analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 11(263), 1-9.
533. Hasan, J., Ali, A., Baqir, M., and Fakhrildin, M. (2015). Role of prolactin in Iraqi obese women with polycystic ovary syndrome. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, 5(3), 135-139.
534. Koioy, E., Tziomalos, K., Dinas, K., Katsikis, I., Kalaitzakis, E., Delkos, D., and Panidis, D. (2011). The effect of weight loss and treatment with metformin on serum vaspin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine Journal*, 58(4), 237-246.
535. Su, H.-W., Chen, C.-M., Chou, S.-Y., Liang, S.-j., Hsu, C.-S., and Hsu, M.-i. (2011). Polycystic ovary syndrome or hyperprolactinaemia: A study of mild hyperprolactinaemia. *Gynecological Endocrinology*, 27(1), 55-62.
536. Delcour, C., Robin, G., Young, J., and Dewailly, D. (2019). PCOS and hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*, 13, 1-7.
537. Chaudhari, N., Dawalbhakta, M., and Nampoothiri, L. (2018). GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome(PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1), 1-13.
538. Tang, R., Ding, X., and Zhu, J. (2019). Kisspeptin and polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 10(298), 1-7.
539. Pergialiotis, V., Konstantopoulos, P., Prodromidou, A., Florou, V., Papantoniou, N., and Perrea, D. N. (2017). Management of endocrine disease: The impact of subclinical hypothyroidism on anthropometric characteristics, lipid, glucose and hormonal profile of PCOS patients: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, 176(3), 159-166.
540. Doretto, L., Mari, F. C., and Chaves, A. C. (2020). Polycystic ovary syndrome and psychotic disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 11(543), 1-6.
541. Chen, F., Liao, Y., Chen, M., Yin, H., Chen, G., Huang, Q., and Wang, P. (2021). Evaluation of the efficacy of sex hormone-binding globulin in insulin resistance assessment based on HOMA-IR in patients with PCOS. *Reproductive Sciences*, 28(9), 2504-2513.

542. Shabir, I., Ganie, M. A., Praveen, E. P., Khurana, M. L., John, J., Gupta, N., and Ammini, A. C. (2013). Morning plasma cortisol is low among obese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 29(12), 1045-1047.
543. Benjamin, J. J., Koshy, T., and KN, M. (2021). Cortisol and polycystic ovarian syndrome—a systematic search and meta-analysis of case–control studies. *Gynecological Endocrinology*, 37, 961-967.
544. Kiałka, M., Milewicz, T., Spałkowska, M., Krzyczkowska-Sendrakowska, M., Wasyl, B., Pełka, A., and Krzysiek, J. (2016). β -Endorphins plasma level is higher in lean polycystic ovary syndrome(PCOS) women. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 124(01), 55-60.
545. Tock, L., Carneiro, G., Pereira, A. Z., Tufik, S., and Zanella, M. T. (2014). Adrenocortical production is associated with higher levels of luteinizing hormone in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Endocrinology*, 2014(620605), 1-7.
546. Maidana, P., Fritzler, A., Mocarbel, Y., Lana, M. P., González, D., Rosales, M., and Mallea-Gil, S. (2019). Association between vitamin D and adrenal parameters with metabolic and inflammatory markers in polycystic ovary syndrome. *Scientific Reports*, 9(1), 1-6.
547. Terzieva, D. D., Orbetzova, M. M., Mitkov, M. D., and Mateva, N. G. (2013). Serum melatonin in women with polycystic ovary syndrome. *Folia Medica*, 55(2), 10-15.
548. Yu, Q., and Wang, J.-B. (2016). Subclinical hypothyroidism in PCOS: impact on presentation, insulin resistance, and cardiovascular risk. *BioMed Research International*, 2016(2067087), 1-7.
549. Kumar, A. N., Naidu, J. N., Satyanarayana, U., Ramalingam, K., and Anitha, M. (2016). Metabolic and endocrine characteristics of Indian women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Fertility and Sterility*, 10(1), 22-28.
550. Raoof, I. B., Daoud, A. G., and Mohsin, R. A. (2018). Significance of monocyte chemoattractant protein-1, thyroid hormones and other clinical manifestations in Iraqi patients with polycystic ovarian syndrome. *Significance*, 11(8), 479-482.
551. Yaşar, H., Topaloğlu, O., Demirpençe, M., Ceyhan, B., and Güçlü, F. (2016). Is subclinical hypothyroidism in patients with polycystic ovary syndrome associated with BMI? *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, 12(4), 431-436.
552. Sahin, M., Demircioglu, D., Oguz, A., Tuzun, D., Sarica, M. A., Inanc, E., and Gul, K. (2016). Does insulin resistance increase thyroid volume in patients with polycystic ovary syndrome? *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 61(2), 145-151.

553. Karaköse, M., Çakal, E., Topaloğlu, O., Arslan, M. S., Giniş, Z., Şahin, M., and Delibaşı, T. (2013). Is there a link between polycystic ovary syndrome and non-thyroidal illness syndrome? *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 14(4), 216-220.
554. Mohammed, S., Awooda, H. A., Rayis, D. A., Hamdan, H. Z., Adam, I., and Lutfi, M. F. (2017). Thyroid function/antibodies in sudanese women with polycystic ovarian disease. *Obstetrics and Gynecology Science*, 60(2), 187-192.
555. Nisar, S., Shah, P. A., Kuchay, M. S., Bhat, M. A., Rashid, A., Ahmed, S., and Ganie, M. A. (2012). Association of polycystic ovary syndrome and Graves' disease: Is autoimmunity the link between the two diseases. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(6), 982-986.
556. Chen, H.-H., Chen, C.-C., Hsieh, M.-C., Ho, C.-W., Hsu, S.-P., Yip, H.-T., and Kao, C.-H. (2020). Graves' disease could increase polycystic ovary syndrome and comorbidities in Taiwan. *Current Medical Research and Opinion*, 36(6), 1063-1067.
557. Lim, A. J., Indran, I. R., Kramer, M. S., and Yong, E. L. (2019). Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome and their relationship to the circadian biomarkers, melatonin and cortisol. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, 2(3), e00047.
558. Arkhypkina, T., Karachentsev, Y., and Liubimova, L. (2010). Characteristics secretion of melatonin at women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine Abstracts*, 12th European Congress of Endocrinology, Bioscientifica, 22, P471.
559. Zisapel, N., Tarrasch, R., and Laudon, M. (2005). The relationship between melatonin and cortisol rhythms: Clinical implications of melatonin therapy. *Drug Development Research*, 65(3), 119-125.
560. Mohd Azmi, N. A. S., Juliana, N., Azmani, S., Mohd Effendy, N., Abu, I. F., Mohd Fahmi Teng, N. I., and Das, S. (2021). Cortisol on circadian rhythm and its effect on cardiovascular system. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(2), 676-680.
561. Zangeneh, F. Z., Naghizadeh, M. M., Abdollahi, A., and Bagheri, M. (2014). Synchrony between ovarian function and sleep in polycystic ovary syndrome patients. *Open Journal of Obstetrics Gynecology*, 4(12), 725-731.
562. Andreeva, E. N., Grigoryan, O. R., Absatarova, Y. S., Sheremetyeva, E. V., and Mikheev, R. K. (2022). Melatonin status in obese patients with ovarian dysfunction at reproductive age. *Probl Endokrinol (Mosk)*, 68(1), 94-100.
563. Sato, M., Kanikowska, D., Iwase, S., Shimizu, Y., Nishimura, N., Inukai, Y., and Sugeno, J. (2013). Seasonal differences in melatonin concentrations and heart rates during sleep in obese subjects in Japan. *International Journal of Biometeorology*, 57(5), 743-748.

564. Dadachanji, R., Patil, A., Joshi, B., and Mukherjee, S. (2021). Elucidating the impact of obesity on hormonal and metabolic perturbations in polycystic ovary syndrome phenotypes in Indian women. *PloS One*, 16(2), e0246862.
565. Vainik, U., García-García, I., and Dagher, A. (2019). Uncontrolled eating: a unifying heritable trait linked with obesity, overeating, personality and the brain. *European Journal of Neuroscience*, 50(3), 2430-2445.
566. Jeanes, Y., Barr, S., Sharp, K., and Reeves, S. (2010). Eating behaviours and BMI in women with polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(1), 57.
567. Blasco, B. V., García-Jiménez, J., Bodoano, I., and Gutiérrez-Rojas, L. (2020). Obesity and depression: its prevalence and influence as a prognostic factor: A systematic review. *Psychiatry Investigation*, 17(8), 715-724.
568. Walecka-Kapica, E., Chojnacki, J., Stępień, A., Wachowska-Kelly, P., Klupińska, G., and Chojnacki, C. (2015). Melatonin and female hormone secretion in postmenopausal overweight women. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(1), 1030-1042.
569. Delpino, F. M., and Figueiredo, L. M. (2021). Melatonin supplementation and anthropometric indicators of obesity: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*, 91-92(111399), 1-13.
570. Mucellini, A. B., da Fonseca, N. K. d. O., Manfro, G. G., and Silveira, P. P. (2017). Hippocampal insulin resistance and altered food decision-making as players on obesity risk. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 77, 165-176.
571. Yang, Y., Zhao, L.-H., Li, D.-D., Xu, F., Wang, X.-H., Lu, C.-F., and Ning, L.-Y. (2021). Association of sleep quality with glycemic variability assessed by flash glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 13(1), 1-10.
572. Osonoi, Y., Mita, T., Osonoi, T., Saito, M., Tamasawa, A., Nakayama, S., and Gosho, M. (2014). Morningness–eveningness questionnaire score and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Chronobiology International*, 31(9), 1017-1023.
573. Nimitphong, H., Mahattanapreut, A., Chailurkit, L.-o., Saetung, S., Siwasaranond, N., Sumritsopak, R., and Layden, B. T. (2018). More evening preference is positively associated with systemic inflammation in prediabetes and type 2 diabetes patients. *Scientific Reports*, 8(1), 1-8.
574. Iwasaki, M., Hirose, T., Mita, T., Sato, F., Ito, C., Yamamoto, R., and Kanazawa, A. (2013). Morningness–eveningness questionnaire score correlates with glycated hemoglobin in middle-aged male workers with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, 4(4), 376-381.

575. Kruisbrink, M., Robertson, W., Ji, C., Miller, M. A., Geleijnse, J. M., and Cappuccio, F. P. (2017). Association of sleep duration and quality with blood lipids: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *British Medical Journal Open*, 7(12), e018585.
576. Petrov, M. E. R., Kim, Y., Lauderdale, D., Lewis, C. E., Reis, J. P., Carnethon, M. R., and Glasser, S. J. (2013). Longitudinal associations between objective sleep and lipids: The CARDIA study. *Sleep*, 36(11), 1587-1595.
577. Bos, M. M., Noordam, R., van den Berg, R., de Mutsert, R., Rosendaal, F. R., Blauw, G. J., and van Heemst, D. (2019). Associations of sleep duration and quality with serum and hepatic lipids: The Netherlands Epidemiology of Obesity Study. *Journal of Sleep Research*, 28(4), 12776.
578. Mohammadi-Sartang, M., Ghorbani, M., and Mazloom, Z. (2018). Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*, 37(6), 1943-1954.
579. Teixeira, P. d. F. d. S., Dos Santos, P. B., and Pazos-Moura, C. C. (2020). The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 11, 1-33.
580. Shirazi, F. K. H., Khodamoradi, Z., and Jeddi, M. (2021). Insulin resistance and high molecular weight adiponectin in obese and non-obese patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *BMC Endocrine Disorders*, 21(1), 1-7.
581. Huang, R., Zheng, J., Li, S., Tao, T., Ma, J., and Liu, W. (2015). Characteristics and contributions of hyperandrogenism to insulin resistance and other metabolic profiles in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 94(5), 494-500.
582. Bizoń, A., Franik, G., Niepsuj, J., Czwojdzńska, M., Leśniewski, M., Nowak, A., and Piwowski, A. (2021). The associations between sex hormones and lipid profiles in serum of women with different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, 10(17), 3941-3954.
583. Hu, J., Zhang, Z., Shen, W.-J., and Azhar, S. (2010). Cellular cholesterol delivery, intracellular processing and utilization for biosynthesis of steroid hormones. *Nutrition and Metabolism*, 7(1), 1-25.
584. Cai, J., Zhang, Y., Wang, Y., Li, S., Wang, L., Zheng, J., and Hu, Y. (2019). High thyroid stimulating hormone level is associated with hyperandrogenism in euthyroid polycystic ovary syndrome(PCOS) women, independent of age, BMI, and thyroid autoimmunity: A cross-sectional analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 222-230.

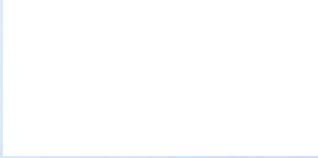
585. Steegers-Theunissen, R. P., Wiegel, R. E., Jansen, P. W., Laven, J. S., and Sinclair, K. D. (2020). Polycystic ovary syndrome: A brain disorder characterized by eating problems originating during puberty and adolescence. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8211.
586. Stanikova, D., Zsido, R. G., Luck, T., Pabst, A., Enzenbach, C., Bae, Y. J., and Wirkner, K. (2019). Testosterone imbalance may link depression and increased body weight in premenopausal women. *Translational Psychiatry*, 9(1), 1-12.
587. 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, 11-27.
588. Yu, K., Wang, R. X., Li, M. H., Sun, T. C., Zhou, Y. W., Li, Y. Y., and Deng, S. L. (2019). Melatonin reduces androgen production and upregulates heme oxygenase-1 expression in granulosa cells from PCOS patients with hypoestrogenia and hyperandrogenia. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019(8218650), 1-13.
689. Rahman, S. A., Grant, L. K., Gooley, J. J., Rajaratnam, S. M., Czeisler, C. A., and Lockley, S. W. (2019). Endogenous circadian regulation of female reproductive hormones. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(12), 6049-6059.
590. Saleh-Ghadimi, S., Dehghan, P., Farhangi, M. A., Asghari-Jafarabadi, M., and Jafari-Vayghan, H. (2019). Could emotional eating act as a mediator between sleep quality and food intake in female students? *BioPsychoSocial Medicine*, 13(1), 1-9.
591. Matenchuk, B. A., Mandhane, P. J., and Kozyrskyj, A. L. (2020). Sleep, circadian rhythm, and gut microbiota. *Sleep Medicine Reviews*, 53(101340), 1-23.
592. Vitale, J. A., Roveda, E., Montaruli, A., Galasso, L., Weydahl, A., Caumo, A., and Carandente, F. (2015). Chronotype influences activity circadian rhythm and sleep: differences in sleep quality between weekdays and weekend. *Chronobiology International*, 32(3), 405-415.
593. Ferracioli-Oda, E., Qawasmi, A., and Bloch, M. H. (2013). Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PloS One*, 8(5), e63773.
594. Sundberg, I., Rasmusson, A. J., Ramklint, M., Just, D., Ekselius, L., and Cunningham, J. L. (2020). Daytime melatonin levels in saliva are associated with inflammatory markers and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 112, 104514.
595. Sørensen, L. B., Sørensen, M., Halkier, K. H., Stigsby, B., and Astrup, A. (2012). Effects of increased dietary protein-to-carbohydrate ratios in women with polycystic ovary syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(1), 39-48.

596. Zhang, X., Zheng, Y., Guo, Y., and Lai, Z. (2019). The effect of low carbohydrate diet on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Endocrinology*, 2019(4386401), 1-14.
597. Mehrabani, H. H., Salehpour, S., Amiri, Z., Farahani, S. J., Meyer, B. J., and Tahbaz, F. (2012). Beneficial effects of a high-protein, low-glycemic-load hypocaloric diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled intervention study. *Journal of the American College of Nutrition*, 31(2), 117-125.
598. Moran, L. J., Noakes, M., Clifton, P. M., Tomlinson, L., and Norman, R. J. (2003). Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(2), 812-819.
599. Nadjarzadeh, A., Ghadiri-Anari, A., Ramezani-Jolfaie, N., Mohammadi, M., Salehi-Abargouei, A., Namayande, S. M., 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.
600. Peuhkuri, K., Sihvola, N., and Korpela, R. (2012). Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food and Nutrition Research*, 56(1), 17252.
601. Markwald, R. R., Melanson, E. L., Smith, M. R., Higgins, J., Perreault, L., Eckel, R. H., and Wright, K. P. (2013). Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(14), 5695-5700.
602. St-Onge, M.-P., Mikic, A., and Pietrolungo, C. E. (2016). Effects of diet on sleep quality. *Advances in Nutrition*, 7(5), 938-949.
603. Suzuki, F., Morita, E., Miyagi, S., Tsujiguchi, H., Hara, A., Nguyen, T. T. T., and Kannon, T. (2021). Protein intake in inhabitants with regular exercise is associated with sleep quality: Results of the Shika study. *PloS One*, 16(2), 0247926.
604. Sutanto, C. N., Wang, M. X., Tan, D., and Kim, J. E. (2020). Association of sleep quality and macronutrient distribution: A systematic review and meta-regression. *Nutrients*, 12(1), 126.
605. Catalá, A. (2010). The function of very long chain polyunsaturated fatty acids in the pineal gland. *Biochimica et Biophysica Acta(BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1801(2), 95-99.

606. Lepretti, M., Martucciello, S., Burgos Aceves, M. A., Putti, R., and Lionetti, L. (2018). Omega-3 fatty acids and insulin resistance: Focus on the regulation of mitochondria and endoplasmic reticulum stress. *Nutrients*, 10(3), 350.
607. Brown, T. J., Brainard, J., Song, F., Wang, X., Abdelhamid, A., and Hooper, L. (2019). Omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fat for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Medical Journal*, 366(8211), 14697-11412.

EKLER

EK-1. Muğla İl Sağlık Müdürlüğü Fethiye Devlet Hastanesi Başhekimlik İzni

	T.C. MUĞLA VALİLİĞİ İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ Muğla Fethiye Devlet Hastanesi	M F 01
		
MUĞLA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜNE		
Hastanemizde görev yapan Kadın Doğum Uzmanı Esra İNCE'nin Gazi Üniversitesi Beslenme Ve Diyetetik Anabilim Dalına ait, danışmanlığını Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ'ın yaptığı Polistik Over Sendromlu Kadınlarda Sirkadiyen Melatonin Ritmi İle Uyku, Beslenme Ve Yeme Davranışları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi adlı doktora tez çalışmaları için vermiş olduğu dilekçe yazımız ekinde sunulmuştur.		
Araştırma çalışması hastanemizce uygun görülmüş olup; Gereğini arz ederim.		
e-imzalıdır. Uzm. Dr. Yavuz OKULU Başhekim		
Ek: Araştırma Talebi Dilekçesi		
		

EK-2. Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı	"Polikistik over sendromlu kadınlarda sirkadiyen melatonin ritmi ile uyku, beslenme ve yeme davranışları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi"		
Varsa Araştırmanın Protokol Kodu			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI		
	AÇIK ADRESİ:		
	TELEFON		
	FAKS		
	E-POSTA		

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Beslenme ve Diyetetik Bölümü			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		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 ☐	

EK-2. (devamı) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı		"Polikistik over sendromlu kadınlarda sirkadiyen melatonin ritmi ile uyku, beslenme ve yeme davranışları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi"			
Varsa Araştırmanın Protokol Kodu					
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLU	15.12.2020	2	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	15.12.2020	1	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	ILAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 15/V	24/12/2020			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, 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. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları 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. Semra GÜMÜŞ DEMİRBILEK			

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	
Prof.Dr. Semra GÜMÜŞ DEMİRBILEK	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç.Dr. Müesser ÖZCAN	Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Ümmühanı ÖZEL TÜRKÇÜ	Tıbbi Biyokimya A.D.	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç.Dr.Emine Neşe YENİÇERİ	Aile Hekimliği A.D.	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç.Dr.Burcu HARMANDAR KASAP	Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Nesrin FILİZ BAŞARAN	Tıbbi Farmakoloji A.D.	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç.Dr.Murat URKAN	Genel Cerrahi	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Dr. Öğr.Üyesi Oktay KURU	Fizyoloji	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Dr. Öğr.Üyesi Bahadır DEDE	Halk Sağlığı	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Dr. Öğr.Üyesi Sibel TIRYAKI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Uzm.Dr.Elif Aylin YÜCE YÖRÜK	Halk Sağlığı	Muğla İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Cüneyt Erkmen ÖZBAYIR	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Ömer MÜFTÜLER	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Birsan ERTEM	Teknisyen	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐

EK-3. Muğla İl Sağlık İzni



T.C.
MUĞLA VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü

Sayın: Büşra Başar GÖKCEN
(MSKÜ Fethiye Sağlık Bilimleri Fakültesi)

İlgi : 21.01.2021 tarihli dilekçeniz.

İlgi dilekçeniz Muğla İl Sağlık Müdürlüğü Araştırma Talepleri Değerlendirme Komisyonu tarafından incelenmiş olup; "Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Sirkadiyen Melatonin Ritmi ile Uyku, Beslenme ve Yeme Davranışları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi" isimli Doktora Tez çalışmanız, araştırmanın sağlayacağı yarar açısından yeniden değerlendirilerek uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Dr. İskender GENÇER
İl Sağlık Müdürü

EK-4. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın Adı:	Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Sirkadiyen Melatonin Ritmi ile Uyku, Beslenme ve Yeme Davranışları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
Sorumlu Araştırmacı:	Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ
Yardımcı Araştırmacılar:	Araş. Gör. Büşra BAŞAR GÖKCEN Uzm. Dr. Esra İNCE Uzm. Dr. Osman İNCE

Değerli Kadınlar,

“Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Sirkadiyen Melatonin Ritmi ile Uyku, Beslenme ve Yeme Davranışları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” isimli klinik araştırmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bilimsel amaçlı yapılan bu araştırmaya katılım, gönüllülük esasına dayalıdır. Bu araştırmaya davet edilmenizin nedeni, sizlerin *Polikistik Over Sendromu tanısı alan veya olmayan üreme çağındaki (18-45 yaş) kadınlardan biri* olmanızdır. Araştırmaya katılma konusunda karar vermeden önce, sizi bu klinik araştırma hakkında bilgilendirmek istiyoruz. Bu form, söz konusu araştırma hakkında ayrıntılı bilgi sunmak amacıyla size özel hazırlanmıştır. Lütfen, bu formu dikkatlice okuyunuz. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve sonrasında kararınızı özgürce vermeniz gerekmektedir. Kararınızı verebilmeniz ve düşünmeniz için sizlere zaman tanınacaktır. Araştırmaya katılmayı reddedebilirsiniz veya kabul ettikten sonra istediğiniz zaman araştırmadan çekilebilirsiniz. Böyle durumlarda; sizlere karşı herhangi bir ceza veya yaptırımın uygulanması veya sizlerin bir hak kaybınızın olması söz konusu değildir. Kararınız ne olursa olsun, hekimler sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız.

Araştırma ile ilgili bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilmediğini fark ettiğiniz noktalar olursa araştırmacılar ile mutlaka iletişime geçiniz.

Araştırmanın amacı nedir?

Bu araştırmanın amacı, Polikistik Over Sendromu tanısının beraberinde getirdiği durumlar ile günlük sirkadiyen ritmi arasında ilişki kurmaktır. Bu ilişkinin kurulması için, bu sendroma sahip olan ve olmayan kadınlardan elde edilen veriler karşılaştırılacaktır.

Araştırmaya benden başka kaç kişi katılacaktır?

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam gönüllü katılımcı sayısı, 48’dir.

Araştırmaya katılım süresi ne kadardır?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre, yaklaşık olarak 30-45 dakikadır.

Araştırmaya katılım koşulları nedir?

Bu araştırmaya dahil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır;

1. 18-45 yaş aralığında kadın olmanız,
2. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmanız,
3. Alışagelmış uyku sürenizin 6,5 saatten fazla ve 8,5 saatten daha az olması,
4. Mevcut herhangi bir uyku veya psikiyatrik bir bozukluğa sahip olmamanız,
5. Mevcut herhangi bir metabolik hastalığa (diyabet, kalp ve damar hastalıkları vb.) sahip olmamanız,
6. Mevcut herhangi bir ilaç ve besin desteği kullanımınızın olmaması,
7. Gebelik veya emziliklik döneminde olmamanız,
8. Alkol veya sigara alışkanlığına sahip olmamanız,
9. Son zamanlarda vücut ağırlığınızda önemli düzeyde değişikliğin olmaması,

EK-4. (devam) Çalışmaya Katılan Tüm Bireyler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Araştırmanın yöntemi nedir?

Bu araştırma, anket yöntemi ile gerçekleştirilecektir. Size uygulanacak anket formunun ilk kısımlarında size genel sorular yönlendirilecektir. Bu sorular; sizin sağlık bilgileriniz, beslenme alışkanlıklarınız, menstrüal döngüleriniz ve uyku düzenleriniz hakkında bilgi sahibi olmak amacıyla hazırlanmıştır. Ayrıca anket formu üzerinden beslenme durumunuz hakkında bilgi sahibi olmak amacıyla besin tüketim kayıtlarınız alınacaktır. Besin tüketim kayıtlarınız birbirini takip eden üç gün için hatırlatma yöntemi ile alınacaktır. Bunun dışında sizlerin yeme davranışlarınızı, uyku durumunuzu, duygu durumunuzu ve fiziksel aktivite düzeyinizi değerlendirmek için çeşitli ölçekler bu ankete eklenmiştir. Anket formunun uygulanması sonrasında araştırmacı tarafından sizlerin antropometrik ölçümlerinizi (vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel ve kal çevresi) alınacak ve vücut bileşim analizleriniz (vücut yağ ve kas kütlesi) yapılacaktır. Bunun ardından araştırma kapsamında bakılmak istenilen tahliller için kan örnekleriniz alınacaktır. Son olarak, sirkadiyen/günlük ritimlerinizi değerlendirmek için **melatonin** adı verilen önemli bir hormonun analizi yapılacaktır ve bunun için tükürük toplamamız istenecektir. Tükürükleriniz toplama süreci, araştırmacı tarafından ayrıntılı şekilde size anlatılacak ve sizlere bu konu ile ilgili kılavuz yazılı olarak verilecektir.

Bu araştırmaya katılmalı mıyım?

Bu araştırmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin araştırmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer araştırmaya katılmak istemezseniz veya araştırmadan ayrılmak isterseniz, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanmaya devam edecektir. Aynı şekilde doktorunuz araştırmaya devam etmeniz sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi araştırma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi planına devam edilecektir.

Araştırmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Araştırmacı tarafından sizden alınan bilgiler ile ilgili anket formu doldurulacaktır. Sizlerin bazı vücut ölçümlerinizi alınacak, vücut bileşim analiziniz yapılacaktır. Fethiye Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yapılan rutin tetkikler ve ek olarak araştırmamız için planladığımız bazı tetkikler için sizden kan alınacaktır. Ayrıca günlük ritminiz ile ilgili bilgi edinmek için sizden tükürük toplamamız istenecektir.

Bilimsel amaçla planlanan bu klinik araştırmada; sizlerden aldığımız biyolojik materyaller (kan ve tükürük) analiz edilecektir. Sizlerden alınan kan numuneleri ile metabolik ve hormonal profiliniz hakkında bilgi sahibi olmayı ve sizlerden alınan tükürük numuneleri ile sirkadiyen/günlük ritminiz hakkında bilgi sahibi olmayı amaçlamaktayız. Yani, bu biyolojik materyaller ve bunlara ait veriler; yürütülen araştırmanın amacı doğrultusunda kullanılacaktır. Analizlerin bir kısmı, Fethiye Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında ve bir kısmı da özel bir laboratuvarda yapılacaktır.

Araştırmaya katılırsam araştırma hakkında sorumluluklarım nedir?

Size yönlendirilen tüm sorulara doğru ve eksiksiz şekilde yanıt vermelisiniz.

Araştırma planına ve araştırmacının önerilerine uymalısınız.

Tükürük toplama süreci ile ilgili talimatlara mutlaka uymalısınız.

Tükürük toplama sürecinde talimatlar dışına çıktıysanız mutlaka ilgili araştırmacıyı bilgilendirmelisiniz.

Araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir tıbbi durumu mutlaka araştırmacılara bildirmelisiniz.

Araştırmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Araştırma kapsamında bir tedavi planı olmadığından buna bağlı herhangi bir risk de söz konusu değildir. Araştırma kapsamında kan alma işlemi gerçekleşecektir. Kan alma işlemi ile bazı riskler öngörülebilir. Bunlar; iğnenin giriş yerinde acı, ağrı, nadiren morarma ve enfeksiyondur. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır.

Araştırmada yer almanın yararları nelerdir?

Ülkemizde doğurganlık çağındaki kadınlarda yaygın görülen ve kısırlık nedeni olan Polikistik Over Sendromuna çoğu zaman vücut ağırlık kaybını engelleyen bazı metabolik durumlar eşlik etmektedir. Bu nedenle bu sendroma sahip kadınlar, sıklıkla fazla kilolu olmaktan yakınmaktadır. Bu sendroma eşlik eden bu metabolik durumlar ile sirkadiyen/günlük ritim arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan bu araştırmada yer almanız bilime önemli katkılarda bulunacaktır.

EK-4. (devam) Çalışmaya Katılan Tüm Bireyler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Araştırmamız yalnızca bilimsel amaçlı olup; sizin doğrudan yarar görmeniz ya da tedavinizin seyrini değiştirmesi beklenmemektedir. Ancak, araştırmadan elde edilen sonuçlar, sizinle aynı tanıyı almış diğer hastaların tedavisinin planlanmasına katkı sağlayabileceği için oldukça önemlidir.

Araştırmaya katılmanın bir maliyeti var mıdır?

Araştırmaya katılmakla parasal bir yük altına girmeyeceksiniz. Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Araştırma kapsamında yapılacak rutin tetkiklere ilave yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir. Bu araştırmaya katılmanızla araştırma ile ilgili ortaya çıkabilecek tüm masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında, araştırma kapsamında planladığımız son görüşme için yol giderlerinizin gönüllü başına 10 TL olacak şekilde tarafımızdan ödenmesi planlanmaktadır. Ulaşım giderleri haricinde sizlere herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

Araştırmada kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Araştırma süresince sizden elde edilen tüm tıbbi bilgiler, sizlere özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmacı size ait tüm bilgileri araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanılacaktır. Araştırmanın sonuçları, sadece bilimsel amaçla yayınlanabilecektir. Bu durumda bile sizlerin kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Ancak, gerektiğinde sadece etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir.

Araştırma sonucunda, size ait sonuçlar ile ilgili bilgi istemeye hakkınız söz konusudur. Araştırma konusuyla ilgili ve sizlerin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde, sizlere bu konuda bilgilendirme araştırmacılar tarafından mutlaka yapılacaktır.

Araştırma kapsamında sizlerden alınan kan ve tükürük örnekleri nasıl kullanılacak?

Araştırma kapsamında sizlerden kan ve tükürük örnekleri alınacak ve bu örnekler, sadece yürütülen araştırmamızın amacı doğrultusunda kullanılacaktır. Bu örneklerden bazılarının dış merkeze transfer edilmesi ve analiz edilmesi süreci için dış merkezdeki kurum ve araştırmacı arasında “Biyolojik Materyal Transfer Anlaşması” yapılmış olup; bu süreçte bu anlaşmanın gereklerine uyulacaktır. Bu anlaşmaya göre, alınan örnekler bireyin kimlik ve tanımlayıcı bilgileri olmadan dış merkeze gönderilecek ve göndericinin izni olmadan bu materyaller üçüncü kişi ve kurumlara verilmeyecektir. Elde edilen örnekler, analizlerinin veya araştırmanın tamamlanması ya da sizlerin araştırmadan çekilmeniz gibi durumlarda imha edilecektir.

Araştırma dışı bırakılma durumları nedir?

Araştırma kapsamında istenilen gerekleri uygun şekilde yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, araştırmaya uyum sağlayamamanız, gebe olduğunuzu öğrenmeniz ve/veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız gibi nedenler ile doktorunuz izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum, size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Araştırma ile ilgili daha fazla bilgi temin edebilmek için, günün 24 saatinde erişebileceğiniz ilgili araştırmacının iletişim bilgileri aşağıda verilmektedir. Lütfen, çekinmeden iletişime geçiniz.

Unvanı, Adı, Soyadı: Araş. Gör. Büşra BAŞAR GÖKCEN

Telefon:

E-posta:

Adres:

EK-4. (devam) Çalışmaya Katılan Tüm Bireyler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Araştırma Görevlisi Büşra BAŞAR GÖKCEN tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Daha sonrasında böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebileceğim hakkında bilgilendirildim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim daha uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da yol gideri dışında hiçbir ödeme yapılmayacağı hakkında bilgilendirildim.

Araştırma kapsamında elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağı hakkında bilgilendirildim. Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Arş. Gör. Büşra BAŞAR GÖKCEN’i, numara ile veya Muğla Üniversitesi Fethiye Sağlık Bilimleri Fakültesi’nden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllü Katılımcı:

Adı, Soyadı:

Adres:

Tel:

Tarih:

İmza:

Görüşme Tanığı:

Adı, Soyadı:

Adres:

Tel:

Tarih:

İmza:

İlgili Araştırmacı:

Adı, Soyadı:

Adres:

Tel:

Tarih:

İmza:

EK-5. Araştırmaya Özgü Anket Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI

Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Sirkadiyen Ritmin Değerlendirilmesine İlişkin Çalışma

“Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Sirkadiyen Melatonin Ritmi ile Uyku, Beslenme ve Yeme Davranışları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” isimli klinik araştırma, doktora tez çalışması amacıyla planlanmıştır. Bu araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonrasında anket formunu birlikte doldurmaya başlamış olsak bile istemediğiniz takdirde çalışmaya katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Formu eksiksiz bir şekilde doldurup araştırmacıya vermiş olmanız ise çalışmaya katılma konusunda gönüllü olduğunuz anlamına gelmektedir.

Araştırma süresince bu anket formu aracılığıyla sizden elde edilen tüm tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü bilgi gizli tutulacak ve araştırmacı size ait tüm bilgileri araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanılacaktır. Araştırma sonuçları sadece bilimsel amaçla kullanılacak ve sizlerin kimlik bilgileriniz gizli tutularak yayınlanabilecektir. Bu nedenle, sorulara doğru ve eksiksiz yanıt vermeniz büyük önem taşımaktadır.

Bu form, öncelikle sizlerin genel bilgileriniz, sağlık bilgileriniz, beslenme alışkanlıklarınız, menstrüal döngüleriniz ve uyku düzenleriniz hakkında araştırmacıların bilgi sahibi olması için sorular (34 soru) içermektedir. Bu sorular, formun A-E bölümleri arasında yer almaktadır. Bu bölümleri kısa süre içerisinde tamamlayabilirsiniz. Bu bölümler tamamlandıktan sonra sizlerin bazı vücut ölçümleriniz ve vücut bileşim analizleriniz uzman araştırmacı tarafından alınacaktır. Ölçümler ve analizler sonucunda elde edilen veriler, anket formunun F bölümüne kaydedilecektir. Bu form ayrıca yeme davranışlarınızı değerlendirmek için 2 ölçek (G-H bölümü); uyku durumunuzu değerlendirmek için 1 ölçek (I bölümü); duygu durumunuzu değerlendirmek için 1 ölçek (İ bölümü); fiziksel aktivite düzeyinizi değerlendirmek için 1 ölçek (K bölümü) ve günlük ritim tipinizi değerlendirmek için 1 ölçek (L bölümü) içermektedir. Bu bölümler, en uygun ifadeyi seçmenizi istediğimiz bir bölüm olduğundan kısa sürece tamamlanabilmektedir.

Bu form, aynı zamanda beslenme durumunuzu değerlendirmek amacıyla besin tüketim kayıt formları (M bölümü) içermektedir. Bu kaydın nasıl tutulacağı hakkında araştırmacı tarafından bilgilendirileceksiniz. Bununla birlikte, bu kısmı uzman araştırmacı ile birlikte dolduracaksınız.

Anket formunun son sayfasını oluşturan N bölümü ise, araştırmacı tarafından doldurulacaktır. Sizlerden aldığımız kan ve tükürük örneklerinin analizi sonucu elde edilen veriler, araştırmacı tarafından buraya kaydedilecektir.

Tükürük toplama süreci araştırmacı tarafından ayrıntılı şekilde anlatılacak ve bu süreç ile ilgili ayrıntılı bilgilerin yer aldığı kılavuz sizlere verilecektir.

Anketi tamamlamak sizlerin yaklaşık olarak 30 dakikanızı alacaktır.

Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda lütfen aşağıda iletişim bilgileri yer alan sorumlu araştırmacı Araştırma Görevlisi Büşra BAŞAR GÖKCEN ile çekinmeden iletişime geçebilirsiniz.

Çalışmamız için zaman ayırarak bilim dünyasına verdiğiniz katkı için teşekkürler...

İlgili Araştırmacı

Unvanı, Adı ve Soyadı: Araştırma Görevlisi Büşra BAŞAR GÖKCEN

Telefon Numarası:

Mail Adresi:

EK-5. (devam) Araştırmaya Özgü Anket Formu

Gönüllü Kodu:

Telefon No*:

Tarih:

Telefon numarası, sizinle iletişime geçebileceğimiz herhangi bir numara olabilir. Sizlerden elde edeceğimiz bazı veriler, süreç gerektirmektedir. Bunlardan biri, besin tüketim kaydınızın 3 günlük şekilde alınmasıdır.

Bu süreçte sizler ile iletişime geçmemiz için bir telefon numarasına ihtiyaç duymaktayız. Telefon numaralarınız ile ilgili bilgi, çalışma sonucunda silinecek ve yok edilecektir.

A. GENEL BİLGİLER

1) Yaş:		
2) Çalışma Durumu:	Çalışıyor	Çalışmıyor
3) Eğitim Durumu:	Okur-yazar	İlkokul mezunu
	Ortaokul mezunu	Lise mezunu
	Lisans mezunu	Lisansüstü mezunu
4) Medeni Durum:	Bekâr	Evli

B. SAĞLIK BİLGİLERİ

5) Doktor tarafından tanısı konulmuş bir kronik hastalığınız var mı?	Evet	Hayır	Bilmiyorum
6) Cevabınız “evet” ise hastalığınızı/hastalıklarınızı belirtiniz?			
7) Ailenizde Polikistik over sendromu tanısı olan var mı?	Evet	Hayır	Bilmiyorum
8) Cevabınız “evet” ise yakınlık derecesini belirtiniz?			
9) Ailenizde diyabet tanısı olan var mı?	Evet	Hayır	Bilmiyorum
10) Cevabınız “evet” ise yakınlık derecesini belirtiniz?			
11) Son 1 yılda düzensiz kullandığınız bir besin desteği var mı?*	Evet	Hayır	
12) Cevabınız “evet” ise hangi besin desteğini kullandığınızı belirtiniz?			
13) Son 1 yılda düzensiz kullandığınız bir kadın doğumu ilacı var mı?*	Evet	Hayır	
14) Cevabınız “evet” ise hangi besin desteğini kullandığınızı belirtiniz?			
15) Son 1 yılda düzensiz kullandığınız bir depresyon ilacı var mı?*	Evet	Hayır	
16) Cevabınız “evet” ise hangi ilacı kullandığınızı belirtiniz?			
17) Son 1 yılda düzensiz kullandığınız bir uyku ilacı var mı?*	Evet	Hayır	
18) Cevabınız “evet” ise hangi ilacı kullandığınızı belirtiniz?			
19) Geçmişte sigara içiyor muydunuz?	Evet	Hayır	
20) Geçmişte alkollü içecek tüketiyor muydunuz?	Evet	Hayır	

*Bu sorularda son 1 yılda ancak son 3 ayı kapsamayan zaman aralığı sorgulanmaktadır. Son 3 ayda kullanım durumunda katılımcı araştırmadan dışlanacaktır.

EK-5. (devam) Araştırmaya Özgü Anket Formu

C. BESLENME ALIŞKANLIKLARI

21) Günde kaç öğün yemek yersiniz?	_____ ana öğün (sabah, öğle, akşam)		
	_____ ara öğün (kuşluk, ikindi, gece)		
22) Ana öğünleri atlar mısınız?	Evet	Hayır	
23) Cevabınız “evet” ise genelde hangi ana öğünleri atlarsınız?	Sabah	Öğle	Akşam
24) Ara öğünleri atlar mısınız?	Evet	Hayır	
25) Cevabınız “evet” ise genelde hangi ara öğünleri atlarsınız?	Kuşluk	İkindi	Gece
26) Uyuduktan sonra uyanıp bir şeyler atıştırma alışkanlığınız var mı?	Evet	Hayır	

D. MENSTRÜAL DÖNGÜ BİLGİLERİ

27) Menarş yaşıınız:	
28) Geçen yıl içerisindeki menstrüal siklus sayınız:	
29) Menstrüal siklusü aralığınız (gün):	

E. UYKU ALIŞKANLIKLARI

30) Alışagelmış uyku süreniz (saat, dakika):			
31) Akşam uyuduğunuz saat:			
32) Sabah uyandığınız saat:			
33) Uyuduğunuz süreçte uykunuz bölünüyor mu?	Evet	Hayır	Bazen
34) Uyku ortamınız karanlık mıdır?	Evet	Hayır	Bazen

F. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

35) Vücut ağırlığı (kg):	
36) Boy uzunluğu (cm):	
37) Bel çevresi (cm):	
38) Kalça çevresi (cm):	
39) Bel/kalça oranı:	
40) Bel/boy oranı:	
41) Vücut yağ miktarı (%):	
42) Vücut su miktarı (%):	
43) Abdominal yağlanma katsayısı:	
44) Yağsız doku kütlesi (kg):	
45) Kemik kütlesi (kg):	
46) BMH (kkal/gün):	

EK-5. (devam) Araştırmaya Özgü Anket Formu

G. AŞIRI BESİN İSTEĞİ ÖLÇEĞİ

Değerli Katılımcılar,

Araştırmamız kapsamında beslenme davranışlarınız hakkında bilgi sahibi olmak amacıyla kısa bir değerlendirme yapmayı planlamaktayız. Lütfen bu değerlendirme için aşağıdaki soruları dikkatli bir şekilde okuyunuz ve size en yakın olan cevabı işaretlemeye özen gösteriniz.

Bu soruları yanıtlarken hala adet döneminizde olsanız bile, soruları adet döneminiz dışındaki dönemleri göz önüne alarak ve genel beslenme davranışlarınız üzerinden cevaplandırmanız oldukça önemlidir.

Bilime katkınız için teşekkürler.

	Her zaman	Çoğunlukla	Sık sık	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
1. Çok sık yemek yiyen birinin yanında olmak beni acıtır.						
2. Bir besine aşırı istek duyduğumda, bir kez yemeye başlayınca durduramayacağımı biliyorum.						
3. Eğer aşırı istediğim bir şeyi yersem, sıklıkla kontrolümü kaybederim ve çok yerim.						
4. Aşırı besin isteğine teslim olduğum zaman bundan nefret ederim.						
5. Aşırı besin isteği bende sürekli istediğim besini elde etmenin yollarını düşündürür.						
6. Her zaman aklımda yiyecekler varmış gibi hissediyorum.						
7. Bazı yiyeceklerle karşı aşırı istek duyduğumda kendimi sıklıkla suçlu hissederim.						
8. Kendimi sürekli yiyecekleri düşünürken bulurum.						
9. Kendimi daha iyi hissetmek için yerim.						
10. Bazen yemek yemek bazı şeylerin mükemmel görünmesini sağlar.						
11. Sevdiğim yiyecekleri düşünmek ağzımı sulandırır.						
12. Midem boş olduğu zaman besinlere karşı aşırı istek duyarım.						
13. Vücudumun bazı besinleri istediği düşüncesine kapılırım.						
14. Öyle açlık hissedirim ki, midem bana dipsiz bir kuyu gibi görünür.						
15. Aşırı derecede istediğim bir yiyeceği yemek beni daha iyi hissettirir.						
16. Aşırı istediğim yiyecekleri yediğimde, kendimi daha az depresif hissederim.						
17. Aşırı istediğim bir yiyeceği yediğim zaman suçluluk hissederim.						
18. Bir besini aşırı istediğim zaman, kendimi onu yemek için plan yaparken bulurum.						
19. Yemek yemek beni sakinleştirir.						
20. Sıkıldığım, sinirlendiğim ya da üzgün olduğum zaman, besinlere aşırı istek duyarım.						
21. Yemek yedikten sonra kendimi daha az kaygılı hissederim.						
22. Eğer aşırı istek duyduğum besini elde edersem, onu yemekten kendimi alamam.						
23. Bazı yiyeceklerle aşırı istek duyduğumda, olabildiğince çabuk onları yemeye çalışırım.						
24. Aşırı istek duyduğum besini yediğim zaman, kendimi çok iyi hissederim.						
25. Aşırı besin isteğine karşı direnecek gücüm yoktur.						
26. Bir kez yemeğe başlarsam durmakta zorlanırım.						
27. Ne kadar uğraşsam da yemek yemeği düşünmeyi durduramam.						
28. Bir dahaki sefere ne yiyeceğimi düşünmek için çok zaman harcarım.						
29. Eğer aşırı besin isteğine teslim olursam, tüm kontrolümü kaybederim.						
30. Aşırı stresli olduğum zaman, aşırı besin isteğim olur.						
31. Yiyecek konusunda hayallere dalarım.						
32. Ne zaman bir yiyeceğe karşı aşırı isteğim olsa, gerçekten o yiyeceği yiyinceye kadar yemeği düşünmeye devam ederim.						
33. Eğer bir besine aşırı istek duyarsam, onu yemekle ilgili düşünceler beni tüketir.						
34. Duygularım sıklıkla bense yemek yeme isteği oluşturur.						
35. Ne zaman bir açık büfeye gitsem, ihtiyacımdan çok daha fazlasını yerim.						
36. Hemen ulaşabileceğim lezzetli yiyecekleri yememek benim için çok zordur.						
37. Aşırı yemek yiyen biriyle beraberken bende genellikle aşırı yerim.						
38. Yemek yiyince kendimi rahatlamış hissederim.						
39. Üzgün olduğum zaman besinlere karşı aşırı istek duyarım.						

EK-5. (devam) Araştırmaya Özgü Anket Formu

H. ÜÇ FAKTÖRLÜ YEME ÖLÇEĞİ

Değerli Katılımcılar,

Araştırmamız kapsamında beslenme davranışlarınız hakkında bilgi sahibi olmak amacıyla kısa bir değerlendirme yapmayı planlamaktayız. Lütfen bu değerlendirme için aşağıdaki soruları dikkatli bir şekilde okuyunuz ve size en yakın olan cevabı işaretlemeye özen gösteriniz.

Bu soruları yanıtlarken hala adet döneminizde olsanız bile, soruları adet döneminiz dışındaki dönemleri göz önüne alarak ve genel beslenme davranışlarınız üzerinden cevaplandırmanız oldukça önemlidir.

Bilime katkınız için teşekkürler.

	Kesinlikle doğru (4)	Çoğunlukla doğru (3)	Çoğunlukla yanlış (2)	Kesinlikle yanlış (1)
1. Kilomu kontrol etmek için bilerek küçük porsiyonlarda yemek yemeği tercih ederim.				
2. Endişeli hissettiğimde yemek yemeğe başlarım.				
3. Bazen yemeğe başladığımda, kendimi durduramayacak gibi olurum.				
4. Kendimi üzgün hissettiğimde çoğu zaman gereğinden fazla yerim.				
5. Bazı yiyecekleri beni şişmanlattığı için yemiyorum.				
6. Yemek yiyen birisi ile birlikteyken genelde benim de yeme isteğim uyanır.				
7. Stresli ve gergin olduğumda, çoğu zaman yeme ihtiyacı hissederim.				
8. Çoğu zaman öylesine acıkırım ki midemi dipsiz bir kuyu gibi hissederim.				
9. Her zaman öyle aç olurum ki tabağımdaki yemeği bitirmeden durmak benim için zor olur.				
10. Kendimi yalnız hissettiğimde, kendimi yemek yiyerek teselli ediyorum.				
11. Kilo almaktan kaçınmak için öğünlerde yediğim yemek miktarını bilinçli olarak kısıtlıyorum.				
12. İştah açıcı bir yiyecek kokusu aldığımda veya lezzetli bir yemek gördüğümde, yemeğimi henüz bitirmiş olsam bile kendimi yememek için zor tutuyorum.				
13. Sürekli her an yemek yiyebilecek kadar aç olurum.				
14. Eğer kendimi gergin hissem yemek yiyerek sakinleşmeye çalışırım.				
15. Çok lezzetli olduğunu düşündüğüm bir yiyecek gördüğümde, çoğu zaman o kadar acıkırım ki hemen o an yemek zorunda kalırım.				
16. Moralim bozuk olduğunda yemek isterim.				
17. Her zaman çekici yemekleri/besinleri fazla satın alarak evde bulundurmaktan kaçınırım.				
18. İsteddiğimden daha azını yemek için çaba sarf etmeye yatkınım.				
19. Aç olmama rağmen yemek yemeğe devam ederim.				
20. Akşam geç saatlerde veya gece çok acıkınca kendimi tutamayıp yemek yerim.				
21. Yemek yerken kendimi her zaman kısıtlarım.				

EK-5. (devam) Araştırmaya Özgü Anket Formu

I. PİTTSBURG UYKU KALİTE İNDEKSİ

1.	Geçen ay, geceleri genellikle ne zaman yattınız?				
2.	Geçen ay, gece uykuya daldığınız genellikle ne kadar zaman aldı?				
3.	Geçen ay, sabahları genellikle ne zaman kalktınız?				
4.	Geçen ay, geceleri gerçekten kaç saat uyudunuz?				
5.	Aşağıdaki durumları belirten uyku problemlerini geçen ay ne sıklıkta yaşadınız?	Hiç (1)	Haftada <1 (2)	Haftada 1-2 kez (3)	Haftada 3 veya >3 (4)
a.	30 dakika içerisinde uykuya dalamadınız.				
b.	Gece yarısı veya sabah erken uyandınız.				
c.	Banyo yapmak için kalkmak zorunda kaldınız.				
d.	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz.				
e.	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız.				
f.	Aşırı derecede üşüdünüz.				
g.	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz.				
h.	Kötü rüya gördünüz.				
i.	Ağrı duyduunuz.				
j.	Diğer neden(ler), lütfen belirtiniz.				
k.	Bu neden(ler)den dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız?				
6.	Geçen ay uyku kalitenizi bütünüyle nasıl değerlendirebilirsiniz.	Çok iyi (1)			
		Oldukça iyi (2)			
		Oldukça kötü (3)			
		Çok kötü (4)			
7.	Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı aldınız?	Hiç (1)			
		Haftada birden az (2)			
		Haftada bir veya iki kez (3)			
		Haftada 3 veya daha fazla (4)			
8.	Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?	Hiç (1)			
		Haftada birden az (2)			
		Haftada bir veya iki kez (3)			
		Haftada 3 veya daha fazla (4)			
9.	Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derece problem oluşturdu?	Hiç problem oluşturmadı (1)			
		Bir dereceye kadar problem oluşturdu (2)			
		Yalnızca çok az problem oluşturdu (3)			
		Çok büyük problem oluşturdu (4)			
10.	Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?	Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok (1)			
		Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil (2)			
		Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var (3)			
		Partneri aynı yatakta (4)			
11.	Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları geçen ay içerisinde ne sıklıkla yaşadığını sorunuz.	Hiç (1)	Haftada <1 (2)	Haftada 1-2 kez (3)	Haftada 3 veya >3 (4)
a.	Gürültülü horlama				
b.	Uykuda iken nefes alıp verme arasında uzun aralıklar				
c.	Uyurken bacaklarda seyrime veya sıçrama				
d.	Uyku esnasında uyumsuzluk ve şaşkınlık				
e.	Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız				

EK-5. (devam) Araştırmaya Özgü Anket Formu

İ. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Değerli Katılımcılar,

Araştırmamız kapsamında duygu durumunuz hakkında bilgi sahibi olmak için bir değerlendirme yapmayı planlamaktayız. Bu form son bir hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir. Bu soruları yanıtlarken hala adet döneminizdeyseniz, soruları adet döneminizden önceki bir haftayı göz önüne alarak cevaplandırmanız oldukça önemlidir.

Bilime katkınız için teşekkürler.

1. (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
2. (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
3. (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum
4. (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Her şeyden sıkılıyorum.
5. (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
6. (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımın dolayısı cezalandırılabilirliğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.
7. (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgıyım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
8. (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Her şeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
9. (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
10. (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
11. (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.

EK-5. (devam) Araştırmaya Özgü Anket Formu

İ. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

12. (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
 (1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
 (2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
 (3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.
13. (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
 (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 (2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
 (3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
14. (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
 (1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
 (2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
 (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
15. (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
 (1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
 (2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
 (3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
16. (0) Uykum her zamanki gibi.
 (1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
 (2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
 (3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
17. (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
 (1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
 (2) Her şey beni yoruyor.
 (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
18. (0) İştahım her zamanki gibi.
 (1) Eskisinden daha iştahsızım.
 (2) İştahım çok azaldı.
 (3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
19. (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
 (1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 kg verdim.
 (2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 kg verdim.
 (3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 kg verdim.
20. (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
 (1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
 (2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
 (3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
21. (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
 (1) Eskisine oranla sekse ilgim az.
 (2) Cinsel isteğim çok azaldı.
 (3) Hiç cinsel istek duymuyorum.

EK-5. (devam) Araştırmaya Özgü Anket Formu

K. ULUSLARARASI FİZİKSEL AKTİVİTE KISA FORMU

Değerli Katılımcılar,

Araştırmamız kapsamında günlük yaşayış içinde yaptıklarınız fiziksel aktiviteler hakkında bilgi edinmek istiyoruz. Aşağıda son 7 gün içinde fiziksel olarak harcanan zaman hakkında sorular bulunmaktadır. Lütfen, kendinizi çok hareketli bir kişi olarak görmesiniz bile her soruyu cevaplayın.

Ev ve bahçe işlerinizi, işyerinde yaptığınız aktiviteleri, bir yerden bir yere gitmek için yaptıklarınızı, boş zamanlarınızda yaptığınız egzersiz veya spor gibi aktiviteleri düşünün. Son 7 gün içerisinde 10 dakika veya üstünde süren ve nefesinizi hızlandıran, kuvvet gerektiren tüm yoğun faaliyetleri göz önünde bulundurun.

1. Son bir hafta içerisinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli bedensel güç gerektiren faaliyetler yaptınız?
 - ☐ Haftada _____ gün (2.soruya devam edin)
 - ☐ Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. (3.soruya geçiniz)
2. Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?
 - ☐ Bilmiyorum/Emin değilim
 - ☐ Günde _____ dakika
 - ☐ Günde _____ saat

Geçen bir hafta içinde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Bunlar 10 dakika veya daha uzun süren, orta dereceli fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir.

3. Son bir hafta içerisinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bow-ling veya tenis gibi orta dereceli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız?
 - ☐ Haftada _____ gün (4.soruya devam edin)
 - ☐ Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. (5.soruya geçiniz)
4. Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?
 - ☐ Bilmiyorum/Emin değilim
 - ☐ Günde _____ dakika
 - ☐ Günde _____ saat

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

5. Geçen 7 gün içerisinde, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?
 - ☐ Haftada _____ gün (6.soruya devam edin)
 - ☐ Yürümedim. (7.soruya geçiniz)
6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?
 - ☐ Bilmiyorum/Emin değilim
 - ☐ Günde _____ dakika
 - ☐ Günde _____ saat

Son soru, son bir hafta içerisinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken veya dinle-nirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7. Son bir hafta içerisinde günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?
 - ☐ Bilmiyorum/Emin değilim
 - ☐ Günde _____ dakika
 - ☐ Günde _____ saat

EK-5. (devam) Araştırmaya Özgü Anket Formu

L. SABAHÇIL-AKŞAMCIL ÖLÇEĞİ

Değerli Katılımcılar,

İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından “sabah tipi” ve “akşam tipi” şeklinde sınıflandırılmaktadır. Aşağıda bununla ilgili sorular bulunmaktadır. Her bir soruyu cevaplandırmadan önce lütfen dikkatli bir şekilde okuyunuz. Her bir soru için cevabınız diğerlerinden bağımsız olmalıdır, sorularınıza geri dönmeyiniz ve cevaplarınızı kontrol etmeyiniz. Her bir soru için bir tek cevap seçiniz.

Bilime katkınız için teşekkürler.

- 1) Eğer gündüz planlarınızı başkalarından bağımsız olarak tek başınıza yapabilmiş olsaydınız saat kaç civarında yataktan kalkmak sizin için en uygunu olurdu?
 - a) Sabah 05:00 ve 06:30 arasında
 - b) Sabah 06:30 ve 07:45 arasında
 - c) Sabah 07:45 ve 09:45 arasında
 - d) Sabah 09:45 ve 11:00 arasında
 - e) Öğlen 12:00 ve sabah 05:00 arasında
- 2) Eğer akşam planlarınızı başkalarından bağımsız olarak tek başınıza yapabilmiş olsaydınız saat kaç civarında yatmak sizin için en uygunu olurdu?
 - a) Akşam 20:00 ve 21:00 arasında
 - b) Akşam 21:00 ve 22:15 arasında
 - c) Akşam 22:15 ve gece 00:30 arasında
 - d) Gece 00:30 ve 01:45 arasında
 - e) Gece 01:45 ve 03:00 arasında
 - f) Gece 03:00 ve sabah 08:00 arasında
- 3) Sabahları belli bir saatte kalkmak zorunda olduğunuzda saat kurup zil sesiyle uyanmaya ne derecede kendinizi bağımlı hissedersiniz?
 - a) Hiç bağımlı hissetmem.
 - b) Çok az bağımlı hissedirim.
 - c) Oldukça bağımlı hissedirim.
 - d) Çok bağımlı hissedirim.
- 4) Çevresel şartlar tam olarak uygun olsa sabahları yataktan kalkmak size ne denli kolay gelir?
 - a) Asla kolay gelmez.
 - b) Çok kolay gelmez.
 - c) Oldukça kolay gelir.
 - d) Çok kolay gelir.
- 5) Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat içinde kendinizi ne denli canlı ve uyanık hissedersiniz?
 - a) Asla canlı hissetmem.
 - b) Hafif düzeyde canlı hissedirim.
 - c) Oldukça canlı hissedirim.
 - d) Çok canlı hissedirim.
- 6) Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat süresince iştahınız nasıldır?
 - a) Çok kötüdür.
 - b) Oldukça kötüdür.
 - c) Oldukça iyidir.
 - d) Çok iyidir.
- 7) Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat içinde kendinizi ne denli yorgun hissedersiniz?
 - a) Çok yorgun hissedirim.
 - b) Oldukça yorgun hissedirim.
 - c) Oldukça dinlenmiş hissedirim.
 - d) Çok dinlenmiş hissedirim.

EK-5. (devam) Araştırmaya Özgü Anket Formu

L. SABAHÇIL-AKŞAMCIL ÖLÇEĞİ

- 8) Ertesi güne ait bir randevu ya da işiniz olmadığında her zamanki yatma vaktinize göre erken ya da geç mi yatarsınız?
- Asla geç yatmam.
 - Bir saatten daha az geç yatarım.
 - Bir-iki saat daha geç yatarım.
 - İki saatten daha geç yatarım.
- 9) Biraz fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınız da bunu haftada iki kez ve birer saat yapmanızın uygun olduğunu belirterek bunun için en iyi zamanın sabah 07:00-08:00 arası olduğunu söyledi. En iyi performansı elde etmeyi hedef alarak bu saatlerde en iyi performansı gösterebilir misiniz?
- İyi bir şekilde gösterebilirim.
 - Orta derecede başarılı olurum.
 - Zorlanırım.
 - Çok zorlanırım.
- 10) Gün içinde saat kaç sularında kendinizi yorulmuş hissedersiniz ve uykunuz gelir?
- Akşam 20:00 ve 21:00 arasında
 - Akşam 21:00 ve 22:15 arasında
 - Akşam 22:15 ve gece 00:45 arasında
 - Gece 00:45 ve 02:00 arasında
 - Gece 02:00 ve 03:00 arasında
- 11) Bir güne ait planlarınızı tam olarak kendinizin ayarladığını düşünün. Size, iki saat sürece ve sonunda zihinsel olarak yorgun düşürecek bir başarı testi uygulanacak olsa en iyi performansı gösterebilmeniz için bu testin hangi saat diliminde uygulanması sizce uygun olur?
- Sabah 08:00 ve 10:00 arasında
 - Sabah 11:00 ve öğleden sonra 13:00 arasında
 - Öğleden sonra 15:00 ve 17:00 arasında
 - Akşam 19:00 ve 21:00 arasında
- 12) Gece saat 23.00'de yattığınızı düşünün. Yatağa yattığınızda kendinizi ne düzeyde yorgun hissedersiniz?
- Hiç yorgun hissetmem.
 - Çok az yorgun hissederim.
 - Oldukça yorgun hissederim.
 - Çok fazla yorgun hissederim.
- 13) Bir takım nedenlerden ötürü her zamankinden 3-4 saat daha geç yattığınızı ancak ertesi sabah belli bir saatte kalkmanız gerekmeyi düşünün. Aşağıdakilerden hangisi yatış ve kalkış zamanınızı en iyi tanımlar?
- Her zamanki vakitte uyanırım ve tekrar uyumam.
 - Her zamanki vakitte uyanırım ama daha sonra hafifçe uyuklarım.
 - Her zamanki vakitte uyanırım ama tekrar uykuya dalarım.
 - Her zamankinden geç uyanırım.
- 14) Sabah 04:00-06:00 arası nöbet tuttuğunuzu ve uyanık durmak zorunda olduğunuzu düşünün. Ertesi güne ait bir randevunuz da yok. Böyle bir durumda aşağıdakilerden hangisini yaparsınız?
- Nöbet bitene kadar yatmam.
 - Nöbetten önce hafif bir şekerleme yapar ve nöbetten sonra uyurum.
 - Nöbetten önce uyur nöbetten sonra da biraz kestiririm.
 - Nöbetten önce iyice uyur ve uykumu almış olurdum.
- 15) İki saat süreyle bedensel olarak sıkı bir şekilde çalışmak zorunda olduğunuzu düşünün. Günlük çalışma planınızı ayarlamakta da tamamıyla serbest olsanız aşağıdaki zaman dilimlerinden hangisi sizin için en iyi çalışma zamanıdır?
- Sabah 08:00 ve 10:00 arasında
 - Sabah 11:00 ve öğleden sonra 13:00 arasında
 - Öğleden sonra 15:00 ve 17:00 arasında
 - Akşam 19:00 ve 21:00 arasında

EK-5. (devam) Araştırmaya Özgü Anket Formu

L. SABAHÇIL-AKŞAMCIL ÖLÇEĞİ

- 16)** Sıkı bir fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınız da bunu haftada iki kez ve birer saat yapmanızın uygun olduğunu belirterek bunun için en iyi zamanın gece 22:00-23:00 arası olduğunu söyledi. En iyi performansı elde etmeyi hedef alarak bunun ne düzeyde gerçekleştirebileceğini düşünürsünüz?
- İyi bir şekilde gerçekleştiririm.
 - Orta derecede başarılı olurum.
 - Zorlanırım.
 - Çok zorlanırım.
- 17)** Çalışma saatlerinizi kendinizin belirlediğinizi düşünün. Günde 5 saat (yemek arası dâhil) çalıştığınızı, işinizin ilginç bir iş olduğunu, severek çalıştığınızı ve elde ettiğiniz başarıya göre de ücret aldığınızı farz edin. Böyle bir durumda 5 saatlik çalışma sürenizi başlatmak için hangi saatleri seçerdiniz?
- Gece 04:00 ve sabah 08:00 arasında
 - Sabah 08:00 ve 09:00 arasında
 - Sabah 09:00 ve öğleden sonra 14:00 arasında
 - Öğleden sonra 14:00 ve 17:00 arasında
 - Öğleden sonra 17:00 ve gece 04:00 arasında
- 18)** Gün içinde kendinizi en iyi hissettiğiniz zaman dilimi hangisidir?
- Sabah 05:00 ve 08:00 arasında
 - Sabah 08:00 ve 10:00 arasında
 - Sabah 10:00 ve öğleden sonra 17:00 arasında
 - Öğleden sonra 17:00 ve akşam 22:00 arasında
 - Gece 22:00 ve sabah 05:00 arasında
- 19)** İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından “sabah tipi” ve “akşam tipi” şeklinde sınıflandırılabilirler. Aşağıdakilerden hangisi bu bakımdan sizi en iyi şekilde tanımlar?
- Kesinlikle sabah tipiyim.
 - Akşam tipinden daha ziyade sabah tipine uyuyorum.
 - Sabah tipinden daha ziyade akşam tipine uyuyorum.
 - Kesinlikle akşam tipiyim.

EK-5. (devam) Araştırmaya Özgü Anket Formu

M. 3 GÜNLÜK BESİN TÜKETİM KAYDI (1.GÜN)

Öğünler	Tüketilen Yiyecek ve İçecekler	İçine Girenler	Ölçüleri	Miktarı
Sabah Saat:				
Kuşluk Saat:				
Öğle Saat:				
İkinci Saat:				
Akşam Saat:				
Gece Saat:				
Toplam su tüketimi:				
TARİH:				

EK-5. (devam) Araştırmaya Özgü Anket Formu

M. 3 GÜNLÜK BESİN TÜKETİM KAYDI (2.GÜN)

Öğünler	Tüketilen Yiyecek ve İçecekler	İçine Girenler	Ölçüleri	Miktarı
Sabah Saat:				
Kuşluk Saat:				
Öğle Saat:				
İkindi Saat:				
Akşam Saat:				
Gece Saat:				
Toplam su tüketimi:				
TARİH:				

EK-5. (devam) Araştırmaya Özgü Anket Formu

M. 3 GÜNLÜK BESİN TÜKETİM KAYDI (3.GÜN)

Öğünler	Tüketilen Yiyecek ve İçecekler	İçine Girenler	Ölçüleri	Miktarı
Sabah Saat:				
Kuşluk Saat:				
Öğle Saat:				
İkinci Saat:				
Akşam Saat:				
Gece Saat:				
Toplam su tüketimi:				
TARİH:				

EK-6. Çevrimiçi Anket formu



Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Sirkadiyen Ritmin Değerlendirilmesine İlişkin Çalışma

Merhaba Değerli Katılımcılar,

İlk olarak çalışmamıza katılmak gönüllülük esasına dayanmaktadır. Şuan bu noktada olmanız çalışmamıza katılmaya gönüllü olduğunuz anlamına gelmektedir. Çalışmamıza katılarak bilime verdiğiniz katkılardan dolayı sizlere çok teşekkür ederiz.

Bu çalışmanın amacı, Polikistik Over Sendromunun beraberinde getirdiği durumlar ile günlük sirkadiyen ritim arasında ilişki kurmaktır. Bu ilişkinin kurulması için, bu sendroma sahip olan ve olmayan kadınlardan elde edilen veriler karşılaştırılacaktır.

Bu anketin tamamlanması için öngörülen süre en fazla 30 dakikadır.

Büşra BAŞAR GÖKCEN
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Fethiye Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü

 busrabasr@gmail.com (paylaşılmıyor) [Hesap değiştir](#)



EK-6. (devam) Çevrimiçi Anket Formu

Bölüm 2/8

Giriş

Tarih: *

Gönüllü Kodunuz: *

2. bölümden sonraki kısım Sonraki bölüme geç

Bölüm 3/8

Aşırı Besin İsteği Ölçeği

Değerli Katılımcılar,
Araştırmamız kapsamında beslenme davranışlarınız hakkında bilgi sahibi olmak amacıyla kısa bir değerlendirme yapmayı planlamaktayız. Lütfen bu değerlendirme için aşağıdaki soruları dikkatli bir şekilde okuyunuz ve size en yakın olan cevabı işaretlemeye özen gösteriniz.
Bu soruları yanıtlarken hala adet döneminizde olsanız bile, soruları adet döneminiz dışındaki dönemleri göz önüne alarak ve genel beslenme davranışlarınız üzerinden cevaplandırmanız oldukça önemlidir.
Bilime katkınız için teşekkürler.

Bölüm 4/8

Üç Faktörlü Yeme Ölçeği

Değerli Katılımcılar,
Araştırmamız kapsamında beslenme davranışlarınız hakkında bilgi sahibi olmak amacıyla kısa bir değerlendirme yapmayı planlamaktayız. Lütfen bu değerlendirme için aşağıdaki soruları dikkatli bir şekilde okuyunuz ve size en yakın olan cevabı işaretlemeye özen gösteriniz.
Bu soruları yanıtlarken hala adet döneminizde olsanız bile, soruları adet döneminiz dışındaki dönemleri göz önüne alarak ve genel beslenme davranışlarınız üzerinden cevaplandırmanız oldukça önemlidir.
Bilime katkınız için teşekkürler.

Bölüm 5/8

Pittsburg Uyku Kalite İndeksi

Değerli Katılımcılar,
Çalışmamız kapsamında uyku kaliteniz hakkında bilgi sahibi olmak için kısa bir değerlendirme yapacağız. Lütfen bunun için aşağıdaki soruları dikkatli ve doğru şekilde okuyunuz ve cevaplayınız.
Aşağıda verilen ifadelerden size en yakın olanı işaretlemeye özen gösteriniz.
Bilime katkınız için teşekkürler.

Bölüm 6/8

Beck Depresyon Ölçeği

Değerli Katılımcılar,
Araştırmamız kapsamında duygu durumunuz hakkında bilgi sahibi olmak için bir değerlendirme yapmayı planlamaktayız.
Bu form son bir hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir. Bu soruları yanıtlarken hala adet döneminizdeyseniz, soruları adet döneminizden önceki bir haftayı göz önüne alarak cevaplandırmanız oldukça önemlidir.
Bilime katkınız için teşekkürler.

EK-6. (devam) Çevrimiçi Anket Formu

Bölüm 7/8

Uluslararası Fiziksel Aktivite Kısa Formu

Değerli Katılımcılar,
Sizlerin günlük yaşamınız içerisinde yaptığınız fiziksel aktiviteler hakkında bilgi edinmek istiyoruz.
Aşağıda son 7 gün içinde fiziksel olarak harcanan zaman hakkında bazı sorular bulunmaktadır.
Lütfen, kendinizi çok hareketli bir kişi olarak görmesiniz bile her soruyu cevaplayın.
Teşekkürler :)

Bölüm 8/8

Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği

Değerli Katılımcılar,
İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından "sabah tipi" ve "akşam tipi" şeklinde sınıflandırılmaktadır. Aşağıda bununla ilgili sorular bulunmaktadır. Lütfen her bir soruyu cevaplandırmadan önce dikkatli bir şekilde okuyun. Tüm soruları cevaplandırın. Her bir soru için cevabınız diğerlerinden bağımsız olmalıdır, geri dönmeyin ve cevaplarınızı kontrol etmeyin. Her bir soru için bir tek cevap seçin.
Teşekkürler :)

EK-7. Tükürük Toplama Kılavuzu

TÜKÜRÜK TOPLAMA KILAVUZU



Mandrell, BN, Arent, Y, Walker, B, Loew, M, Tynes, BL, Crabtree, VM. In-home salivary melatonin collection: Methodology for children and adolescents. Developmental Psychobiology. 2018; 60: 118– 122.



Araştırma Görevlisi Büşra BAŞAR GÖKCEN



Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fethiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

1



Tükürük toplama tüpünün kapağını açınız.
Tükürüğünüzün ağzınızda birikmesine izin veriniz.



30 DAKİKA ÖNCESİ

Toplama öncesindeki **30 dakika içerisinde** bir şey yiyip içmeyiniz.
Toplama öncesindeki **30 dakika içerisinde** dişlerinizi fırçalamayınız.



15 DAKİKA ÖNCESİ

Tükürük toplamadan **15 dakika öncesinde** ağzınızı su ile çalkalayın.
15 dakika sonrasında, tükürük örneğinizi alabilirsiniz.

2



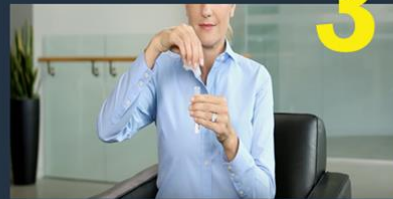
Tükürmeyiniz, sadece tükürüğünüzün damlamasına izin veriniz.
Tüpün üzerindeki dolum çizgisine kadar tükürük toplayınız.
Yeterli düzeyde tükürüğünüze emin olunuz.

0

TÜKÜRÜK TOPLAMADAN ÖNCE

Başınız öne doğru eğilecek şekilde oturunuz.
Kollarınızı ve omuzlarınızı serbest bir şekilde bırakınız.
Önkollarınızı ellerinize kadar bacaklarınız ile temas ettiriniz.
Dil ucunuzu alt dişlerinizin arka yüzüne yaslayınız.
Dilinizi hareket ettirmeyiniz.
Dudaklarınızı hafifçe açık bırakınız.
Tükürüğünüzün ağzınızın köşesinden akmasına izin veriniz.

3



Tükürük toplama tüpünün kapağını kapatınız.
Tüp standına tüpünüzü yerleştiriniz.
Buzdolabının soğutucu kısmında saklayınız.

TEŞEKKÜR EDERİZ.. HARİKASINIZ 😊

EK-7. (devam) Tükürük Toplama Kılavuzu

TÜKÜRÜK TOPLAMA KILAVUZU

Mandrell, BN, Arent, Y, Walker, B, Loew, M, Tynes, BL, Crabtree, VM. In-home salivary melatonin collection: Methodology for children and adolescents. Developmental Psychobiology. 2018; 60: 118– 122.

ÖNEMLİ NOTLAR

TÜKÜRÜK TOPLAMA GÜNÜ ve BİR ÖNCEKİ GÜN

Gece karanlıkta uyunuz.
Çok parlak ışıklı ortamlardan uzak durunuz.
Alkol tüketmeyiniz. Muz tüketmeyiniz.
Kafeinli içecekler (kahve, çikolata, çay, kola vb.) tüketmeyiniz.
Beslenmenin normal bir gününüze benzer olmasına özen gösteriniz.
Aktivitenizin normal gününüze benzer olmasına özen gösteriniz.
Enerjiden yoğun beslenmekten ve şiddetli fiziksel aktiviteden kaçınınız.

Tükürüğünüzde anormal renk olması durumunda bizi bilgilendiriniz.

NEDEN TÜKÜRÜK TOPLUYORUZ ??? 1

Günlük melatonin ritminiz hakkında bilgi sahibi olmak için...
Melatonin, vücudumuzda birçok fonksiyona sahip bir hormon

Melatonin düzeyleri, uyumadan birkaç saat öncesinde yükselmeye başlamakta ve sonrasında yavaş yavaş azalmaktadır.

Normal bir melatonin ritmine sahip olup olmadığınızı kontrol etmek için sizlerden tükürük topluyoruz.

Sizlerden **tek bir gün** ve bu gün içinde **dört kere** olacak şekilde tükürük toplamanız istenecektir.

NASIL DEPOLAYACAĞIM ??? 4

Tükürük tüplerinizi yeterli düzeyde doldurduktan sonra, tüpünüzün kapağını güzelce kapatınız.
Tüpün üzerinde yeterli düzey çizgisi yer almaktadır.

Tüpünüzü sizlere verilen tüp standına yerleştiriniz.
Ardından, buzdolabının soğutucu kısmında depolayınız.

Tükürük tüplerinizi, sizden teslim alınmadan hemen öncesinde buzdolabından çıkarınız.

NE ZAMAN TOPLAYACAĞIM ??? 2

Günlük ritmi yakalamak için toplayacağınız **4 tükürük örneğinin 2'sini** Sabah ve **2'sini** Akşam toplamanız istenecektir.

Tükürük toplama zamanlarınız;

☐ Uyandığınız zaman
☐ Uyandıktan 30 dakika sonra
(Lütfen, bu tükürükleri topladıktan sonra kahvaltınızı ediniz)

☐ Akşam saat 22:00'da
☐ Uyumadan hemen önce

ÇALIŞMA SONRASINDA TÜKÜRÜKLERİME NE OLACAK ??? 5

Sizlerden alınacak tükürük örnekleri, araştırmanın tamamlanması ile analiz için özel bir laboratuvara gönderilecektir.

Analizlerin tamamlanması ve araştırmacıya analiz sonuçlarının ulaşması sonrasında ilgili mevzuat gereğince **tükürük örnekleri imha edilecektir.**

Klinik Araştırmalarda Biyolojik Materyal Yönetimi Kılavuzu, 2015

NEYE TOPLAYACAĞIM ??? 3

Tükürüklerinizi toplamanız için size dört tane tüp verilecektir.
Bu 4 tüp, 4 ayrı zamanda tükürük toplamanız içindir.

Tükürük toplama tüpleriniz 1,2,3,4 şeklinde numaralıdır.
Buradaki numaralar, tükürük toplama sıranızı ifade etmektedir.

Uyandığınız zaman, **1 numaralı tüpe** tükürünüz.
Uyandıktan 30 dakika sonra, **2 numaralı tüpe** tükürünüz.
Akşam saat 22:00'de, **3 numaralı tüpe** tükürünüz.
Uyumadan hemen öncesinde, **4 numaralı tüpe** tükürünüz.

EK-8. Tükürük Toplama Zaman Çizelgesi

TÜKÜRÜK TOPLAMA ZAMAN ÇİZELGESİ

Gönüllü Kodu:	
İlk Görüşme Günü:	
Tükürük Toplama Günü:	

Tüp Numaraları	Tükürük Toplama Zamanları	Tükürük Toplama Saatleri
	Uyandıktan hemen sonra AÇ	
	Uyandıktan 30 dakika sonra AÇ	
	Akşam saat 22:00'de	
	Uyumadan hemen önce	

Not: Lütfen 1 ve 2 numaralı tüplerinizi kahvaltı etmeden toplayınız.

EK-9. Tükürük Toplama Kontrol Listesi

TÜKÜRÜK TOPLAMA KONTROL LİSTESİ

Gönüllü Kodu:	
İlk Görüşme Günü:	
Tükürük Toplama Günü:	

☐	Yeterli düzeyde tükürük topladım.
☐	Tükürük tüplerinin üzerinde bulunan çizgiye kadar tükürük topladım.
☐	Tükürük toplama ile ilgili bana verilen talimatlara uygun olarak tükürük topladım.
☐	Tükürük toplama zamanları ile ilgili bana verilen talimatlara uygun olarak tükürük topladım.
☐	1 numaralı tüpüme, uyandıktan hemen sonrasındaki tükürüğümü topladım.
☐	2 numaralı tüpüme, uyandıktan 30 dakika sonrasındaki tükürüğümü topladım.
☐	3 numaralı tüpüme, akşam saat 22:00'deki tükürüğümü topladım.
☐	4 numaralı tüpüme, uyumadan hemen önceki tükürüğümü topladım.
☐	Tükürük toplama zamanlarımı, broşürde yer alan tabloya doğru şekilde kaydettim.
☐	Tükürük toplayacağım gün, çok parlak ışıklı ortamlardan uzak durdum.
☐	Tükürük toplama işlemimi loş ışıklı bir ortamda gerçekleştirdim.
☐	Tükürük toplayacağım günün önceki gecesi karanlıkta uyudum.
☐	Tükürük toplama günü ve önceki günü alkol tüketmedim.
☐	Tükürük toplama günü ve önceki günü, kafeinli içecekler (kahve, çay, kola vb.) tüketmedim.
☐	Tükürük toplama günü ve önceki günü, kafeinli besinler (kakao, çikolata vb.) tüketmedim.
☐	Tükürük toplama günü ve önceki günü, muz tüketmedim.
☐	Tükürük toplama gününde beslenmem normal bir güne benzerdi.
☐	Tükürük toplama gününde enerjiden yoğun/ağır bir öğün tüketmedim.
☐	Tükürük toplama gününde fiziksel aktivitem normal bir güne benzerdi.
☐	Tükürük toplama gününde şiddetli fiziksel aktiviteden kaçındım.
☐	Tükürük örneğim normal renkte görünmekteydi (kan vb. içermemekteydi).
☐	Tükürük toplama öncesindeki 30 dakika içerisinde bir şey yiyip içmedim.
☐	Tükürük toplama öncesindeki 30 dakika içerisinde dişlerimi fırçalamadım.
☐	Tükürük toplamadan 15 dakika öncesinde ağzımı duru su ile çalkaladım.

EK-10. Laboratuvar Referans Değerleri

Parametreler	Birim	Referans Değer	
Açlık Kan Glukozu	mg/dL	70-115	
Serum Total Kolesterol	mg/dL	0-200	
Serum HDL Kolesterol	mg/dL	45-65	
Serum LDL Kolesterol	mg/dL	0-100	
Serum Trigliserit	mg/dL	0-200	
Serum Demir	mcg/dL	37-145	
Serum Ferritin	ng/mL	13-150	
Serum Total Testosteron	ng/mL	0,035-0,513	
Serum Östrodiol	pg/mL	Foliküler faz	12,5-166
		Ovülasyon fazı	85,8-498
		Luteal faz	43,8-211
		Postmenapozal	5,0-54,7
Serum Progesteron	ng/mL	Foliküler faz	0,2-1,5
		Ovülasyon fazı	0,8-3,0
		Luteal faz	1,7-2,7
		Postmenapozal	0,1-0,8
Serum LH	mIU/mL	Foliküler faz	2,4-12,6
		Ovülasyon fazı	14,0-95,6
		Luteal faz	1,0-11,4
		Postmenapozal	7,7-58,5
Serum FSH	mIU/mL	Foliküler faz	3,5-12,5
		Ovülasyon fazı	4,7-21,5
		Luteal faz	1,7-7,7
		Postmenapozal	25,8-134,8
Serum Prolaktin	ng/mL	6,0-29,9	
Serum Kortizol ^(07:00-10:00)	ug/dL	6,2-19,4	
Serum TSH	mIU/mL	0,27-4,2	
Serum T3	pg/mL	1,8-4,6	
Serum T4	ng/dL	0,93-1,7	

EK-11. Biyolojik Materyal Transfer Formu

Biyolojik Materyal Transfer Formu 1/3
(Biological Material Transfer Form)
KAD-DD-14 / 01.12.2019 / Rev.00

KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILACAK BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER ANLAMASI

Araştırmanın açık adı : Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Sirkadiyen Melatonin Ritmi ile Uyku, Beslenme ve Yeme Davranışları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Protokol kodu : -

Doküman tarihi : 08/07/2021

İşbu anlaşma ile biyolojik materyali gönderen araştırmacı ve kurum "Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Sirkadiyen Melatonin Ritmi ile Uyku, Beslenme ve Yeme Davranışları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi" isimli araştırmada kullanılacak üzere gönderilecek "tüktürük numuneleri (numune sayısı: 264) ve kan numunelerini (numune sayısı: 76)" bilimsel araştırma amacı ile kullanılması üzere Komutkent Mahallesi, 3028 Caddesi, No:2, C Blok, No:9, Çankaya/ANKARA adresindeki Barın Medikal San. ve Tic. Ltd. Şti. merkezine göndermeden önce GÖNDERİCİ ve ALICI'dan aşağıdaki koşulları kabul etmesi istenmektedir;

- Gönderilen biyolojik materyaller yalnızca yukarıda yazılı amaç için kullanılabilir. ALICI biyolojik materyallerin alımı amacıyla değil, bilimsel amaç için kullanılması istenmektedir.
- Biyolojik materyaller ALICI'ya gönderilmeden önce biyolojik materyalin sağlandığı gözetimlere at Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ve Etik Kurul'un onayladığı tüm kullanımları amaçlarına yönelik olarak düzenlenmiş bilgilendirilmiş gözetim olur formunun her bir gözetimden alması gerekmektedir.
- ALICI biyolojik materyali GÖNDERİCİ'ni yazılı izni olmadan üçüncü kişi/kurumlara veremeyecektir.
- Biyolojik materyaller GÖNDERİCİ tarafından bireyin kimlik ve tanımlayıcı bilgileri olmaksızın ALICI'ya gönderilecektir.
- ALICI biyolojik materyalleri Birleşmiş Milletler İnsan Genomu ve İnsan Hakları Evrensel Beyanname'ne uygun olarak kullanacaktır.
- Bu anlaşma ile gönderilecek biyolojik materyalin araştırma için kullanılacak olduğu ve biyolojik materyal kullanımına ait risklerin var olduğu ALICI tarafından kabul edilmiştir. Söz konusu risklere karşı uygun önlemlerin alınması gerekmektedir.
- GÖNDERİCİ ve ALICI gönderilen biyolojik materyalin herhangi bir şekilde ticari kazanç kaynağı olarak kullanılmayacağına ancak elde edilebilecek fikri mülkiyet ve patent haklarını bu durumdan istisna olduğu kabul etmektedir. GÖNDERİCİ ve ALICI söz konusu haklarını araştırma bağlamında karşılıklı olarak belirleyecektir.
- ALICI bu anlaşmanın sonlanması veya biyolojik materyalin sağlandığı gözetimlere at anlaşmanın 2. maddesinde belirtilen olumsuz geri çekilmesi halinde bütün materyalleri geri vermesi veya ortadan kaldırması ve bunu belgelemeyi kabul eder.
- Bu anlaşma, araştırmanın sonlanması, ilgili mevzuat hükümlerine uyulmaması veya ilgili tarafların anlaşma hükümlerine uymaması durumlarında son bulacaktır.
- Bu anlaşmanın yürürlüğünde ALICI ve GÖNDERİCİ yetkileri sınırlıdır. Anlaşmazlık halinde ihtilafların çözümü için her iki ülke mahkemeleri yetkilidir.

AGREEMENT FOR TRANSFER OF BIOLOGICAL MATERIAL TO BE USED IN CLINICAL TRIALS

Full name of the clinical trial : The Assessment of the Relationship Between Circadian Melatonin Rhythm and Sleep, Nutrition and Eating Behaviors in Women with Polycystic Ovary Syndrome

Protocol code : -

Date of document : 08/07/2021

By this agreement, the investigator and the institution who send the biological material requires the CONSIGNEE and CONSIGNOR to agree on the below terms before sending "salivary sample (264 sample) and blood sample (76 sample)" which shall be used for scientific research to be dispatched to the address Komutkent Mahallesi, 3028 Caddesi, No:2, C Blok, No:9, Çankaya/ANKARA adresindeki Barın Medikal San. ve Tic. Ltd. Şti.

- Delivered biological materials shall be used only for the above-mentioned purposes. CONSIGNEE shall use those materials only for secondary purposes, which are initially approved by the CONSIGNOR in written.
- Prior to the dispatch of the biological materials to the CONSIGNEE, Turkish Medicines and Medical Devices Agency and Ethics Committee approved informed consent forms, which belong to the persons for whom the biological material is provided, should be obtained. This consent form should explain all the purposes of use of the biological samples.
- CONSIGNEE cannot provide the biological material to the third parties without prior written approval of the CONSIGNOR.
- Biological materials shall be dispatched by the CONSIGNOR to the CONSIGNEE without the identity or any descriptive information of the individuals.
- CONSIGNEE shall use the biological materials in accordance with as the United Nations Human Genome and Universal Declaration of Human Rights.
- CONSIGNEE acknowledges and agrees that the biological materials to be dispatched under this agreement shall be utilized for research purposes and have some risks associated with their usage. Appropriate preventive actions should be taken for those risks.
- CONSIGNOR and CONSIGNEE shall mutually agree that the biological materials cannot be used as a source for any commercial profit and the rights relating to a joint publication or a patent right that may arise may be the only exception for that. CONSIGNOR and CONSIGNEE shall mutually agree on those rights prior to trial initiation.
- CONSIGNEE agrees to return or dispose of all materials and to evidence such acts accordingly in the event of termination of the agreement or withdrawal of written consent of the volunteer referred in Item 2.
- This agreement shall be terminated in the event of, termination of the trial, violation on the terms of related regulations or noncompliance with agreement clauses of either of the parties.
- CONSIGNEE and CONSIGNOR shall be responsible from the execution of this Agreement and performances hereunder. In case of conflict, both countries of the parties' courts are authorized.

Biyolojik Materyal Transfer Formu 2/3
(Biological Material Transfer Form)
KAD-DD-14 / 01.12.2019 / Rev.00

BİYOLOJİK MATERYALİ GÖNDEREN ARAŞTIRMACI BİLGİSİ

Adı Soyadı ve Unvanı	Araş. Gör. Bişra BAŞAR GÖKÇEN
Uzmanlık Alanı	Beslenme ve Diyetetik

INFORMATION REGARDING THE INVESTIGATOR SENDING THE BIOLOGICAL MATERIAL

Name Surname and Title	Research Assistant Bişra BAŞAR GÖKÇEN
Specialization	Nutrition and Dietetics

BİYOLOJİK MATERYALİ ALAN ALICI BİLGİSİ

Adı Soyadı ve Unvanı	Bişra ORHAN
Uzmanlık Alanı	Biyolog
Kurumu	Barın Medikal San. ve Tic. Ltd. Şti.
Adresi	Komutkent Mahallesi, 3028 Caddesi, No:2, C Blok, No:9, Çankaya/ANKARA
Telefon	
Faks	
E-posta	

INFORMATION REGARDING THE CONSIGNEE RECEIVING THE BIOLOGICAL MATERIAL

Name Surname and Title	Bişra ORHAN
Specialization	Biologist
Institution	Barın Medikal San. ve Tic. Ltd. Şti.
Address	Komutkent Mahallesi, 3028 Caddesi, No:2, C Blok, No:9, Çankaya/ANKARA

Bu
UYRULANIN SONUNA GELİR.

THIS AGREEMENT IS MADE BETWEEN THE INVESTIGATOR AND THE CONSIGNEE.

	GÖNDERİCİ				ALICI
	Gönderen Araştırmacı	Gönderen Denetleyici Firma Yetkilisi veya Yetki Temsilcisi	Eğitim Görevlisi/ Ana Bilim Dalı Başkanı	Kurum Amir/ Fakülte veya Yetkilendirilmiş Makam	Alıcı Kurum Yetkilisi
Adı, Soyadı, Unvanı	Araş. Gör. Bişra BAŞAR GÖKÇEN	-	Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ	-	Bişra ORHAN
Tarih	08/07/2021	-	08/07/2021	-	08/07/2021

	CONSIGNOR				CONSIGNEE
	Consignor Investigator	Consignor Sponsor Company Official or Legal Representative	Chief Head of the Department	Chief Officer of the Institution/ Sector or Assigned Person	Consignee Institution Official
Name, Surname, and Title	Research Assistant Bişra BAŞAR GÖKÇEN	-	Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ	-	Bişra ORHAN
Date	08/07/2021	-	08/07/2021	-	08/07/2021

EK-12. Kan Numunelerine Ait Tüplerin Analiz Edilmeden Önceki Görünümü



EK-13. Serum İnsülin Analizinin ELISA Yöntemi Aşamaları

- 1.** Tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve örneklerin talimatlara uygun şekilde hazırlanması
- 2.** Kitin standart kuyucuğuna 50 µL standart solüsyonun eklenmesi
- 3.** Kitin örnek kuyucuklarına 40 µL örnek (sample) solüsyonun eklenmesi
- 4.** Kitin örnek kuyucuklarına 10 µL Human INS antikoru eklenmesi
- 5.** Kitin standart ve örnek kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklenmesi
- 6.** 37°C sıcaklıkta 60 dakika inkübe edilmesi
- 7.** Yıkama tamponu ile plakanın 5 kez yıkanması
- 8.** Kitin her kuyucuğuna 50 µL substrat solüsyonu A'nın ve ardından B'nin eklenmesi
- 9.** Karanlık ortamda 37°C sıcaklıkta 10 dakika inkübe edilmesi
- 10.** Kitin her kuyucuğuna 50 µL reaksiyonu durdurma solüsyonunun eklenmesi
- 11.** 10 dakika içerisinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropłaka okuyucunun kullanılması
- 12.** Her kuyucuğun optikal yoğunluğunun hızlı bir şekilde belirlenmesi

EK-14. SHBG Analizinin ELISA Yöntemi Aşamaları

- 1.** Kitin ilk kolonuna standart solüsyonların eklenmesi
- 2.** Kitin her kuyucuğuna 100 µL örnek (sample) solüsyonun eklenmesi
- 3.** 37°C sıcaklıkta 90 dakika inkübe edilmesi
- 4.** Kitin kuyucuklarındaki sıvının yıkanmadan uzaklaştırılması
- 5.** Kitin her kuyucuğuna 100 µL Biotinylated Detection Ab. eklenmesi
- 6.** 37°C sıcaklıkta 60 dakika inkübe edilmesi
- 7.** Aspire edilmesi ve 3 kez yıkanması
- 8.** Kitin her kuyucuğuna 100 µL HRP konjugat eklenmesi
- 9.** 37°C sıcaklıkta 30 dakika inkübe edilmesi
- 10.** Aspire edilmesi ve 5 kez yıkanması
- 11.** Kitin her kuyucuğuna 90 µL substrat reaktifinin eklenmesi
- 12.** 37°C sıcaklıkta 15 dakika inkübe edilmesi
- 13.** Kitin her kuyucuğuna 90 µL reaksiyon durdurma solüsyonunun eklenmesi
- 14.** Mikroplaka okuyucu ile 450 nm’de hızlı bir şekilde absorbans ölçümünün yapılması

EK-15. Tükürük Numunelerine Ait Tüplerin Santrifüj Önceki Görünümü



EK-15. (devam) Tükürük Numunelerine Ait Tüplerin Santrifüj Önceki Görünümü



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : BAŞAR GÖKCEN, Büşra

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi/ Beslenme ve Diyetetik A.B.D.	Devam Ediyor
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/Beslenme ve Diyetetik A.B.D.	2018
Lisans	Hacettepe Üniversitesi/Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2015
Lise	Mithatpaşa Anadolu Lisesi	2011

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2020-Devam ediyor	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	Araştırma Görevlisi
2016-2020	Gazi Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Makaleler

1. Sanlier, N., Gökcen, B. B. and Altuğ, M. (2018). Tea consumption and disease correlations. *Trends in Food Science and Technology*, 78, 95-106.
2. Gökcen, B. B. and Şanlier, N. (2019). Coffee consumption and disease correlations. *Critical Reviews in food Science and Nutrition*, 59(2), 336-348.

3. Şanlıer, N., Gökçen, B. B. and Sezgin, A. C. (2019). Health benefits of fermented foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(3), 506-527.
4. Başar Gökçen, B., Akdevelioğlu, Y., Canan, S. and Bozkurt, N. (2020). Increased risk of eating disorders in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *Gynaecological Endocrinology*, 36(9), 764-767.
5. Gökçen, B. B., Akdevelioğlu, Y., Canan, S. and Bozkurt, N. (2021). Evaluation of the relationship between serum ferritin and insulin resistance and visceral adiposity index (VAI) in women with polycystic ovary syndrome. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 26(5), 1581-1593.
6. Gökçen, B. B. and Karadağ, M. G. (2021). Polycystic ovary syndrome, obesity and melatonin: An etiological perspective. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 49(3), 67-74.

Bilimsel Kitap Bölümleri

1. Başar Gökçen, B., Yeşildemir, Ö. ve Akbulut, G. (2020). Gastrointestinal hastalıklarda nütrisyonel destek. Akbulut, G. (Editör). *Çocuk, yetişkin ve yaşlılarda enteral ve parenteral beslenme*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, s. 80-180. ISBN: 978-605-7578-47-1.
2. Başar Gökçen, B. ve Akbulut, G. (2020). Yeme bozukluklarında nütrisyonel destek. Akbulut, G. (Editör). *Çocuk, yetişkin ve yaşlılarda enteral ve parenteral beslenme*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, s. 367-381. ISBN: 978-605-7578-47-1.
3. Başar Gökçen, B. ve Akbulut, G. (2020). Perioperatif dönemde nütrisyonel destek. Akbulut, G. (Editör). *Çocuk, yetişkin ve yaşlılarda enteral ve parenteral beslenme*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, s. 383-434. ISBN: 978-605-7578-47-1.
4. Başar Gökçen, B. ve Akbulut, G. (2020). Obezite ve bariyatrik cerrahide nütrisyonel destek. Akbulut, G. (Editör). *Çocuk, yetişkin ve yaşlılarda enteral ve parenteral beslenme*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, s. 329-366. ISBN: 978-605-7578-47-1.

Bilimsel Kongrelerde Yayınlanan Bildiriler

1. Başar Gökçen, B. ve Akdevelioğlu, Y. (2017). *Polikistik over sendromlu kadınlarda adipoz doku disfonksiyonu ve yükselmiş serum ferritin düzeyleri*. 2. Ulusal Beslenme ve Diyetetik Kongresinde sunuldu, İstanbul.
2. Başar Gökçen, B. ve Akdevelioğlu, Y., (2017). *Polikistik over sendromlu kadınlarda yeme bozuklukları*. 2.Ulusal Beslenme ve Diyetetik Kongresinde sunuldu, İstanbul.



GAZİ OLMAK AYRICALIKTIR...

