

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

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU BİREYLERDE DİYET
MÜDAHALESİNİN SERUM İLERİ GLİKASYON SON
ÜRÜNLERİ VE METABOLİK PROFİL ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzm. Dyt. Merve ÖZDEMİR

**Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ**

ANKARA

2025

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

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU BİREYLERDE DİYET
MÜDAHALESİNİN SERUM İLERİ GLİKASYON SON
ÜRÜNLERİ VE METABOLİK PROFİL ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzm. Dyt. Merve ÖZDEMİR

**Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Pelin BİLGİÇ**

**ANKARA
2025**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU BİREYLERDE DİYET MÜDAHALESİNİN SERUM İLERİ
GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ VE METABOLİK PROFİL ÜZERİNE ETKİSİ**

Öğrenci: Merve ÖZDEMİR

Danışman: Doç. Dr. Pelin BİLGİÇ

Bu tez çalışması 19/02/2025 tarihinde jürimiz tarafından Beslenme ve Diyetetik Programı” nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: *Prof. Dr. Eda KÖKSAL*
(Gazi Üniversitesi)

Üye: *Prof. Dr. Alev KESER*
(Ankara Üniversitesi)

Üye: *Prof. Dr. Zeynep GÖKTAŞ*
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: *Doç. Dr. Nesli ERSOY*
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: *Dr. Öğr. Üyesi Sümeyra SEVİM KARACİF*
(Ankara Medipol Üniversitesi)

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

05 Mart 2025

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezimin aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

05 /03/2025

Merve ÖZDEMİR

¹“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ay aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Pelin BİLGİÇ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Uzm.Dyt.Merve ÖZDEMİR

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde yol gösteren ve tamamlanmasına kadar olan süreçte her aşamada tecrübeleri ve hoşgörüsüyle bana destek olan danışman hocam Doç. Dr. Pelin BİLGİÇ'e,

Tez izleme komitesinde yer alan ve süreç boyunca çalışmama değerli katkılarını sunan Prof. Dr. Zeynep GÖKTAŞ'a ve Prof. Dr. Alev KESER'e,

Tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi, ve yayın haline getirilmesi aşamasında çok değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Sezcan MÜMÜŞOĞLU'na,

Lisansüstü eğitimim boyunca üzerimde emeği geçen Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerine ve yollarımızın kesiştiği, tez yazma sürecinde bana destek veren, bilgilerini paylaşan sevgili çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, olumsuz görünen durumlarda bile iyilik ve güzelliğin var olduğunu öğreten, bana hep güç veren ve desteklerini esirgemeyen canım aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Özdemir, M., Polikistik Over Sendromlu Bireylerde Diyet Müdahalesinin Serum İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Metabolik Profil Üzerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Programı, Doktora Tezi, Ankara, 2025. Bu çalışma polikistik over sendromu (PKOS) fenotip A tanılı bireylerde düşük ileri glikasyon son ürünleri (AGE) içeren enerji kısıtlı diyet ile standart AGE içeren enerji kısıtlı diyet müdahalesinin serum AGE düzeyi, hormonal profil ve antropometrik ölçümler üzerine etkilerinin incelenmesi amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür. Çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran 19-35 yaş arası toplam 30 PKOS tanılı kadın dahil edilmiştir. Katılımcılar tabakalı randomizasyon yöntemiyle 12 haftalık enerji kısıtlı düşük AGE içeren veya enerji kısıtlı standart AGE içeren diyetlerden birine atanmıştır. Bireylerin sosyodemografik bilgileri, besin tüketim alışkanlıkları, besinleri pişirme yöntemleri anket formu aracılığıyla elde edilmiştir, başlangıçta ve 12 haftalık müdahaleden sonra antropometrik ölçümleri, kan basıncı ölçümleri ve 3 günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır. Ek olarak, çalışma başlangıcında ve 12. haftada bireylerin rutin tetkikleri kapsamında açlık kan glukozu ve açlık insülin değerleri, lipid profili ve cinsiyet hormonları profili ile ilgili biyokimyasal verileri kaydedilmiştir. Ek olarak bireylerden çalışma başlangıcında ve 12 hafta müdahale sonrasında toplanan serum örneklerinde, N-(karboksimetil)-lizinin (CML), çözünür ileri glikasyon son ürünü reseptörü (sRAGE), yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) seviyeleri ELISA yöntemi ile analiz edilmiştir. Ayrıca, serum antioksidan, oksidan kapasite düzeyleri analiz edilmiştir. Katılımcıların besin tüketim kayıtlarından günlük enerji ve besin ögesi tüketimleri, besinlerle AGE alımları değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde düşük AGE (n=14) ve standart AGE (n=16) gruplarında başlangıç vücut ağırlığına kıyasla benzer vücut ağırlık kaybı gözlenmiştir [sırasıyla -8,4 (-10,3 ila -5,8) vs. -5,2 (-8,8 ila -4,6) kg, p=0,183]. Bununla birlikte, düşük AGE grubunda açlık glukoz seviyeleri standart AGE grubundan önemli ölçüde daha fazla düşmüştür [sırasıyla -8,5 (-11,5 ila -3,5) vs. -0,5 (-3,7 ila 0,7) mg/dL, p=0,027]. Düşük AGE grubunda diyet müdahalesinin ardından, bel-kalça çevresi oranı (p=0,009), LDL-kolesterol (p=0,046), TNF- α (0,004), total testosteron (TT) (p=0,009), serbest-androjen indeksi (FAI) (p=0,028) ve anti-müllerian hormon (AMH) (p=0,041) seviyeleri başlangıç seviyelerine göre önemli ölçüde azalırken, seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyeleri artmıştır (p=0,042). Buna karşılık, standart AGE grubunda bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Sonuç olarak enerji kısıtlı diyet müdahalesi ile enerji kısıtlı diyet müdahalesine ek olarak diyetle AGE alımının azaltılması ile her iki diyet grubunda da benzer vücut ağırlığı kaybı gözlenmiştir. Ancak diyetle AGE alımının azaltıldığı düşük AGE grubunda olan PKOS fenotip-A hastalarında metabolik ve hormonal profillerde önemli ölçüde daha fazla iyileşme görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: İleri glikasyon son ürünleri; Diyet; Polikistik over sendromu; Vücut ağırlığı kaybı.

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TUBİTAK) tarafından 222S038 proje numarasıyla desteklenmiştir.

ABSTRACT

Ozdemir, M., Effect of Dietary Intervention on Serum Advanced Glycation End Products and Metabolic Profile in Polycystic Ovary Syndrome Patients, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Program of Nutrition and Dietetics Doctor of Philosophy Thesis, Ankara, 2024.

This study was planned and conducted to investigate the effects of energy-restricted diet containing low advanced glycation end products (AGEs) versus energy-restricted diet containing standard AGEs on serum advanced glycation end products, hormonal profile, and anthropometric measurements in individuals with polycystic ovary syndrome (PCOS) phenotype A. A total of 30 participants with PCOS aged 19-35 years who applied to Hacettepe University Faculty of Medicine, Gynecology and Obstetrics Outpatient Clinic were included in the study. Participants were assigned to either a 12-week energy-restricted low AGE diet or an energy-restricted standard AGE diet by stratified randomization. A questionnaire including sociodemographic information, food consumption habits, and cooking methods was administered to the individuals at baseline, and anthropometric measurements, blood pressure measurements, and 3-day food consumption records were taken at baseline and after the 12-week intervention. In addition, biochemical data on fasting blood glucose and fasting insulin values, lipid profile, and sex hormone profile were recorded as part of routine examinations at baseline and 12 weeks. Serum Nε(Carboxymethyl)lysine (CML), soluble receptor for advanced glycation end product (sRAGE), hs-CRP, and tnf-α levels were analyzed by ELISA method in serum samples collected from individuals at the beginning of the study and 12 weeks after the intervention. In addition, serum antioxidant and oxidant capacity levels were analyzed. Individuals' daily energy and nutrient intake and intake of AGEs from food consumption records were evaluated. When the study results were analyzed, both the low AGE (n=14) and standard AGE (n=16) groups showed similar weight loss compared to their baseline weight [-8.4 (-10.3 to -5.8) vs. -5.2 (-8.8 to -4.6) kg, respectively, p=0.183]. However, fasting glucose levels decreased significantly more in the low AGE group compared to the standard AGE group [-8.5 (-11.5 to -3.5) vs. -0.5 (-3.7 to 0.7) mg/dL, respectively, p=0.027]. In the low AGE group, waist-to-hip circumference ratio (p=0,009), LDL cholesterol (p=0,046), TNF-α (0,004), total testosterone (TT) (p=0,009), free-androgen index (FAI) (p=0,028), and anti-Müllerian hormone (AMH) (p=0,041) levels decreased significantly from baseline, whereas sex hormone-binding globulin (SHBG) levels increased after dietary intervention (p=0,042). In contrast, there was no statistically significant change in these parameters in the standard AGE group. In conclusion, both diet groups experienced similar body weight loss with the energy-restricted diet and energy-restricted diet with reduced dietary AGE intake. However, patients with PCOS phenotype-A in the low AGE group, who reduced their dietary AGE intake, showed a significantly greater improvement in metabolic and hormonal profiles.

Key words: Advanced glycation end products; Diet; Polycystic ovary syndrome; Weight loss.

This study was supported by Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) under the Grant Number 222S038.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xv
TABLolar	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Polikistik Over Sendromu (PKOS) Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.2. Polikistik Over Sendromunda Hormonal Profil	3
2.3. Polikistik Over Sendromunda Çevresel Faktörler	6
2.4. Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri	6
2.4.1. Hiperandrojenizm	7
2.4.2. Ovulatuvar Disfonksiyon	8
2.4.3. Polikistik Over Morfolojisi	8
2.5. Polikistik Over Sendromunda Uzun Vadeli Komplikasyonlar	9
2.6. Polikistik Over Sendromu Tedavisi	10
2.6.1. Yaşam Tarzı Müdahaleleri	10
2.6.2. Farmakolojik Tedaviler	11
2.7. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)	12
2.7.1. İleri Glikasyon Son Ürünleri Oluşumu	13
2.7.2. İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü (RAGE)	15
2.7.3. Çözünür İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü (sRAGE)	16
2.7.4. İleri Glikasyon Son Ürünleri Kaynakları	17
2.7.5. Besin İşleme Teknolojisinin AGE'ler Üzerine Etkileri	21
2.7.6. Besinlerle Alınan AGE'lerin Vücuttan Atılması	22
2.8. Polikistik Over Sendromu ve İleri Glikasyon Son Ürünleri	23

2.8.1. Polikistik Over Sendromunda AGE'ler ve Yumurtalık Disfonksiyonu	25
2.8.2. Polikistik Over Sendromunda AGE'ler ve Hiperandrojenizm	26
2.8.3. Polikistik Over Sendromunda AGE'ler ve Obezite	26
2.8.4. Polikistik Over Sendromunda AGE'ler ve İnsülin Direnci	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı, Örneklem Seçimi	30
3.2. Araştırmanın Genel Planı	31
3.2.1. Çalışma Modeli	31
3.2.2. Diyet Müdahalesi	33
3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	35
3.3.1. Genel Bilgiler, Genel Sağlık Bilgileri ve Beslenme Durum Bilgileri	35
3.3.2. 3.3.2. Modifiye Ferriman Gallawey Skorlaması	35
3.3.3. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Analizi	36
3.3.4. Kan Basıncı Ölçümleri	37
3.3.5. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Değerlendirilmesi	37
3.3.6. Besin Tüketim Kayıtları ve Diyetle AGE Alımı Değerlendirilmesi	38
3.3.7. Biyokimyasal Analizler	39
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizleri	42
4. BULGULAR	43
4.1. Bireylerin Genel Özellikleri	43
4.2. Bireylerin Genel Sağlık Durumlarına İlişkin Bulgular	46
4.3. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları ve Fiziksel Aktivite Düzeyleri	45
4.4. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri ve Vücut Bileşimleri	46
4.5. Bireylerin Biyokimyasal Analizleri	52
4.6. Bireylerin Serum AGE Düzeyleri ile Biyokimyasal Parametreler ve Antropometrik Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	55
4.7. Bireylerin Enerji ve Besin Ögesi Alımlarının Değerlendirilmesi	59
4.8. Bireylerin AGE (Kiloünite/Gün) Alımlarının Besin Gruplarına Göre Değerlendirilmesi	63
5. TARTIŞMA	66
5.1. Bireylerin Genel Sağlık Durumlarına İlişkin Bulgular	66
5.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları ve Fiziksel Aktivite Düzeyleri	68

5.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri ve Vücut Bileşimleri	69
5.4. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları	72
5.5. Bireylerin Enerji ve Besin Ögesi Alımları	77
5.6. Bireylerin Diyetle AGE (Kiloünite/Gün) Alımları	80
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	84
6.1. Sonuçlar	84
6.2. Öneriler	87
7. KAYNAKLAR	88
8. EKLER	109
EK-1: Etik Kurul Onayı	
EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	
EK-3: Olgu Rapor Formu	
EK-4: Tez Çalışması Orijinallik Raporu	
EK-5: Dijital Makbuz	
ÖZGEÇMİŞ	127

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFC	Antral Folikül Sayısı (Antral Follicle Count)
AGE	İleri Glikasyon Son Ürünleri (Advanced Glycation End Products)
AE-PCOS	Androjen Fazlalığı ve PKOS Topluluğu (Androgen Excess & PCOS Society)
AMH	Anti-mullerian Hormon
ASRM	Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (American Society of Reproductive Medicine)
BEBIS	Beslenme Bilgi Sistemi
BKİ	Beden Kütle İndeksi
CEL	N ε-(karboksietil) lizin
CML	N ε-(karboksimetil) lizin
ÇDYA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
DHEA-SO₄	Dehidroepiandrosteron sülfat
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DOLD	3-Deoksiglukozonelizin Dimer
DYA	Doymuş Yağ Asitleri
ELISA	Enzime Bağlı İmmünosorbent Test (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)
ESHRE	Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (European Society of Human Reproduction and Embriology)
FAI	Serbest Androjen İndeks (Free Androgen Index)
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon (Follicle-Stimulating Hormone)
GO	Glioksal
GOLD	Glioksal-lizin dimeri

GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon (Gonadotropin-Releasing Hormone)
HA	Hiperandrojenizm
HDL-K	Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (High Density Lipoprotein-Cholesterol)
HOMA-IR	Homeostatik Model Değerlendirmesi Yöntemi ile İnsülin Direnci (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance)
hs-CRP	Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein (High Sensitivity C-Reactive Protein)
ICAM	İntraselüler Adhezyon Molekülü (Intercellular Adhesion Molecule)
IL	İnterlökin
IVF	İn Vitro Fertilizasyon
LDL-K	Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (Low Density Lipoprotein-Cholesterol)
LH	Lüteinleştirici Hormon
mFG	Modifiye Ferriman Gallwey
MOLD	Metil-Glioksal-Lizin Dimer
MG	Metilglioksal
NF-κB	Nükleer faktör-Kappa B
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health)
OA	Oligo-anovülasyon
PAL	Fiziksel Aktivite Düzeyi (Physical Activity Level)
PAR	Fiziksel Aktivite Oranı (Physical Activity Ratio)
PKOM	Polikistik Over Morfolojisi
PKOS	Polikistik over sendromu

RAGE	İleri glikasyon son ürünleri reseptörü (Receptor for Advanced Glycation Endproducts)
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SHBG	Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin (Sex Hormone Binding Protein)
sRAGE	Çözünür İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü (Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products)
TAS	Total Antioksidan Durum (Total Antioxidant Status)
TDYA	Tekli Doymamış Yağ Asitleri
TEH	Toplam Enerji Harcaması
TG	Trigliserit
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör- α
TOS	Total Oksidan Durum (Total Oxidant Status)
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
VLDL-K	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol (Very Low Density Lipoprotein-Cholesterol)
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Modifiye Ferriman – Gallwey skorlama skalası	8
2.2. AGE'lerin oluşum süreci	13
2.3. İleri glikasyon son ürünlerinin oluşumunu etkileyen faktörler	19
2.4. Besin kaynaklı AGE'lerin metabolik ve hormonal bozuklukta olası rolleri	23
3.1. Çalışmanın genel akış şeması	32
4.1. D-AGE grubunda yer alan bireylerin biyokimyasal parametrelerinin referans değerlerine göre dağılımı	53
4.2. S-AGE grubunda yer alan bireylerin biyokimyasal parametrelerinin referans değerlerine göre dağılımı	53
4.3. Bireylerin diyetle toplam aldıkları CML (kiloünite/gün) miktarlarının besin gruplarına göre dağılımı	65
4.4. Bireylerin diyetle toplam aldıkları CML (kiloünite/gün) miktarlarının besin gruplarına göre dağılımı	65

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Polikistik Over Sendromu için Tanı Kriterleri	7
2.2. Bazı besinlerin AGE içerikleri	19
4.1. Bireylerin genel tanımlayıcı özelliklerine göre dağılımları	43
4.2. Katılımcıların PKOS ile ilişkili sağlık bilgileri	44
4.3. Bireylerin başlangıçta ana ve ara öğün tüketim durumlarına göre dağılımları	45
4.4. Bireylerin gruplara göre kullandıkları pişirme yöntemlerinin değerlendirilmesi	45
4.5. Bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri	46
4.6. Bireylerin ağırlık kaybı programı öncesi, 6.hafta ve 12.hafta BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı sınıflamasına göre dağılımları	49
4.7. Bireylerin başlangıç, 6. hafta ve 12. haftadaki antropometrik ölçümleri ve kan basıncı değerleri	50
4.8. Bireylerin başlangıç ve 12.hafta bazı antropometrik ölçümleri ve hirsutizm skoru değerleri	51
4.9. Başlangıçta ve 12 haftalık takipte gruplar arasında biyokimyasal özelliklerin karşılaştırılması	54
4.10. Diyet gruplarının başlangıç serum CML ve sRAGE değerleri ile antropometrik ölçümler ve kan basınçları arasındaki ilişki	55
4.11. Diyet gruplarının 12.hafta serum CML ve sRAGE değerleri ile biyokimyasal parametreleri arasındaki ilişki	56
4.12. Diyet gruplarının başlangıç serum CML ve sRAGE değerleri ile diyet CML ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki	57
4.13. Diyet gruplarının 12.hafta serum CML ve sRAGE değerleri ile diyet CML ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki	58
4.14. Bireylerin ağırlık kaybı programı öncesi ve on iki haftalık takip sürecinde diyetle günlük AGE, enerji ve makrobesin ögesi alımları	61
4.15. Bireylerin ağırlık kaybı programı öncesi ve on iki haftalık takip sürecinde diyetle günlük mikrobiyotik ögesi alımları.	62
4.16. Bireylerin besinlerden ve besin gruplarından ve diyetle aldığı toplam karboksimetillizin (kiloünite/gün) miktarları	64

1.GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme ve metabolik işlev bozukluklarıyla birlikte, üreme çağındaki kadınların %6 ila %20'sini etkileyen yaygın endokrin bozukluklardan biridir (1, 2). Polikistik over sendromunun en yaygın semptomları arasında oligomenore (adet düzensizliği), hirsutizm, insülin direnci, obezite ve metabolik sendrom yer almaktadır (3, 4). PKOS ayrıca infertilite ve gebelik komplikasyonları gibi üreme (5), tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve kardiyovasküler hastalık riskinin ve yaygınlığının yüksek olması gibi metabolik ve anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesinin kötüleşmesi gibi psikolojik sorunlarla da karakterize edilmektedir (6). PKOS'un etiyolojisi hala bilinmemektedir ancak insülin direnci, yağ dokusu düzensizliği, anormal steroid hormon üretimi ve hipotalamik-hipofiz-yumurtalık bozukluğu gibi insan vücudundaki diğer metabolik yollarda anormal bir fonksiyona neden olabilen çevresel ve genetik faktörler de dahil olmak üzere farklı hipotezlerle ilişkilendirilmiştir (1, 7, 8). PKOS'da artan pro-inflamatuvar moleküllerden birinin de ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) olduğu belirtilmiştir. PKOS'lu kadınların serum AGE'lerinin yüksek olduğu ve yumurtalıklarında proinflatuar ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE)'nin arttığı gösterilmiştir (9).

İleri glikasyon son ürünleri, proteinlerin, nükleik asitlerin veya lipidlerin serbest amino grupları ile indirgeyici şekerlerin karbonil gruplarının enzimatik olmayan reaksiyonları sonucu endojen olarak oluşturulan çeşitli reaktif moleküller grubudur. AGE'ler bir kez oluştuktan sonra hücre dışı matrisin bazal membranındaki kolajen gibi anahtar moleküller arasında çapraz bağların oluşumu yoluyla veya hücre zarı reseptörü RAGE'ye bağlanarak hücre içi inflamatuvar ve apoptotik yolların aktivasyonuna yol açar ve hücre yapısına zarar verir (9). Vücut tarafından endojen olarak oluşabildiği gibi yüksek seviyelerde AGE içeren besinlerle veya sigara ile ekzojen olarak da vücuda alınabilmektedir. Ekzojen AGE kaynakları kızartma, ızgara, fırınlama başta olmak üzere besinlerin yüksek sıcaklıkta ve kuru ısıda pişirilmesi ile oluşmaktadır (10). AGE'lerin oksidatif strese neden olarak enzimatik aktiviteleri değiştirdiği, sitotoksik yolları etkileyerek veya nükleik asitlere zarar vererek; T2DM, yaşlanma, alzheimer hastalığı, ateroskleroz, böbrek hastalıkları ve PKOS gibi farklı

hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir (11). Son zamanlarda AGE'lerin PKOS hastalarının granüloza hücrelerinde biriktiğı ve steroidogenez, glukoz metabolizması ve proinflatuar sitokinlerin üretimi gibi bir dizi hücrenel süreci etkileyerek patolojiye katkıda bulunduğı kabul edilmiştir (12). PKOS'lu kadınlarda endojen olarak üretilen veya modern ısıt işlem görmüş diyetlerden ekzojen olarak emilen yüksek AGE seviyeleri gözlenmektedir ve *in vitro* deneylerden, hayvan modellerinden ve insan çalışmalarından elde edilen veriler, AGE'lerin PKOS patogeneğine ve bunun metabolik ve üreme sonuçlarına katkıda bulunabileceğine dair kanıtlar sunmaktadır (9, 13-15).

Bu araştırmanın amacı PKOS tanısı almış bireylerde enerji kısıtlı bir diyet müdahalesi ile birlikte enerji kısıtlı diyet müdahalesine ek olarak diyetle AGE alımının azaltılmasının metabolik profil, hormonal profil, ağırlık kaybı ve vücut bileşimi üzerine etkisinin incelenmesidir.

Araştırma aşağıdaki hipotezler üzerine kurulmuştur:

Hipotez 1: “PKOS’lu bireylerin serum AGE düzeyleri, biyokimyasal göstergeler ve antropometrik ölçümler ile ilişkilidir.

Hipotez 2: “Enerji kısıtlı düşük AGE içeren diyet ile enerji kısıtlı standart AGE içeren diyet arasında serum AGE düzeyleri açısından fark vardır.”

Hipotez 3: “Enerji kısıtlı düşük AGE içeren diyet ile enerji kısıtlı standart AGE içeren diyet arasında biyokimyasal göstergeler açısından fark vardır.”

Hipotez 4: “Enerji kısıtlı düşük AGE içeren diyet ile enerji kısıtlı standart AGE içeren diyet arasında vücut ağırlığı kaybı ve antropometrik ölçümlerdeki değişiklikler açısından fark vardır.”

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu Tanımı ve Epidemiyolojisi

Polikistik over sendromu (PKOS), karmaşık hormon salgılanması, çoklu genler ve çoklu yolakları içeren en yaygın jinekolojik endokrin hastalıktır. Aşırı androjen salgılanmasının yanı sıra üreme ve metabolik işlev bozuklukları sendromun başlıca özellikleridir (16). Polikistik over sendromu hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi gibi androjen fazlalığı ve oligo-ovülasyon ve/veya polikistik over morfolojisi (PKOM) gibi over disfonksiyonu şeklinde belirti ve semptomların bir kombinasyonu ile tanımlanan heterojen bir hastalıktır. Klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi ve hiperprolaktinemi gibi bazı spesifik tanıların dışlanması koşuluyla tanı konulur (17). Menopoz öncesi kadınlarda PKOS prevalansı %6 (daha kısıtlayıcı eski kriterler kullanıldığında) ile %20 (daha kapsayıcı güncel tanımlar kullanıldığında) arasında değişmektedir (18-20). Bu oranlar PKOS'un üreme çağındaki kadınlarda en yaygın endokrin ve metabolik bozukluk belirtilmesine neden olmaktadır (21-23). Bu sendrom genellikle büyümüş ve işlevsiz yumurtalıklar, aşırı androjen seviyeleri ve insülin direnci ile ilişkilidir (24). Lüteinleştirici hormonun (LH), folikül uyarıcı hormona (FSH) oranının yüksek olması ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) sıklığının artması PKOS'un altında yatan nedenler olarak bilinse de (25), kesin etiyoloji kapsamlı bir şekilde bilinmemektedir (25, 26). Çalışmalar; insülin direnci, hiperandrojenizm, çevresel faktörler, genetik ve epigenetik dahil olmak üzere PKOS etiyolojisinde farklı iç ve dış faktörlerin rolünden bahsetmektedir. Buna ek olarak, PKOS'un kardiyovasküler hastalıklar, T2DM, metabolik sendrom, depresyon ve anksiyete gibi daha ileri komplikasyon riskini artırdığı da bilinmektedir (26-28).

2.2. Polikistik Over Sendromunda Hormonal Profil

Hipotalamus ve hipofiz bezlerinde meydana gelen ve yumurtalıkların faaliyetlerini de etkileyen hormonal bir dengesizlik, PKOS'un başlangıcında rol oynayan faktörlerden biridir. Bu nedenle, PKOS'un teşhisi sırasında LH, FSH, progesteron, testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO₄) seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), anti-müllerian hormon (AMH) gibi farklı hormonların değerlendirilmesi önemli rol oynamaktadır (29, 30).

Steroid hormonu, yumurtalıkların sistematik işleyişi ve doğurganlığın korunmasına yardımcı olan adet döngüsü yönetimi için hayati öneme sahiptir (31). Ancak sürekli değişen steroid hormon seviyesi, yumurtalık fonksiyonunu bozarak yumurtalık kesesinin içinde bir kist oluşmasına neden olur (32). Artmış LH, testosteron seviyeleri ve azalmış östrojen ve progesteron seviyeleri PKOS'ta önemli değişkenlerdir (31, 32). Nöroendokrin açıdan bakıldığında, PKOS'un ayırt edici bir özelliği, gonadotropinlerin uygunsuz salgılanması ile temsil edilir ve hipotalamus-hipofiz-yumurtalık ekseninde bir değişikliğin varlığını gösterir: özellikle bazal koşullarda LH piklerinin sıklığında artış ve gonadotropin salgılatıcı hormon testine aşırı yanıt vardır. Lüteinleştirici hormon, hiperandrojenizme yol açan yumurtalık teka hücrelerinin aşırı çoğalmasından sorumlu olabilir. Normal veya düşük FSH seviyelerinde, yumurtalık granüloza hücrelerinin FSH'ye tepki verme yeteneği azalır. Düşük ancak sabit FSH seviyeleri, yeni foliküllerin büyümesini sürekli olarak uyarır, ancak bu foliküller tam olarak olgunlaşamaz, tıkanabilir ve yumurtlama gerçekleşmez. Tıkanan foliküller, LH uyarısı ile sürekli olarak androjen salgılar ve bu da yumurtalıklardaki stromal bölgenin aşırı büyümesine yol açar (25).

- LH/FSH oranının 2,5'in üzerinde olması, genellikle hipofiz bezinin hipotalamustan gelen uyarılara daha duyarlı hale gelmesi veya hipotalamusun bu uyarıyı farklı şekilde göndermesinin bir sonucu olabilir. Gonadotropin salgılatıcı hormonun dalgalar halinde salınmasının, gonadotropin hormonlarının üretimini etkileyebileceği gözlemlenmiştir. Özellikle, GnRH'nin dalgalar halinde salınması LH üretimini artırırken, düşük dalgalar FSH üretimini artırır. Polikistik over sendromu olan kadınlarda, bu dalgalı salgılama LH üretimini artırabilir. FSH'nin kısmi baskılanması, bu hormonun östrojenin geri bildirimine daha duyarlı olmasına ve GnRH'ye karşı duyarsızlığın artmasına neden olabilir (30, 33).

Anti-Müllerian hormon, normal bir kadın üreme sisteminde, henüz olgunlaşmamış folikülleri toplayarak bu foliküllerin gelişimini izler. Foliküller yeterince büyüdüğünde AMH seviyesi düşer. Bu süreç, hipofiz bezinin, foliküllerin gelişmesi için FSH salgılamasını tetikler. Foliküller olgunlaştığında ise FSH, androjenlerin östrojenlere dönüşebilmesi için gonadların LH salgılamasını sağlar (34). Östrojen, gonadları uyarak LH salgılanmasını tetikler ve bu da olgun yumurtanın salınmasına yol açar. Östrojen, hipotalamusa LH seviyelerini düşürmesi için sinyal

verdikten sonra, boş kalan folikül korpus luteuma dönüşür. Eğer serbest bırakılan yumurta döllenmezse, korpus luteum tarafından üretilen maddeler menstrüel kanama olarak vücuttan atılır (35). Ancak araştırmalar, PKOS'ta yüksek AMH seviyelerinin, olgunlaşmamış foliküllerin sayısını artırdığını, bu foliküllerin FSH'ye duyarlılığını azalttığını ve aromataz enziminin etkisini engellediğini göstermektedir. Sonuç olarak, olgunlaşamayan foliküller birikerek, kusurlu bir hücre ölümü (apoptoz) süreci nedeniyle PKOS'lu kadınlarda folikül sayısı artar ve bu da yumurtlama (ovülasyon) problemlerine yol açar (34, 36). PKOS'da aromataz inhibisyonu nedeniyle artan androjen konsantrasyonları, yumurta salınımından sonra bile azalmayan LH ve östrojenleri artıracak, böylece sentezlenen korpus luteum boşalmayacak ve menstrüel akıntı olmayacaktır. Bu anovülasyon mekanizması daha sonra PKOS'ta infertiliteye neden olabilir (32, 34). Hiperinsülinemi, yumurtalık teka hücrelerini etkileyerek, testosterona bağlanarak seks hormonlarının düzenlenmesinde rol oynayan SHBG karaciğer tarafından üretimini azaltır ve bu da androjen seviyelerinin yükselmesine yol açar. Seks hormonu bağlayıcı globulinin azalması, testosteron seviyelerini artırarak pankreasın beta hücrelerinin işlevini olumsuz etkiler. Bu durum, glukoz ve yağ metabolizmasında bozulmalara neden olur ve insülin direnci ile obeziteye yol açar (37, 38). Yüksek androjenler, insülin direncine katkıda bulunan serbest yağ asitleri üreten visseral yağ dokusunu bile uyarır (38). Seks hormonu bağlayıcı globülin, karaciğerde üretilen ve seks hormonlarını (androjenler ve östrojenler) bağlayabilen bir proteindir, hormonların hedef dokulara ulaşmasını kontrol eder. Polikistik over sendromlu kadınlarda SHBG seviyeleri, sağlıklı bireylere kıyasla yaklaşık %50 azalır, bu da serbest androjen seviyelerinin artmasına yol açar. Polikistik over sendromlu kadınlarda, AMH düzeyleri, PKOS'u olmayanlara göre yükselmiştir ve bu artış, sendromun klinik şiddetiyle paralel olarak ilerler. Bilimsel araştırmalar, AMH seviyelerindeki artışın, androjenlerin foliküllerin erken gelişim aşamalarındaki uyarıcı etkisiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, AMH serum seviyelerindeki artış, over kaynaklı hiperandrojenizmin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (39).

2.3. Polikistik Over Sendromunda Çevresel faktörler

Endojen faktörlere ek olarak, bazı çevresel faktörler de PKOS'da etiyolojik unsurlar olarak kabul edilmektedir. Çevresel toksinler, diyet ve beslenme, fiziksel aktivite eksikliği, bağırsak mikrobiyotası, AGE'ler ve fetal programlama hipotezi, PKOS ilerlemesinde önemli çevresel nedenlerden bazılarıdır (40, 41). Bisfenol A ve nikotin gibi çeşitli yollarla vücuda girebilen çevresel toksinler, androjen seviyelerinin artmasına ve üreme sağlığının bozulmasına neden olmaktadır (42). Fetal programlamaya göre, düşük doğum ağırlığı, beslenme bozukluğu ve annelerin fetal gelişim sırasında daha yüksek androjen seviyelerine maruz kalması, ergenlik döneminde PKOS ilerlemesine katkıda bulunabilmektedir (40).

2.4. Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri

Günümüzde PKOS için önerilen farklı tanı kriterleri vardır ancak üç tanı kriteri yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk olarak 1990 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü (*National Institutes of Health*, NIH) kriterlerine göre fenotip A (hiperandrojenizm+oligo-anovülasyon+polikistik over morfolojisi) ve fenotip B (hiperandrojenizm+oligo-anovülasyon, ancak polikistik over morfolojisi değil) olmak üzere iki fenotip tanımlanmıştır. A fenotipi genellikle “tam” PKOS fenotipi olarak ve hem A hem de B fenotipleri genellikle “klasik” PKOS olarak adlandırılmaktadır. Daha sonra 2003 yılında, Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (*European Society of Human Reproduction and Embryology*, ESHRE) ile Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (*American Society of Reproductive Medicine*, ASRM) tarafından Rotterdam'da düzenlenen toplantıda, NIH kriterlerine ek olarak ultrasonda polikistik over morfolojisinin (PKOM) görülmesinin PKOS tanısına dahil edilmesine karar verilmiştir. Ayrıca, oligo-anovülasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm ve PKOM koşullarından en az ikisinin varlığı durumunda PKOS tanısı koyulabileceğine karar verilmiştir (43). Son olarak, 2006 yılında Androjen Fazlalığı ve PKOS Topluluğu (*Androgen Excess & PCOS Society*, AE-PCOS) tarafından hiperandrojenemiye ek olarak oligo-anovülasyon veya PKOM'dan en az birinin bulunmasının tanıda kullanılması önerilmiştir (17). Tanı kriterlerinin yanı sıra 2012 NIH konsensusunda 2003 Rotterdam'ın kullanılmasını, ancak tanımlanan spesifik PKOS fenotiplerinin belirtilmesi şartıyla tavsiye etmiştir (44). Rotterdam tanımı en yaygın kullanılan PKOS

sınıflandırmasıdır ve şu anda çoğu bilimsel topluluk ve sağlık otoritesi tarafından desteklenmektedir (43, 45, 46). Bu üç tanım, klasik olmayan konjenital hiperplazi, hiperprolaktinemi, tiroid disfonksiyonu, hiperkortizolizm ve androjen salgılayan tümörler gibi PKOS ile örtüşen belirti ve semptomlara sahip olabilecek belirli bozuklukların dışlanması gerektirmektedir (17, 43).

Tablo 2.1. Polikistik Over Sendromu için Tanı Kriterleri (17, 43).

	1990 NIH	2003 ESHRE/ASRM (Rotterdam)	2006 AE-PKOS Derneği	2012 NIH Konsensüsü
Kriter	2 kriterden 2'si gereklidir:	3 kriterden 2'si gereklidir:	2 kriterden 2'si gereklidir:	Önerilen 2003 Rotterdam kriterlerinin kullanımı, spesifik fenotiplerin tanımlanması şartıyla;
	1. HA 2. OA	1. HA 2. OA 3. PKOM*	1. HA 2. Yumurtalık disfonksiyonu (OA, PKOM veya her ikisi*)	Fenotip A: HA+OA+PKOM* Fenotip B: HA+OA Fenotip C: HA+PKOM* Fenotip D: OA+PKOM*

NIH; Ulusal Sağlık Enstitüsü, ESHRE/ASRM; Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Topluluğu/Amerika Üreme Sağlığı Topluluğu, AE-PKOS; Androjen Fazlalığı-PKOS; HA, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm veya her ikisi; OA, oligo-anovülasyon; PKOM, polikistik over morfolojisi. *PKOM, yumurtalık hacmi 10 cm³'ten (veya 10 mL) büyük olan en az bir yumurtalık veya artmış antral folikül sayısı (AFC), yani yumurtalık korteksinde 2-9 mm çapında kistler olarak görülebilenler veya her ikisi olarak tanımlanır.

2.4.1. Hiperandrojenizm

Tüm PKOS'lu kadınlarda olmasa da çoğunda hiperandrojenizmin hem klinik hem de biyokimyasal belirtileri bulunmaktadır (47). Hirsutizm klinik hiperandrojenizmin ana bulgusuyken, akne ve androjenik alopesi daha az spesifik deri bulgularıdır. Yüksek serum androjen seviyeleri biyokimyasal hiperandrojenizm veya hiperandrojenemi olarak adlandırılır.

Alopesi, Ludwig görsel skoru kullanılarak değerlendirilebilir. Akne için evrensel olarak kabul edilmiş bir görsel değerlendirme mevcut değildir (48). Hiperandrojenizimli hastaların yaklaşık %80'inde hirsutizm mevcuttur (17). PKOS'lu hastaların yaklaşık %60-80'inde over ve adrenal kaynaklı biyokimyasal ve klinik hiperandrojenizm gözlenmekte, dolayısıyla varlığı PKOS'un Rotterdam kriterlerine göre teşhis edilmesi için gerekli olmasa bile sendromun temel özelliklerinden birini oluşturmaktadır (49). Hiperandrojenizm, total testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO₄) ve serbest androjenler → hesaplanmış

serbest testosteron seviyeleri veya serbest androjen indeksi (FAI) aracılığıyla değerlendirilmektedir. Serbest testosteron tayini hatalı olabilir; bu nedenle Rotterdam'daki Konsensüs Konferansı, daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu için FAI hesaplamasının tercih edilmesi gerektiğini belirlemiştir (50).

2.4.2. Ovulatuvar Disfonksiyon

Ovulatuvar disfonksiyon klinik olarak düzensiz adet döngüleri ile kendini gösterir; yetişkinlerde düzensiz döngüler <21 veya >35 günlük döngü uzunlukları veya yılda <8 adet döngüsüne sahip olmak olarak tanımlanır. Bir kadında 15 yaşına kadar amenore olarak adlandırılan adet görmeme durumu ortaya çıktığında veya adetten sonra 3 yıldan fazla süre adet görememe gerçekleştiğinde ovulatuvar disfonksiyon tanısı koyulabilmektedir. PKOS oligo-anovülasyonun en yaygın nedenidir ve %70'ini oluşturur (51). PKOS'lu kadınların yaklaşık %80'inde ovulatuvar disfonksiyon vardır (17). Bununla birlikte, tüm oligo-anovülasyon, klinik olarak belirgin oligo-amenore (adet görmeme) şeklinde ortaya çıkmaz. Bazı kadınlarda, ovulasyon bozukluğu sık adet kanamaları (polimenore) olarak kendini gösterebilirken, diğer kadınlar 'düzenli' adet döngüleri (ömenore) ile başvurabilir. Aslında, ömenoreik olduğunu belirten hirsutizm (aşırı kıllanma) sorunu yaşayan kadınların yaklaşık %40'ının oligo-anovülasyon (yumurtlama bozukluğu) yaşadığı bildirilmiştir (52).

2.4.3. Polikistik Over Morfolojisi

Polikistik over morfolojisi histopatolojik olarak tespit edilebilse de, klinik olarak genellikle transvajinal ultrasonografi ile belirlenir. Polikistik over morfolojisi, en az bir overin hacminin 10 cm³ (veya 10 mL) üzerinde olması ya da over korteksinde 2-9 mm çapında çok sayıda antral folikül (kistler) bulunmasıyla tanımlanır (53). Ultrasonografide polikistik over morfolojisi, PKOS'un en yaygın özelliğidir ve kadınların üçte birini etkiler. Ancak, polikistik over morfolojisi yüksek prevalansa sahip olduğu için PKOS tanısı koymakta düşük prediktif değere sahiptir. Çünkü PKOM'lu dört yetişkin kadından sadece birine PKOS tanısı konmaktadır (54). Yayınlanan yeni Uluslararası PKOS Kılavuzu (2018), PKOS tanısı için yumurtalık başına 20 antral folikül (2-9 mm) ve/veya 10 mL yumurtalık hacmi kullanarak PKOM tanımlama kriterlerini güncellemiştir. Bu kılavuza göre, 8 MHz dönüştürücü frekansı ile yapılan ultrason incelemesi esas alınmıştır. Daha eski ultrason ekipmanları (<5

MHz) için ise kriter, 10 mL yumurtalık hacmi olarak belirlenmiştir. Uluslararası PKOS Kılavuzu'na göre, PKOM tanımının 12 yerine 20 antral folikül sayısı ile yapılması, seçilmemiş bir popülasyonda PKOM prevalansını %36,5'ten %12,5'e düşürmüştür (55). Menarştan önce, etkilenen çocuklar aşırı veya erken adrenarş (yaşa göre normalden fazla adrenal androjen üretimi) ile kendini gösterebilir. Diğer taraftan, kadınlar yaşlandıkça ve menopoza yaklaştıkça, androjen üretimi azalır ve bu da hirsutizm (aşırı kıllanma) ile oligo-anovülasyonun (yumurtlama bozukluğu) klinik belirtilerinin iyileşmesine yol açabilir (44).

2.5. Polikistik Over Sendromunda Uzun Vadeli Komplikasyonlar

Vücut yağ oranının aşırı artışı, PKOS ile ilişkilendirilmiş olup, PKOS'lu kadınların %30 ila %60'ında obezite görülmektedir. Ayrıca, PKOS'lu bireylerin yaklaşık %75'inde insülin direnci olduğu tahmin edilmektedir. İnsülin direnci, hem normal düzeyde hem de glisemik yükleme sonrası dolaşımdaki insülin seviyelerinin artmasıyla karakterizedir. Bu durumda, insülin, glukoz üretimi, alımı ve/veya yağ parçalanması gibi metabolik işlemleri düzgün şekilde yönlendiremeyerek, vücut daha fazla insülin üretmeye gereksinimi duyar (30, 56). İnsülin direnci ve buna bağlı yüksek insülin seviyeleri, PKOS'un gelişiminde önemli bir rol oynar ve bu sendromu yaşayan kadınlarda çeşitli metabolik ve üreme sorunlarına yol açabilir. Ayrıca, insülin direnci ve ilişkili hiperinsülinemi, yumurtalıkların steroid üretiminde anormalliklere neden olabilir ve bu da anovülasyon (yumurtlama bozukluğu) ile hiperandrogenizmin (aşırı androjen üretimi) gelişmesine katkı sağlar. Özellikle, yüksek insülin seviyeleri teka hücrelerinin çoğalmasını tetikler, LH aracılı androjen salgısını artırır ve LH ile insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörlerinin ekspresyonunu artırır (57, 58). İnsülin direnci ve yeterince kontrol edilmeyen yüksek insülin seviyeleri nedeniyle, PKOS'lu kadınlar bozulmuş glukoz toleransı ve T2DM açısından daha yüksek risk altındadır. PKOS'lu bireylerde T2DM görülme olasılığı, yaşa göre eşleştirilmiş kontrol grubuna kıyasla beş ila yedi kat daha fazladır (59). Ayrıca, kardiyovasküler hastalık ve T2DM riskini artıran bir belirti ve semptomlar kompleksi olan metabolik sendrom açısından da yüksek risk altındadırlar. Genel olarak, PKOS'da metabolik sendrom prevalansı, nasıl tanımlandığına bağlı olarak, PKOS'lu kadınlarda, benzer yaş ve vücut ağırlığına sahip olup bu hastalığa sahip olmayan kadınlara göre iki kat daha yüksek görünmektedir. Ayrıca, PKOS'lu hastalar, non-alkolik yağlı

karaciğer hastalığı olarak da adlandırılan makrovasküler hepatik steatoz açısından daha yüksek risk altındadır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, tedavi edilmediği takdirde anormal karaciğer fonksiyonu, steatohepatit, siroz ve nadiren hepatoselüler karsinom ile sonuçlanabilir (44, 59).

Dislipidemi PKOS'lu kadınlar arasında daha yaygındır. PKOS'lu obez kadınlar daha yüksek trigliserit ve daha düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerine sahip olma eğilimindedir ve ayrıca daha yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyelerine sahip olabilirler (60, 61). Hipertansiyon da PKOS'lu kadınlarda ve özellikle PKOS'lu genç, obez kadınlarda kontrollere kıyasla daha yaygındır, ancak obezite varlığından bağımsız olarak artmış bir insidans da vardır (62). Koroner arter hastalığı için kanıtlar PKOS'lu kadınlarda artmış görünmektedir. Venöz tromboembolizm de PKOS'lu kadınlarda daha yaygındır ve östrojen içeren oral kontraseptif kullanan hastalarda kontrollere kıyasla iki kat artmış risk söz konusudur (63). Hiperandrojenizmin neden olduğu kalıcı yumurtalık dokusu inflamasyonu, PKOS'ta kistik foliküllerin gelişmesine yol açan foliküllerin olgunlaşmasını etkileyen İnterlökin 6 (IL6), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), C reaktif protein, IL1 β , IL17 ve IL18 seviyelerinde artışa neden olmaktadır (64, 65).

2.6. Polikistik Over Sendromunun Tedavisi

2.6.1. Yaşam Tarzı Müdahaleleri

Obezitenin üreme, metabolik ve psikososyal sağlık üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulduğunda, sağlıklı beslenme, fiziksel aktivitenin artırılması gibi yaşam tarzı müdahaleleri, ve davranışsal stratejilerin uygulanması, PKOS için ilk basamak tedavidir (66). PKOS'lu fazla kilolu kadınlarda az miktarda ağırlık kaybına bile yol açan yaşam tarzı tedavisinin, biyokimyasal üreme sonuçlarını, insülin direnci belirteçlerini ve adipozite dağılımını iyileştirdiği bildirilmiştir (67). Ağırlık kaybının psikososyal durum ve yaşam kalitesi, hiperandrojenizm, insülin direnci, lipid profilleri, yumurtlama, adet döngüsü, doğurganlık, T2DM için risk faktörleri ve kardiyovasküler hastalık üzerinde de önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir (68, 69). PKOS'lu, fazla kilolu ve obez kadınlarda diyetle enerji alımını azaltmak ve ağırlık kaybını sağlamak için genel popülasyon önerilerine uygun olarak çeşitli dengeli beslenme yaklaşımları önerilmektedir. Polikistik over sendromlu kadınlar yaşamları

boyunca genel sağlıklı beslenme ilkeleri açısından takip edilmelidir. Vücut ağırlığı fazla olan bireylerde vücut ağırlığı kaybını sağlamak için, bireysel enerji gereksinimleri, vücut ağırlığı ve fiziksel aktivite seviyeleri de dikkate alınarak %30 veya 500-750 kcal/gün (1200-1500 kcal/gün) enerji açığı önerilmektedir. Polikistik over sendromlu kadınlarda, herhangi bir enerji eşdeğeri diyet türünün diğerinden daha iyi olduğuna veya PKOS'lu olmayan kadınlara kıyasla ağırlık yönetimi müdahalesine farklı bir yanıt olduğuna dair kanıt yoktur veya sınırlıdır (69). Yapılandırılmış bir egzersiz eğitim programını takiben PKOS'lu kadınlarda antropometrik ölçümlerde, insülin duyarlılığında, lipid profilinde, kardiyopulmoner fonksiyonda, inflamatuvar belirteçlerde ve regl sıklığında iyileşme ile fiziksel egzersizin önemli faydaları tanımlanmıştır (70). Egzersizle ilgili genel tavsiyeler, haftada 150 dakika veya 75 dakika şiddetli yoğunlukta egzersizi içermektedir. Ağırlık kaybı, ağırlık artışının önlenmesi ve daha fazla sağlık yararı için haftada en az 250 dakika orta yoğunlukta veya haftada 150 dakika şiddetli yoğunlukta aktivite önerilmektedir (69). Yaşam tarzı programlarının etkinliği, ağırlık yönetimi, sağlıklı yaşam tarzı ve duygusal refahı optimize etmek için hedef belirleme, kendini izleme, uyarıcı kontrolü, problem çözme, yavaş yeme, değişiklikleri pekiştirme ve nüksetmeyi önleme gibi davranışsal stratejiler dahil edildiğinde artmış görünmektedir (71). Ağırlık kaybı, artan fiziksel aktivite ve daha fazla meyve ve sebze tüketme gibi yaşam tarzı değişiklikleri, anovülasyon, hiperandrojenizm, hiperinsülinemi gibi PKOS semptomlarının şiddetini azaltır ve böylece metabolik yolları ve uzun vadeli komplikasyonları iyileştirir (72, 73). Yaşam tarzı değişiklikleri PKOS yönetimi için birinci basamak tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Temel hedef vücut ağırlığı kaybıdır, bu nedenle fiziksel aktivitenin artırılması, düşük glisemik indeksli enerji kısıtlı diyet, doymuş ve trans yağ asidi alımının azaltılması ve D vitamini, omega-3 gibi olası eksikliklere dikkat edilmesi gibi diyet yönetimi uygulamaları önem taşımaktadır (16).

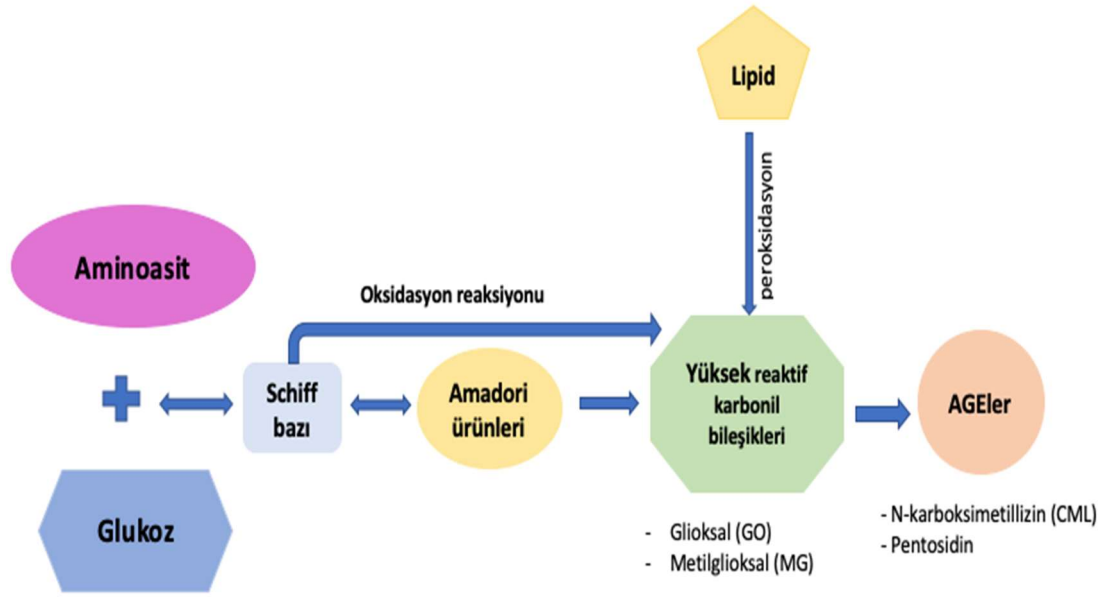
2.6.2. Farmakolojik Tedaviler

PKOS yönetiminde, kombine oral kontraseptif ilaçlar tercih edilmektedir. Hirsutizm ve akne gibi birden fazla PKOS semptomu bu ilaçlarla kontrol edilebilmektedir (69). Oral kontraseptifler SHBG ve FSH'yi yükseltirken LH, serbest testosteron ve yumurtalık androjen üretimini düşüren bir progestojen ve östrojen kombinasyonu içerir (74). Metformin, öncelikle PKOS'un metabolik etkilerini

yönetmek için önerilir. Letrozol veya klomifen sitrat, yumurtlamayı indüklemek için birinci basamak tedavi olarak kabul edilir ve gonadotropin tedavisi, PKOS'lu anovulatuvar kadınlarda doğurganlık için ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir (69, 75).

2.7. İleri Glikasyon Son Ürünleri

İleri glikasyon son ürünleri, bir indirgeyici şekerin serbest karbonil grubu ile bir proteinin amin grubu arasındaki tipik bir enzimatik olmayan esmerleşme reaksiyonu olarak bilinen Maillard reaksiyonunun ürünleridir (76). AGE'ler ilk olarak 1912 yılında Fransız bilim adamı Louis Camille Maillard tarafından rapor edilmiş, bu nedenle Maillard reaksiyonu olarak adlandırılmıştır. Maillard reaksiyonu, amino asitlerin glukoza katıldığı bir ilk adımdır (77). Fizyolojik olarak Maillard reaksiyonu vücutta günde sadece birkaç saat gerçekleşir ve Schiff bazını oluşturur. Ancak haftalar ve aylar süren kronik hiperglisemide bu reaksiyon şiddetlenir ve glukozlanmış hemoglobin (HbA1c) ve amadori ürünleri seviyelerinin artmasına neden olur (78). Proteinin amino grubu, indirgen şekerin karbonil grubu ile etkileşime girerek tersinir Schiff bazları oluşturur ve bunlar nispeten kararlı amadori ürünlerine dönüşür (79). Her iki reaksiyon da tersinirdir ve ürünlerin miktarı artan glukoz konsantrasyonu ile birlikte artar. Bu nedenle, hiperglisemi AGE'lerin oluşumunu ve birikimini hızlandırır (80). Amadori ürünleri dehidrasyon ve çeşitli yüksek reaktif ara karbonil bileşiklerine yeniden düzenlenir, bunlar da oksidatif koşullar altında stabil AGE'lere dönüştürülür (Şekil 2) (79). AGE'ler bir kez oluşuktan sonra proteinlerin geri dönüşümsüz çapraz bağlanmasına, protein yapısının ve işlevinin kaybına, ardından apoptozise ve hücrel yapıların hasar görmesine neden olur (81, 82). AGE'ler, N-karboksimetilizin (CML), pentosidin, 1,2-dikarbonil öncü bileşikleri glioksal ve metilglioksal gibi 20'den fazla üyeden oluşan heterojen bir bileşik grubunu oluşturur. Pentosidin ve CML en yaygın olarak çalışılan AGE'lerdir (83, 84) ve çeşitli dokularda diyet AGE birikiminin belirteçleri olarak kullanılmıştır (84-86).



Şekil 2.2. AGE'lerin oluşum süreci (87).

İşlenmiş ve/veya ısıtılmış besinlerin ve yağ ile şeker açısından zengin Batı diyetinin, aşırı yemek tüketimi nedeniyle fazla AGE alımına neden olarak vücutta AGE birikimini artırabileceği düşünülmektedir (88). AGE oluşumu normal metabolizmanın bir parçası olmasına rağmen, dokularda ve dolaşımda aşırı yüksek AGE seviyeleri patojenik olarak tanımlanmaktadır. Bunun nedeni, AGE'nin hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak veya vücut proteinleriyle çapraz bağ yaparak oksidatif stresi ve iltihabı artırması, yapılarını ve işlevlerini değiştirmesidir (89-91). AGE'lerin canlılarda diyabetik komplikasyonlar, böbrek yetmezliği, karaciğer bozukluğu, kadın üreme disfonksiyonu, nörodejeneratif ve görme bozuklukları ve hatta kanser dahil olmak üzere birçok sağlık sorunuyla ilişkili olduğu kabul edilmiştir. Bu nedenle, AGE'lerin sağlık üzerindeki zararlı etkilerini önlemek için AGE oluşumunun engellenmesi ve diyetle AGE alımının sınırlandırılması önerilmiştir (92, 93). Günümüzde, kaynakları ve sağlık üzerindeki etkileri de dahil olmak üzere AGE'lerin incelenmesi umut vadeden bir araştırma alanı olmuştur (94).

2.7.1. İleri Glikasyon Son Ürünleri Oluşumu

İleri glikasyon son ürünleri Maillard reaksiyonlarında üretilir ve sadece ısıtılmış işlem görmüş besinlerde oluşmaz, aynı zamanda diyetle yüksek glukoz alımının bir

sonucu olarak endojen olarak da oluşur (95). Endojen AGE'ler, vücutta meydana gelen bir dizi karmaşık enzimatik metabolik reaksiyona göre karbonhidratların ve proteinlerin glukozilasyonu ile üretilir. Endojen AGE'lerin üretim koşulları nispeten hafiftir, ancak oluşum süresi uzundur. Endojen AGE'lerin zararı, hücre ölümüne neden olan ve böylece organların hasar görmesine katkıda bulunan güçlü bir toksik molekül olarak kabul edilmektedir (96). AGE'ler ayrıca poliol yolunu içeren alternatif yollarla da oluşur. Diyabetik koşullar altında, daha yüksek glukoz seviyeleri, glukozun önce aldoz redüktaz tarafından sorbitole dönüştürüldüğü poliol yolunun aktivasyonuna yol açar. Sorbitol daha sonra sorbitol dehidrogenaz tarafından fruktoz oluşturmak üzere etkilenir (97-99). Poliol yolunun aktivasyonu, AGE'lerin oluşumu ve birikimi için iki avantaj sağlar. İlk olarak, poliol yoluyla oluşan fruktoz, AGE'leri oluşturmada glukozdan 7,5 kat daha hızlı bir orana sahip olduğundan hücre içi AGE'lerin oluşum oranını artırır (100). İkinci olarak, poliol yolunun aktivasyonu gliseraldehit trifosfat dehidrogenaz gibi glikolitik enzimlerin aktivitesini inhibe eder, böylece fruktoz ve trioz fosfatların birikmesine yol açar. Bu metabolitler, daha önce belirtildiği gibi AGE'ler oluşturmak için proteinlerle etkileşime girebilen ve çapraz bağlanabilen glioksal, metilglioksal, 3-deoksiglukozon gibi dikarbonil türevleri gibi oldukça reaktif moleküller oluşturabilir (97-99). N ϵ -(karboksimetil) lizin (CML), pentosidin, arjipirimidin, pirralin, glioksal-lizin dimeri (GOLD), metil-glioksal-lizin dimer (MOLD), 3-deoksiglukozonellizin dimer (DOLD), karboksietil-lizin, fruktoz-lizin, metilglioksal türevi hidroimidazonlar çok iyi çalışılmış AGE'lerdir (101). Özelliklerine göre AGE'ler; Pentosidin, çapraz hat, 2-(2-furoyl)-4(5)-(2-furanil)-IH-imidazol, glioksal-lizin dimeri ve metil-glioksalizin dimeri (MOLD) dahil olmak üzere floresan ve çapraz bağlara sahip AGE ve N ϵ -(karboksietil) lizin (CEL) ve pirralin dahil olmak üzere floresansı olmayan (floresansız) ve çapraz bağları olmayan AGE olmak üzere iki gruba ayrılır (102). Özellikle besin kaynaklı AGE, besinlerdeki öncüllerin büyük çeşitliliği nedeniyle farklı moleküler ağırlık ve kimyasal yapıya sahip çok çeşitli bileşikler gösterebilir, bunlardan sadece birkaçı açıkça tanımlanmış ve miktarları ölçülmüştür (94, 103).

AGE'lerin proinflatuar potansiyeli yaşlanmayla bağlantılıdır. Yaşlanmayla ilişkili hücre ve dokulardaki biyokimyasal değişiklikler genellikle proinflatuar faktörlerdir ve bu, AGE'leri yeni bir terim olan 'inflammaging' ile tanımlamanın

nedenidir. Bu bağlantının bir sonucu olarak, yaşlanmanın birçok biyobelirteci inflamasyon durumları çalışmalarında kullanılmıştır; C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL), ferritin ve lenfopeni seviyeleri belirtilmiştir (104, 105). AGE'lerin uzun süreli tüketimi, proinflamatuvar efektör molekül tamamlayıcı 5a'nın üretimiyle sonuçlanır; IL6, intraselüler adhezyon molekülü (ICAM) gibi diğer inflamatuvar belirteçleri artırmaktadır ve kemirgenlerde doğrulanan bağışıklık aktivasyonuna yol açmaktadır (106).

2.7.2. İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü (RAGE)

RAGE, vücuttaki birçok hücre tipinde bulunan, tam uzunlukta ve zarla çevrili bir reseptördür. Bu hücreler arasında periferik bağışıklık hücreleri, damar içi hücreler (endotel hücreleri), düz kas hücreleri, mikrogliya ve nöronlar yer alır. AGE-RAGE eksenini, özellikle NADPH oksidaz kanalı aracılığıyla reaktif oksijen türleri (ROS) ve oksidatif stresin oluşumunu tetikleyerek etkisini gösterir (107). Bu şekilde oluşan oksidatif stres, daha fazla AGE üretimini artırır. Bu durum, RAGE reseptörü eksik olan farelerin, RAGE taşıyan farelere kıyasla daha düşük AGE ve oksidatif stres seviyelerine sahip olduğunu gösteren bir deneyle kanıtlanmıştır. AGE-RAGE etkileşimi sonucunda üretilen reaktif oksijen türleri (ROS), Nükleer faktör-Kappa B (NF-κB) aktivasyonu yoluyla inflamasyonu tetikleyebilir ve bu da RAGE'nin artan seviyeleriyle birlikte bir kısır döngü oluşturarak devam eder (108).

AGE'ler, ya doğrudan ekstraselüler membranla bağlanarak (reseptörden bağımsız) ya da hücre yüzeylerinde bulunan RAGE adlı reseptörlerle etkileşerek etkilerini gösterir. RAGE, immünoglobulin süper ailesine ait bir transmembran reseptörüdür (109). AGE-RAGE etkileşimi, bazı proinflamatuvar genlerin açığa çıkmasını sağlar ve bu da NF-κB gibi iltihap ve oksidatif stres süreçlerini tetikler, böylece doku hasarına yol açar (82, 107, 110). AGE'ler, RAGE'ye bağlandıktan sonra, çekirdekteki gen ifadelerini uyaran süreçleri başlatır. Bu, NF-κB sinyal yolunu aktive eder ve bu yol, TNF-α, interlökin-6 ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi iltihap artırıcı maddelerin üretilmesini tetikler (111). RAGE proteininin üretimi, fetal yaşamın erken dönemlerinde koryonik villuslardaki insan trofoblastlarında (embriyonik damarlar ve alveolar kılcal damarların endotel hücreleri gibi) görülür ve doğumdan sonra yetişkinlikte kademeli olarak artar (112, 113). RAGE

transmembran, sitozolik ve ekstraselüler olmak üzere üçlü bir alana sahiptir: kalp, akciğer, iskelet kası, damar duvarı ve üreme sistemi gibi çeşitli dokuların hücre membranlarında bulunur (114-116). RAGE'ye bağlandıktan sonra, hücre içindeki inflamatuvar sinyal yolları aktive olur. Bu yollar arasında, hücreyi uyaran proteinler (MAPK), belirli kinazlar (ERK1/2), protein kinaz C (PKC) ve NF- κ B yer alır (117, 118). Bu yolların aktivasyonu, reaktif oksijen türlerinin belirteçlerini ve TNF- α , interlökin-1, VCAM-1 ve interlökin-6 gibi inflamatuvar moleküllerin salınımını artırarak inflamatuvar duruma, hücresel oksidatif strese ve hücresel hasara yol açabilir (110, 119). AGE'lerin RAGE'ye bağlanması inflamasyonun daha da kötüleşmesine neden olmaktadır (13, 110, 120). RAGE, normalde vücuttaki çoğu organda düşük seviyelerde bulunur. Ancak yaşlandıkça, muhtemelen RAGE'nin bağlandığı maddelerin birikmesi nedeniyle ekspresyonu artar ve bu da reseptör seviyelerinin yükselmesine neden olur. İnflamasyon, T2DM, damar sertliği (ateroskleroz) ve PKOS gibi durumlarda, RAGE'nin aktivasyonu daha belirgindir, çünkü bu durumlarda ligandlar ve iltihaplanmayı artıran hücrelerden gelen çeşitli maddeler etkili olur (13, 110, 121). Buna karşılık, ligandın RAGE'ye bağlanması, reseptörün daha fazla artmasına yol açarak pozitif bir geri besleme döngüsü başlatır (110).

2.7.3. Çözünür İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü (sRAGE)

Çözünür RAGE (sRAGE), RAGE'nin hem hücre zarındaki hem de sitoplazmadaki kısımlarından yoksun bir formudur ve RAGE geninin farklı bir şekilde işlenmesiyle ortaya çıkar (122, 123). sRAGE reseptörü vücutta dolaşır ve dolaşımdaki AGE'leri bağlayarak bunların proinflamatuvar RAGE reseptörleriyle etkileşime girmesini engeller, böylece doku hasarını önler (124). Her ne kadar tartışmalı olsa da, düşük sRAGE seviyesi, artan RAGE sinyali ve daha fazla hastalık belirtileriyle ilişkilidir. sRAGE'nin koruyucu rolü, T2DM ve yara iyileşmesi gibi RAGE ile bağlantılı hastalıklarda hayvan modellerinde gösterilmiştir (125, 126). Ek olarak, sRAGE'nin AGE'lerin etkisini nötralize ettiği ve kardiyovasküler hastalığa karşı koruyucu bir rol oynadığı bulunmuştur (127). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, yumurtalık foliküler sıvısındaki sRAGE seviyesi ile embriyo kalitesi ve in vitro dölleme (IVF) sonuçları arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur (128). Normal reseptöre ek olarak, hem sitozolik hem de transmembran alanlarından yoksun RAGE formları tanımlanmıştır. Bu nedenle AGE reseptörlerinin bu formları hücre dışına

salgılanır, dolaşımdaki kanda tespit edilebilir ve sRAGE olarak adlandırılır. (13, 129). sRAGE'ler, dolaşımdaki AGE'leri bağlayarak AGE-RAGE ekseninin zararlı hücre içi etkilerini engeller. RAGE'nin aksine, sRAGE genellikle 'iyi' reseptör olarak kabul edilmektedir, sRAGE seviyelerinin hiperglisemi durumunda azaldığı ve bazı damar komplikasyonlarının şiddetiyle ters orantılı olduğu gösterilmiştir (127).

2.7.4. İleri Glikasyon Son Ürünleri Kaynakları

AGE'lerin endojen ve ekzojen olmak üzere iki kaynağı bulunmaktadır.

Endojen AGE'ler: Endojen AGE'ler normalde vücudun farklı dokularında glikozilasyon yoluyla oluşur, yavaşça ortaya çıkar, yaşlanmayla birlikte giderek artar ve hiperglisemi ve çeşitli kronik dejeneratif hastalıklar gibi anormal tıbbi sağlık koşullarıyla daha da hızlanır (130). Diyabetik hastalarda yüksek konsantrasyonda glukozlanmış hemoglobinin tanımlanması, AGE'nin insanlarda zararlı etkilere sahip olabileceğini göstermiştir (131). Endojen AGE'ler, hücrelerdeki normal glukoz metabolizması ve dolaşımdaki glukoz ile glikasyon süreci yoluyla plazma proteinlerine bağlanarak oluşur. Bu süreç, tüm dokularda ve vücut sıvılarında, hem hücre içinde hem de dışında AGE'lerin üretildiği Maillard reaksiyonlarının birkaç aşamasını içerir (132, 133). Endojen AGE üretim oranı genetik (134, 135), yaş (136, 137) ve dolaşımdaki glukoz konsantrasyonu (138) tarafından belirlenir.

Ekzojen AGE'ler: Ekzojen AGE'ler, genellikle diyet yoluyla vücuda alınır ve bu nedenle diyetle oluşan ileri glikasyon son ürünleri olarak bilinir. Diyetle alınan AGE'ler, besinlerdeki şekerlerin ve azot içeren grupların Maillard reaksiyonu ile indirgenmesi sonucu oluşur. Bu süreç, enzimatik olmayan bir reaksiyon olup, koşullar genellikle yoğun ve oluşum süresi kısadır. Fruktozil-lizin, CEL, CML ve pirlalin gibi yaklaşık 40 farklı AGE türü keşfedilmiştir (139, 140). Yüksek sıcaklıkta yapılan kızartma, fırınlama veya kavurma gibi pişirme yöntemleri, besinlerde AGE oluşumunu artırır. Besinlerde AGE oluşumunu etkileyen faktörler, pişirme sıcaklığı ve süresi gibi tekniklerin yanı sıra, şeker, protein ve yağ gibi besin maddelerinin bileşimine de bağlıdır (141, 142). Batı diyeti fruktoz kullanır (143) ve AGE'lerin oluşumu için glukozdan daha reaktif olduğu bilinmektedir. Ayrıca, tüketilen işlenmiş besinler AGE'ler açısından zengindir, çünkü besinin işlenmesi daha uzun süre yüksek sıcaklığa maruz kalmasını gerektirir ve bu nedenle AGE'lerin oluşumuna yol açar

(144). Ayrıca, kemirgenlerde AGE'ler açısından zengin diyetin oral yoldan alınması, dokularda CML seviyelerinin artmasına (145) ve böbreklerde daha yüksek birikmeye (81–320 1g CML/g kuru madde) yol açmıştır (146). Bu durum, CML ve CEL açısından zengin diyetlerin daha fazla tüketilmesinin, idrar ve plazmada bu maddelerin serbest formlarının daha yüksek seviyelerde bulunduğunu gösteren klinik çalışmalarla desteklenmektedir (147). Bu çalışmalar birlikte, endojen AGE'lerin diyabetik durumlarda olduğu gibi artan glukoz seviyeleriyle ilişkili olmasına rağmen, diyet AGE'lerinin dokularda birikme eğiliminde oldukları için zararlı etkilere de yol açabileceğini öne sürmektedir (101).

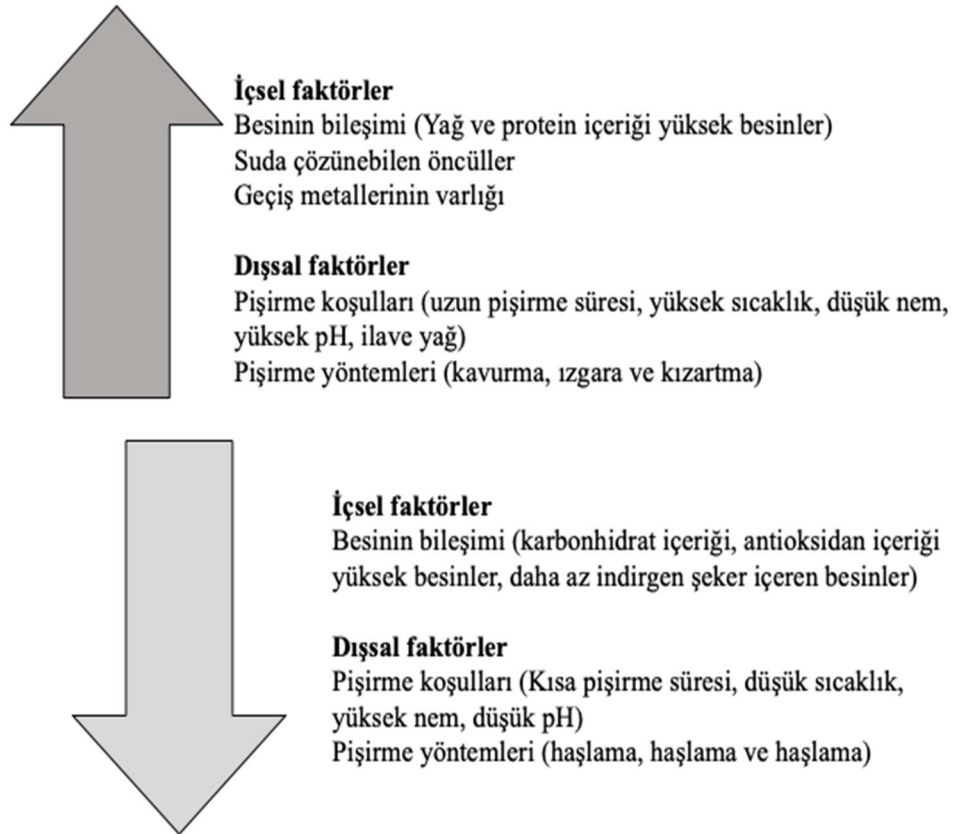
Endojen AGE'lere kıyasla, ekzojen AGE'ler AGE birikimine daha fazla katkıda bulunmaktadır (86). Ekzojen AGE'ler besin tüketiminden elde edilir ve kızartma (83) gibi yüksek sıcaklıkta pişirilen sağlıksız besinlerde çok yüksek seviyelerde bulunurlar. Modern pişirme yöntemleri (fast-food yemekler), et, peynir ve yumurta sarısı gibi protein ve yağ oranı yüksek besinler serum AGE konsantrasyonunu önemli ölçüde artırmaktadır (83, 148). Serum seviyesine ek olarak, doku AGE'leri de diyetten etkilenebilir (83, 149).

Uribarri ve arkadaşları diğer yaygın besin örneklerini de analiz etmiştir (144). Açık tavada düşük ısıda pişirilen tavuk yumurtasında, yüksek ısıyla pişirilenle karşılaştırıldığında daha az AGE oluşumu gözlemlenmiştir. Ayrıca, aynı miktarda haşlanmış ete kıyasla, ızgara tavuk ve sığır etinde sırasıyla %80 ve %50 daha fazla AGE miktarı saptanmıştır (100 gram başına AGE içeriği, haşlanmış tavuk ve sığır etinde sırasıyla 1124 kU ve 2230 kU iken, ızgara tavuk ve sığır etinde sırasıyla 5828 kU ve 5963 kU olmuştur). Bu nedenle, et ve yumurta için düşük sıcaklıkta pişirme yöntemlerinin kullanılması, yüksek sıcaklıkta pişirmeye göre daha sağlıklı bir seçenek gibi görünmektedir (87). Hayvansal kaynaklı besinler, pişmemiş olsalar bile doğal olarak AGE içerir. Besin bileşimi, özellikle yağ ve protein içerikleri, AGE oluşumunda önemli bir rol oynar. Yüksek miktarda yağ ve protein içeren besinler genellikle AGE açısından zengindir ve ayrıca sebzeler, meyveler, tam tahıllar ve baklagiller gibi yüksek karbonhidrat içeren besinlere göre pişirme sırasında yeni AGE oluşumuna daha yatkındır (144). Yüksek su, antioksidan vitaminler ve fitokimyasallar içeren, özellikle karbonhidrat açısından zengin besinler, AGE oluşumunu engellemeye yardımcı olur(89). AGE oluşumunu etkileyen pişirme parametreleri pişirme sıcaklığı,

pişirme süresi, nem derecesi, pH ve amin ve serbest karbonil gruplarının, metallerin ve ayrıca antioksidanların varlığı olarak listelenmiştir (Şekil 2) (83, 150, 151). Dolayısıyla bu ekzojen AGE'ler, AGE'lerin toplam vücut havuzuna katkıda bulunan önemli bir kaynak olarak kabul edilmektedir (144, 152).

Tablo 2.2. Bazı besinlerin AGE içerikleri (CML içeriği temel alınmıştır) (144).

Besin	CML (kU/100 g)	Besin	CML (kU/100 g)
Dana eti (çiğ)	800	Patates (haşlanmış)	17
Dana eti (kızartma)	6973	Patates (kavrulmuş)	218
Dana eti (ızgara)	7479	Patates (kızartılmış)	694
Yumurta (kızartılmış)	2749	Beyaz ekmek	83
Peynir (az yağlı)	4040	Beyaz ekmek (kızarmış)	107
Simit	107	Bisküvi	1470



Şekil 2.3. İleri glikasyon son ürünlerinin oluşumunu etkileyen faktörler (91).

Diyetin AGE içeriği, tüketilen besinlerin türlerine ve hazırlanma yöntemlerine bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir. Hayvansal kaynaklı besinler ve hazırlama sırasında yüksek ısıya veya alkali koşullara maruz kalan besinler özellikle AGE bakımından yüksektir (144, 153). Yüksek işleme sıcaklıkları, besin güvenliğini sağlamanın yanı sıra besinin lezzetini ve görünümünü artırmak için de gereklidir. Sonuç olarak, diyet AGE tüketimi özellikle modern Batı diyetinde yüksektir (85, 88, 154). Buna karşılık, daha düşük ısı, daha kısa pişirme süresi ve daha yüksek nem kullanan pişirme yöntemleri (örn. kaynatma, buharda pişirme) kullanılarak hazırlanan yiyecekler çok daha düşük AGE konsantrasyonları ile ilişkilidir (141, 144, 155, 156). Özetle, kan ve dokudaki AGE konsantrasyonu diyetle alınan besinlere, genetiğe, yaşa ve dolaşımdaki glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. Ayrıca, birden fazla kaynaktan türetilen AGE'lerin bir dizi olumsuz sağlık sonucuna katkıda bulunmak için sinerjik olarak hareket edebileceğine dair kanıtlar artmaktadır (154). İster endojen ister diyet kaynaklı olsun, yüksek toplam vücut AGE içeriği, çok çeşitli olumsuz sağlık sonuçları ve gastrointestinal sistem de dahil olmak üzere vücuttaki çok sayıda bölgeyi etkileyen artan kronik hastalık yükü ile ilişkilidir (157, 158). AGE'lerin insan sağlığı üzerindeki etkilerinin mekanizması aşağıdaki gibi özetlenebilir:

(1) Protein yapısının AGE'ler tarafından modifikasyonu proteinin anormal işlevine neden olabilir;

(2) AGE'lerin molekül içi veya moleküller arası çapraz bağları dokuların yapısında değişikliklere yol açabilir;

(3) AGE'ler vücutta serbest radikal oluşumunu teşvik eder ve dokuların oksidatif hasarını artırır;

(4) AGE'ler reseptör RAGE'lere veya hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanarak proinflamatuvar reaksiyonlara neden olabilir ve proinflamatuvar tepkiler de AGE seviyelerinin daha da yükselmesine neden olabilir. AGE'ler ve reseptör RAGE arasındaki etkileşim, transkripsiyonel aktivasyon yoluyla proinflamatuvar yolu düzenleyebilir ve ayrıca proinflamatuvar yanıtların ortaya çıkmasını tetikleyebilen sitokinler gibi proinflamatuvar araçların ifadesini değiştirebilir (108).

2.7.5.Besin İşleme Teknolojisinin AGE'ler Üzerine Etkisi

Maillard reaksiyonu, indirgenmiş bir şeker ile genellikle bir amino asit, peptit veya protei arasındaki karmaşık bir reaksiyondur. Bu reaksiyon, besinlerin lezzetini artırabilir, dokularını iyileştirebilir ve parlaklık kazandırabilir; ayrıca sıcak işleme sırasında önemli bir aroma kaynağıdır (159). Besindeki değişikliklerin hem besinsel hem de toksikolojik etkileri vardır. Maillard reaksiyonunun ileri aşamalarında, melanoidinler ve AGE'ler gibi amino asit kalıntıları tıbbi etkileri olabilecek çeşitli bileşikler oluşur. Bu nedenle, Maillard reaksiyonunun ürünlerinden biri olan diyet kaynaklı AGE'lerin oluşumunu etkileyen faktörler, depolama süresi, sıcaklık, nem içeriği, reaksiyon süresi ve pH gibi Maillard reaksiyonunu etkileyen faktörlere bağlıdır (Şekil 1). Özellikle kavurma, ızgara ve kızartma gibi uzun süreli veya yüksek sıcaklıkta pişirme yöntemlerinde, ısı işlem sırasında Maillard reaksiyonu gerçekleşir ve AGE'ler oluşur (160). Bazı çalışmalar, AGE'lerin canlı organizmalarda ve depolanan veya ısı işlem görmüş besinlerde eş zamanlı olarak oluştuğunu bildirmiştir (161, 162). Bu nedenle yiyeceklerin besin içeriği AGE'lerin üretimi ile yüksek oranda ilişkilidir; bunlar arasında et, yumurta ve süt gibi yüksek proteinli besinler AGE'ler açısından zengindir ve bunu yağ ve fındık gibi yüksek miktarda yağ içeren besinler takip eder. Diğer yandan, meyve ve sebzelerin en düşük AGE seviyelerine sahip olduğu düşünülmektedir. Isıl işlem yönteminde, sıcaklık ve ısıtma süresinin de yeni AGE'lerin oluşumu üzerinde büyük etkisi vardır. Kuru ısıl işlemin AGE'leri nemli ısıl işlemde daha kolay ürettiği görülmektedir. Yüksek sıcaklıkta kızartma veya ızgara, diğer pişirme yöntemlerine göre daha yüksek miktarda AGE oluşturur (144). Hull ve arkadaşları (163) farklı işleme yöntemlerinin CML içeriğindeki değişikliklere nasıl etki ettiğini incelemiştir. Sonuçlar, diyet kaynaklı AGE miktarının etin türü, işleme koşulları ve numunenin son merkez sıcaklığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bazı pişirme teknikleri atalarımızdan adapte edilmiş, bazıları ise artan dünya nüfusuna bağlı olarak artan talepler nedeniyle gelişmiştir. Stresli ve yoğun çalışma temposu insanları önceden hazırlanmış ve işlenmiş besinlere yöneltmiştir; bu besinler damak tadına hitap etse de taze ev yemeklerine kıyasla en yüksek miktarda ekzojen AGE içerir. Veriler, bazı besinlerin aslında inflamasyon kaynağı ve çok sayıda hastalığın gelişiminde etken madde olduğunu göstermektedir (94, 144, 164). AGE'lerin çoğu kuru ısı teknolojisi ile işlenen besinlerde oluşmaktadır. Peynir, fındık, yağ (doymuş/trans) ve tereyağı gibi

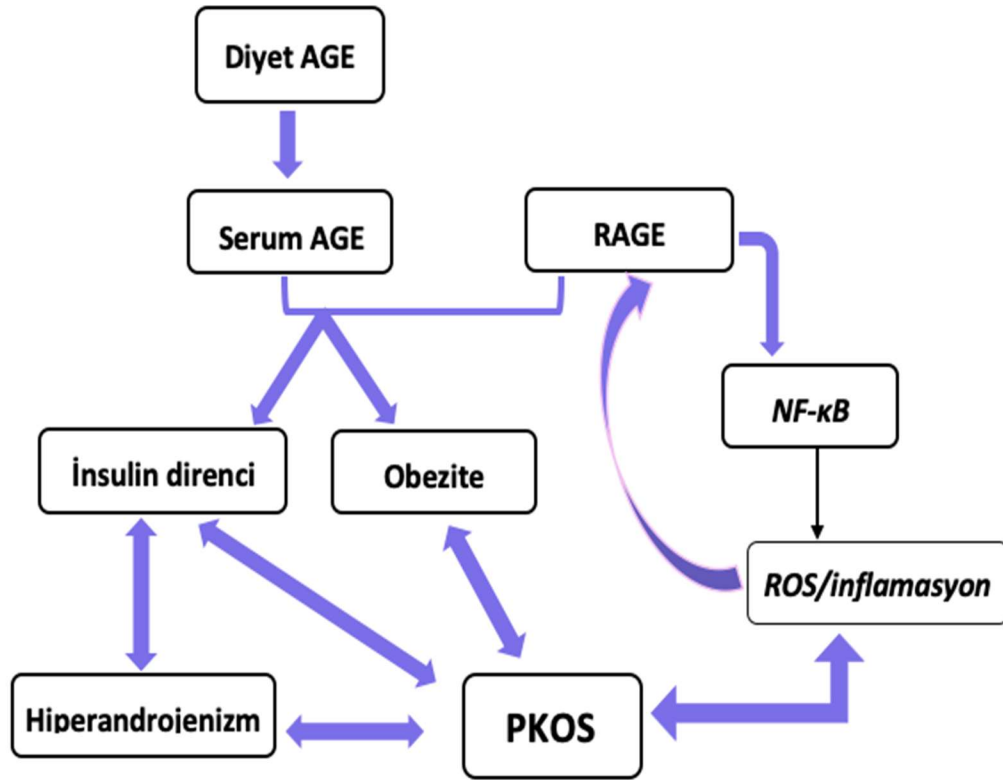
bir veya daha fazla AGE üreten bileşen içerdikleri için kurabiye, bisküvi ve cips gibi besin maddelerinin yüksek miktarda AGE içermesinin nedeni bu olabilir (94, 152, 153, 165, 166). Su aktivitesi ve pH da Maillard reaksiyonu ürünlerinin oluşum hızı üzerinde büyük etkiye sahiptir. 1989 yılında yapılan bir araştırmada, su içeriği ne kadar yüksekse reaktiflerin o kadar aktif olduğu ve Maillard reaksiyonu hızının su içeriğiyle pozitif bir korelasyon içinde artacağı, su aktivitesi 0,4 ile 0,7 arasında olana kadar reaksiyon hızının en yüksek sınırına ulaştığı öne sürülmüştür (167). Fırınlama gibi sıcak ve kuru işlemler besinlerde AGE oluşumunu hızlandırabilir. Besin çalışmalarının çoğunda, kuru ve sıcak işlem görmüş besinlerdeki AGE içeriği, işlem görmemiş besinlerden 100 kat daha yüksek bulunmuştur (144). Bununla birlikte, yüksek nem, daha düşük ısıtma sıcaklığına yol açan daha kısa ısıtma süreleri veya limon suyu veya sirke gibi asidik bileşenlerin varlığında, besinde daha az AGE oluşumu olduğu görülmektedir. Muffin yapım sürecinde CML konsantrasyonunun değişimini inceleyen bir çalışmada, muffin yapım formülündeki çeşitli bileşenlerin etkisi incelenmiştir. Un, kabartma tozu, tuz, şeker ve bitkisel yağ dahil olmak üzere çeşitli bileşenlerin CML konsantrasyonu üzerinde önemli bir etkisi vardır. Sonuçlar, glukoz ile yapılan muffinlerdeki CML seviyesinin pancar şekeri ve sükroz ile yapılan muffinlerden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu, pancar şekeri ile yapılan muffinlerdeki CML içeriğinin ise en düşük olduğunu göstermiştir. (168).

2.7.6. esinlerle Alınan AGE'lerin Vücuttan Atılması

Besinlerle alınan AGE'ler ağız yoluyla alınır (169), yaklaşık %10'u gastrointestinal kanalda emilir ve diğer organlara iletilir (170). Besinlerle alınan AGE'lerin yaklaşık %10'unun bağırsaktan emildiği bilinmektedir. Emilen AGE'lerin üçte biri 48 saat içinde idrarla atılırken, diğer üçte ikisi dokularda kalır (171). AGE'lerin bozunmasının başlangıcı esas olarak hücre içinde gerçekleşir, bu nedenle önce hücre içine alınmaları gerekir. Detoksifikasyon sürecine dahil olan AGE-reseptörlerinden bazıları AGE-R1/OST-48, AGE-R3/galectin-3 ve scavenger-reseptörleridir (172). Bu reseptörler, RAGE ile rekabet ederek vücuttaki AGE'leri bağlar ve böylece zararlı sinyal yollarını engeller. AGE'lerin hücreye alınması, reseptörlerin iç kısmındaki değişikliklerle gerçekleşir ve bu da hücrenin AGE'leri içeri almasını sağlar (173).

2.8. Polikistik Over Sendromu ve İleri Glikasyon Son Ürünleri

PKOS, üreme çağındaki kadınlarda tartışmasız en yaygın endokrinopatidir (23, 174). Önemli metabolik değişiklikler ve üreme değişiklikleri ile ilişkilidir, bu da onu anovülasyonun en yaygın nedeni (%70'e kadar) yapar (23). PKOS'un patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, çevresel ve genetik faktörler PKOS'un ovulatuvar disfonksiyon da dahil olmak üzere klinik fenotiplerinde önemli bir rol oynamaktadır. İleri glikasyon son ürünlerinden yüksek diyet, PKOS'da gözlenen hem metabolik hem de üreme değişiklikleriyle ilişkili çevresel faktörlerden birini temsil etmektedir (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. Besin kaynaklı AGE'lerin metabolik ve hormonal bozuklukta olası rolleri (11, 84).

Çalışmalar, PKOS'lu kadınların vücutlarında daha yüksek AGE seviyelerinin olduğunu ve bunun, işlenmiş batı tarzı diyetlerden gelen AGE'lerin vücuda alınmasıyla daha da kötüleştiğini göstermektedir. Yeni veriler, PKOS'lu kadınlarda AGE

seviyelerinin ve RAGE adı verilen pro-inflamatuar reseptörlerinin yumurtalık dokusunda arttığını ortaya koymaktadır (9, 84, 175). AGE'ler, çeşitli *in vitro* deneyler, hayvan modelleri ve insan çalışmalarıyla kanıtlandığı üzere, PKOS patogenezinin ve bunun sonucunda ortaya çıkan metabolik ve üreme sistemi etkilerine katkıda bulunur (13-15, 176). Öte yandan, sRAGE olarak adlandırılan koruyucu anti-inflamatuar reseptörlerin yüksek seviyeleri AGE'lere karşı koruma ile ilişkilidir (115). İlk kez 2005 yılında yapılan bir çalışmada, PKOS'lu obez kadınların, PKOS'su olmayanlara göre daha yüksek AGE seviyelerine sahip olduğu ve bu artışın hiperglisemi seviyesinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, monositlerdeki RAGE reseptör ekspresyonunun arttığı da tespit edilmiştir (13). Yapılan bir başka çalışmada, insülin direnci olmayan PKOS'lu zayıf kadınların da, sadece PKOS'un bazı özelliklerine sahip (örneğin, ovaryan morfoloji değişiklikleri veya hiperandrojenemi gibi) kadınlara göre daha yüksek serum AGE seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (9). Bu bulgular, bu zararlı moleküllerin ve pro-inflamatuar çoklu ligand reseptörü RAGE'nin PKOS'da üreme anormalliklerinde, özellikle de yumurtalık disfonksiyonunda patolojik bir öneme sahip olduğunu göstermektedir. Ek olarak, IVF uygulanan kadınlarda yapılan birkaç çalışma, sRAGE ve PKOS arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve PKOS olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında, PKOS'lu kadınların foliküler sıvıda önemli ölçüde daha düşük sRAGE seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir (177-179). Bu bulgular, PKOS'lu kadınlarda anti-inflamatuar sRAGE reseptörlerinde bile değişiklikler olduğunu düşündürmektedir (180).

İki ay boyunca AGE'lerden yüksek izokalorik diyet verilen PKOS'lu kadınların, iki aylık düşük AGE izokalorik diyetindeki PKOS'lu kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek testosteron, serbest androjen indeksi ve androstendion seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (148). Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışma aynı bulguları doğrulamıştır; altı ay boyunca yüksek AGE diyeti uygulanan sıçanlarda üreme sisteminde (teka hücreleri) yüksek AGE birikimi, granüloza hücrelerinde artmış RAGE seviyeleri ve düşük AGE diyeti uygulanan sıçanlara kıyasla daha yüksek plazma testosteron seviyeleri görülmüştür (149). Başka bir çalışmada, yüksek AGE diyeti, düşük AGE diyetlerindeki dişi sıçanlara kıyasla dişi sıçanlarda artmış plazma testosteronu ve azalmış plazma estradiol ve progesteron göstermiştir (181). Bu durum diyet AGE'leri ile hiperandrojenemi arasındaki korelasyonun altını

çizmekte ve PKOS'ta diyet AGE'lerini azaltmanın hiperandrojeneminin bazı semptomatolojisini azaltabileceği hipotezini sağlamlaştırmaktadır (180).

2.8.1. PKOS'ta AGE'ler ve Yumurtalık Disfonksiyonu

Yumurtalıklarda AGE birikiminin folikülogenez sırasında fizyolojik yeniden şekillenmeye müdahale ettiği ve yumurtalıklarda oosit olgunlaşmasını, gelişimini ve kromozomal bileşimini olumsuz etkilediği belirtilmiştir (182). PKOS'da, intraovaryan AGE birikiminde artış ve granüloza hücrelerinde RAGE artışı vardır (176). Diamanti-Kandarakis ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, yumurtalık dokusunda diyetle alınan AGE'lerin varlığı ve bunların sıçanlarda metabolik ve hormonal işlev bozukluklarındaki rolü araştırılmıştır. Bu çalışmada, sıçanları 6 ay boyunca yüksek AGE veya düşük AGE diyetlerine atamışlardır. Yüksek AGE diyetindeki hayvanların teka hücrelerinde AGE birikiminin arttığı, teka interna ve granüloza hücrelerinde RAGE ekspresyonunun arttığı, düşük AGE diyetindeki hayvanlara kıyasla açlık glukozu, insülin, serum AGE ve plazma testosteron seviyelerinin yükseldiği görülmüştür (149). AGE içeren diyetin PKOS'daki metabolik ve hormonal düzensizlikler üzerindeki etkisini inceleyen PKOS'lu 23 kadın üzerinde yapılan çalışmada yüksek AGE içerikli ve düşük AGE içerikli izokalorik diyet verilmiş ve metabolik, hormonal ve oksidatif streslerdeki değişiklikler değerlendirilmiştir. Yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte düşük AGE içeren diyetin PKOS'lu hastalar için faydalı olduğu sonucuna varmışlardır (148). PKOS'ta yüksek serum ve yumurtalık içi AGE seviyelerinin, diyetle alınan AGE'lere bağlı olabileceği ve bunun da metilglioksal gibi AGE metabolitlerinin yükselmesine yol açarak yumurtlama bozukluğuna neden olabileceği düşünülmektedir. Metilglioksal, kümülüs hücreleri aracılığıyla oositlere geçerek, genom bütünlüğünü bozabilir ve oosit gelişimi sırasında önemli bir risk oluşturabilir. Ayrıca, mitokondriyal fonksiyonu değiştirir ve oositlerde apoptoz ve DNA hasarını tetikleyebilir (183). Ek olarak, yüksek MG seviyelerinin oosit gelişimini, döllenmeyi ve embriyonal büyümeyi değiştirmedeki rolü fare modelinde değerlendirilmiştir (184). Oosit gelişimi sırasında, enerji ve moleküler tedarik büyük ölçüde kümülüs hücrelerindeki ve foliküler sıvıdaki glikolizle sağlanır, çünkü oositler glukozu kendileri metabolize edemezler(185). Piruvat, MG gibi diğer glikoliz yan ürünleri ile birlikte kümülüs hücrelerinden oksidatif fosforilasyon için oosite aktarılır. Bu bulgulara dayanarak, MG gibi diyet AGE'lerinin ara yan ürünlerinin benzer

mekanizma ile oosit oluşumunu ve gelişimini etkileyebileceği varsayılabilir; ancak bu daha fazla araştırılması gereken bir alandır (84).

2.8.2. PKOS'ta AGE'ler ve Hiperandrojenizm

PKOS'daki anormal steroidogenezin yüksek androjen sentezine ve hiperandrojenizme yol açabileceği iyi bilinmektedir (186). İlginç bir şekilde, PKOS'lu kadınlarda serum AGE'leri ve testosteron seviyeleri arasındaki pozitif korelasyonda gösterildiği gibi bedne kütle indeksi kontrol edildikten sonra bile AGE'ler PKOS'da hiperandrojenemi ile ilişkili görünmektedir (13). PKOS'lu kadınlara 2 ay boyunca yüksek AGE veya düşük AGE izokalorik diyetleri verildiğinde androjen seviyeleri farklı olmuştur (148). Yüksek AGE diyeti uygulayan PKOS'lu kadınlar, düşük AGE diyeti uygulayan PKOS'lu kadınlara kıyasla serum AGE'lerini önemli ölçüde artırmış ve daha yüksek T, serbest androjen indeksi (FAI) ve androstendion seviyelerine sahip olmuştur. PKOS'lu Çinli kadınlarda, sRAGE ile hiperandrojenizm arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir (187). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar göstermiştir. Örneğin, 6 ay boyunca yüksek AGE veya düşük AGE diyetleriyle beslenen Wistar sıçanları farklı androjen seviyeleri göstermiştir. Yüksek-AGE diyet grubunda, düşük-AGE diyet grubuna kıyasla yumurtalık teka interna hücrelerinde yüksek AGE birikimi, granüloza hücrelerinde artmış RAGE boyanması ve daha yüksek plazma T seviyeleri görülmüştür (149). Ayrıca, 3 ay boyunca yüksek AGE alan dişi wistar sıçanları, aynı süre boyunca düşük AGE diyetindeki sıçanlara kıyasla plazma T'de önemli bir artış, ancak E2 ve P4 seviyelerinde azalma göstermiştir (181). Dolayısıyla, endojen/ekzojen AGE'ler ile hiperandrojenemi arasındaki bu güçlü ilişki ilgi çekicidir ve PKOS'lu kadınlarda düşük AGE diyeti veya AGE inhibitörleri ile sistemik AGE'lerin azaltılmasının hirsutizm gibi hiperandrojeneminin neden olduğu semptomları hafifletebileceği hipotezine yol açmaktadır (12).

2.8.3. PKOS'ta AGE'ler ve Obezite

Obezite, PKOS'lu kadınlarda %30-%75 prevalans ile PKOS patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (188). Hofmann ve arkadaşları (189) düşük AGE ile beslenen farelerin, yüksek AGE ile beslenen farelere kıyasla 14. haftada önemli ölçüde ağırlık kaybettiğini göstermiştir bu da yüksek AGE diyetinin adipozitede bir rolü olduğunu göstermektedir. Obezitenin PKOS ile ilişkisine rağmen, PKOS'lu kadınlarda

diyet içeriği ve öğün düzeni hakkındaki bilgiler yetersiz kalmaktadır. PKOS'lu kadınlarda daha yüksek enerjili diyet alımı ve bu kadınlarda daha düşük dinlenme enerji harcaması, insülin direnci gibi diğer faktörlerden bağımsız olarak ağırlık artışına katkıda bulunabilir (190). AGE-RAGE sisteminin obezite gelişimine dahil olduğu güncel çalışmalarla öne sürülmüştür (191). C57/BL6 ve db/db fareler düşük veya yüksek AGE diyetiyle beslendiğinde, 6 ay sonra yüksek AGE ile beslenen grupta düşük AGE ile beslenen gruba kıyasla vücut ağırlığında önemli bir artış kaydedilmiştir (191). Başka bir çalışmada, C57BL6 fareleri AGE (MG) içeren veya içermeyen izokalorik diyetle beslenmiştir. Yüksek MG diyeti alan hayvanlar, adipositlerde pro-inflamatuar değişikliklerle birlikte artmış adipozite göstermiş ve bu da obezite gelişiminde AGE'lerin bir rolü olduğunu düşündürmüştür (192). AGE kaynaklı obezitenin bir başka mekanizmasının da sirtuin 1 adı verilen hayatta kalma faktörünün baskılanması olduğu öne sürülmüştür; bu faktör yağ asitlerinin mobilizasyonuna yardımcı olmaktadır ve yüksek MG diyetindeki farelerde daha düşüktür (192, 193). Ayrıca, Jia X ve arkadaşları yağ dokusu türevi hücre hattı 3T3-L1'de AGE oluşumunda bir ara madde olan MG'nin obezite ile ilişkisini araştırmıştır. MG ile uyarılan obezitenin olası mekanizmasının PI3K/Akt sinyal yolunun fosforilasyonu ve 3T3-L1 hücrelerinin proliferasyonuna neden olan hedef genleri olduğunu öne sürmüşlerdir (194). Glioksalaz (GLO-I) vücutta bir çok yerde bulunan bir enzimdir ve AGE'lerin neden olduğu hücre hasara karşı koruma sağlar (195). Son zamanlarda, diyet AGE'lerinin etkisi, 3 ay boyunca yüksek veya düşük AGE diyetiyle beslendikten sonra normal androjenize olmayan ve androjenize prepubertal sıçanlarda bu enzimin aktivitesi ve ağırlık artışı üzerinde incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, yüksek AGE diyetindeki androjenize prepubertal sıçanlarda, yüksek AGE diyetindeki androjenize olmayan normal sıçanlara kıyasla GLO-1 aktivitesinin belirgin şekilde azaldığını ve düşük AGE diyetindeki androjenize olmayan sıçanlarda, aynı diyetteki androjenize sıçanlara kıyasla daha yüksek ağırlık kazanımı olduğunu göstermiştir (196). Diyabetik ve diyabetik olmayan bireylerde yapılan çalışmalar, metabolik sendromun tüm bileşenleri arasında beden kütle indeksinin AGE'lere karşı koruyucu çözünür reseptör olan serum sRAGE seviyelerini ters yönde düzenleyen önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiş ve adipozite ile AGE-RAGE sistemi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmüştür (123). Diamanti-Kandarakis ve arkadaşları (13) PKOS'lu

kadınlarda serum AGE düzeyi ile bel-kalça oranı arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir. Ayrıca, Gaen ve arkadaşları insan yağ dokusunda CML birikiminin ve CML-RAGE ekseninin aktivasyonunun obezitede adipokinlerin düzensizliğine neden olduğunu göstermiştir (197). RAGE eksikliği azalmış yağ kütlesi ve daha küçük adiposit boyutu, daha az vücut ağırlığı ve daha az epidermal yağ ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir (198, 199). Çeşitli çalışmalar plazma sRAGE seviyesinin obezite ile ters orantılı olduğunu göstermiştir (200, 201). Bunun yanı sıra, sRAGE seviyeleri cerrahi ağırlık kaybından sonra önemli ölçüde yükselmektedir (202) ve bu da AGE'ler ile adipozite arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

2.8.4. PKOS'ta AGE'ler ve İnsülin Direnci

Polikistik overlerde steroidogenezin değişmesine yol açan diğer varsayılan yollar arasında AGE kaynaklı insülin direnci ve inflamatuvar değişikliklerin aktivasyonu yer almaktadır. AGE'ler tarafından uyarılan hücre içi inflamasyon bir dizi steroidojenik enzimi aktive ederek potansiyel olarak testosteron sentezini artırır (11).

Menarş yaşının 11-13'e düşmesi, kız çocuklarının ergenliğe daha erken girdiğini ve büyümelerinin, çevresel faktörler, stres ve beslenme gibi dışsal etmenlerin yanı sıra içsel uyarılarla da arttığını göstermektedir. Hem vücutta doğal olarak oluşan hem de dışarıdan alınan AGE'ler, çeşitli endokrin bezlerinin ve hormonlarının işleyişini bozabilir. Bir çalışmada, düşük AGE içeriğine sahip ve düşük sıcaklıkta pişirilen besinlerle, yüksek AGE içeriğine sahip ve yüksek sıcaklıkta pişirilen besinler karşılaştırılmıştır. Yüksek sıcaklıkta pişirilen besinleri tüketen kadınların, yumurtalık disfonksiyonu ile ilişkilendirilen daha yüksek testosteron, insülin, androstenedion seviyeleri ve düzensiz adet döngüsüne sahip olduğu gözlemlenmiştir (9). Östrojen ve progesteron embriyonun rahme yerleşmesi için önemli hormonlardır. Mononükleer hücrelerde yüksek oranda RAGE taşıyan wistar sıçanları üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek glukoz, insülin ve testosteron seviyeleri ile birlikte düşük hormon seviyeleri ortaya çıkmıştır. Bu veriler, PKOS'un metabolizma ve diyetten yüksek oranda etkilenen bir endokrin bozukluk olduğunu doğrulamıştır (12, 181, 203). Artan anti-müllerian hormon seviyeleri, FSH'nin doğrudan inhibisyonu yoluyla anovülasyonu tetikleyerek üreme sistemi üzerinde sürdürülebilir bir etkiye sahiptir. Yüksek miktarda AGE tüketimine alışmış kadınlarda testosteron, AMH ve androjen

seviyeleri yükselmiştir (12, 204). Bir başka çalışmada, yüksek AGE'li izokalorik diyetin kadınlarda PKOS ile ilişkisi rapor edilmiştir. Yüksek AGE içeren diyeti uygulayan kadınlarda, düşük AGE izokalorik diyet uygulayan kadınlara kıyasla serum AGE, testosteron, insülin ve oksidatif stres seviyeleri yükselmiştir. Diyet değişiklikleri PKOS ve semptomlarındaki değişikliklere katkıda bulunabilir, ancak antropometrik parametrelerden bağımsızdır (148). İnsüline dirençli ancak hiperglisemik olmayan PKOS'lu kadınlarda, yüksek serum AGE seviyeleri ile birlikte dolaşımdaki monositlerde RAGE seviyelerinin arttığı görülmüştür. AGE-RAGE etkileşimi, sinyal yollarının aşağı düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve bu durum PKOS'lu kadınların üreme organlarındaki steroid üretimini değiştirir (11, 203). Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin kardiyovasküler işleyişi bozarak PKOS'lu kadınlarda hipertansiyona neden olduğu bildirilmiştir (149).

Bulgular AGE'lerin PKOS patogeneziyle ilişkili çeşitli yolaklarda (obezite, inflamasyon, insülin direnci) rol oynadığını göstermektedir. Ancak PKOS tanısı almış bireylerde enerji kısıtlı bir diyet müdahalesi ile birlikte enerji kısıtlı diyet müdahalesine ek olarak diyetle AGE alımının azaltılmasının metabolik profil, hormonal profil, ağırlık kaybı ve vücut bileşimi üzerine etkisini inceleyen klinik bir çalışma bulunamamıştır. Bu nedenle bu tez çalışması PKOS tanısı almış bireylerde ağırlık kaybı ve ağırlık kaybı ile birlikte besinlerle alınan AGE'lerin azaltılmasının hormonal ve metabolik profil üzerine etkilerini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 20.08.2021 tarih ve 2021/19-13 (KA-21096) karar numaralı 'Etik Kurul Onayı' (EK-1) ve Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan E-66175679-514.11.01-560712 sayılı izinler alınmıştır (EK-2). Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenmiştir (Proje No: 222S038).

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı, Örneklem Seçimi

Araştırma randomize kontrollü klinik bir çalışma olup, Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü iş birliği ile polikistik over sendromlu bireylerde Ocak 2022-Mayıs 2023 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Araştırmaya Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran 19-35 yaş arası, Rotterdam kriterlerine göre PKOS fenotip A (205) tanısı almış (PKOS'un üç özelliğinin tümüne sahip olan hastalar: hiperandrojenizm, oligo anovulasyon ve polikistik over morfolojisi) ve BKİ >25 kg/m² olan bireyler dahil edilmiştir. Herhangi bir kronik hastalığı olan (T2DM, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları..), glukoz metabolizmasını veya lipid profilini etkilediği bilinen ilaç kullanan, vitamin takviyeleri kullanan, majör besin alerjisi olan, yeme bozukluğu öyküsü olan, aktif sigara içen, gebelik-laktasyon döneminde olan, özel bir diyet tedavisi uygulayan, son 3 ay içinde önemli ağırlık kaybı görülen, zayıflama diyeti uygulayan ve oral kontraseptif ilaç kullanan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

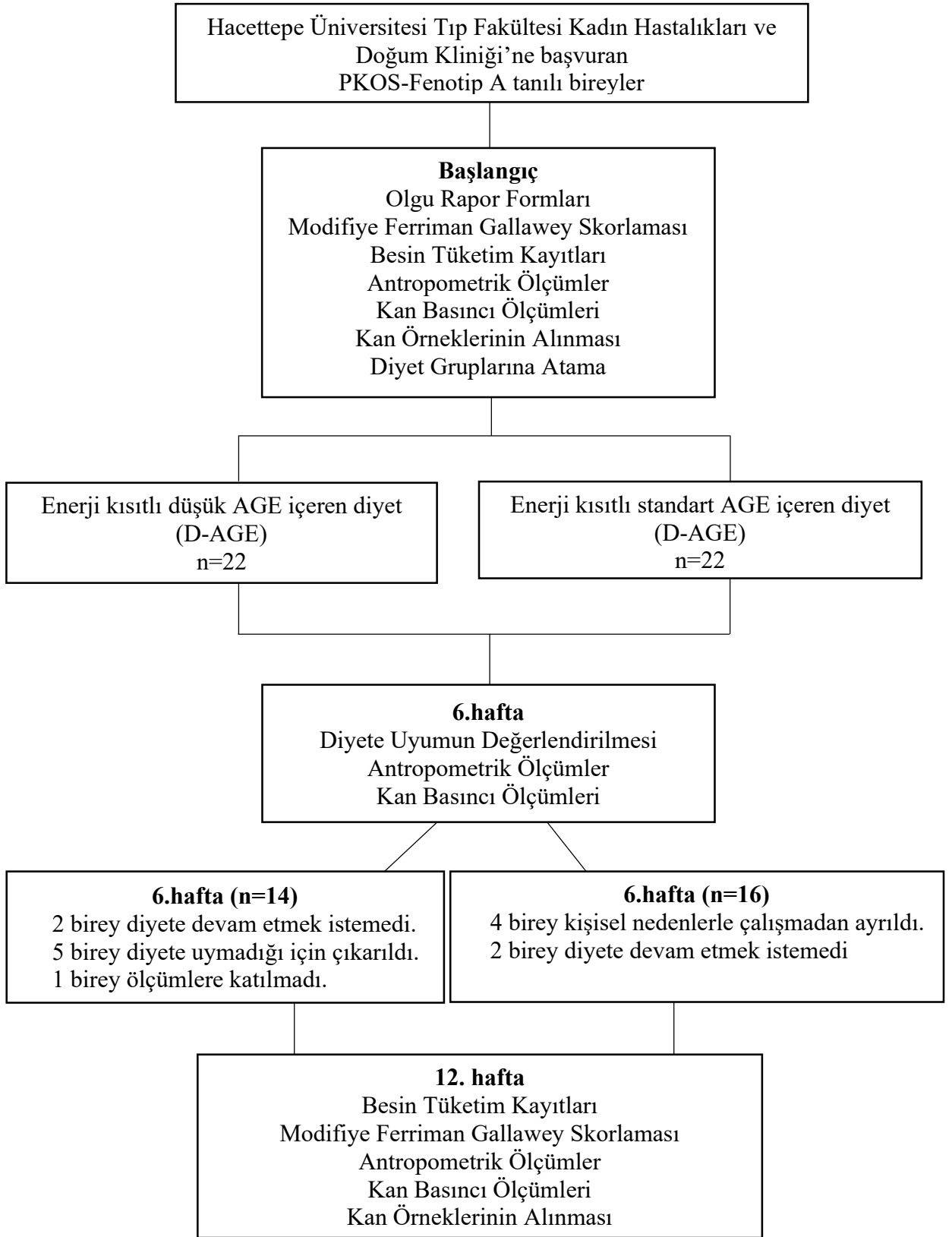
Literatür dikkate alındığında AGE düzeyini değerlendirme amaçlı inceleyeceğimiz serum CML ve sRAGE'nin ve metabolik parametrelerin yaklaşık 1 ay süre içerisinde değişeceğinin bilinmesi (166, 206) AMH dahil hormonal folikülojenezin 80 günlük süresi göz önüne alındığında yapacağımız diyet müdahalesinin en hızlı etkisini göreceğimiz zaman dilimi 12 hafta olarak belirlenmiştir. En küçük örneklem büyüklüğü %80 güç ve %5 hata payı ile, AGE kısıtlı bir diyetin ardından serum AGE değerindeki değişim dikkate alınarak (207) her bir müdahale grubunda 12 hasta olacak şekilde toplam 24 hasta olarak hesaplanmıştır.

Araştırma iki kollu paralel, randomize kontrollü bir müdahale çalışması olarak planlanmıştır. Katılımcılara bireysel gereksinimleri dikkate alınarak hazırlanan diyet programlarına göre özel eğitim verilmiş ve katılımcılardan fiziksel aktivite alışkanlıklarında herhangi bir değişiklik yapmamaları istenmiştir. Katılımcılar yaş ve BKİ değerlerine göre tabakalı randomizasyon yöntemiyle atandıkları iki farklı diyet tedavisinden birini 12 hafta boyunca uygulamıştır. Diyet uyum her hafta iki kez telefon görüşmeleri ile değerlendirilmiş, online platform üzerinden tüketilen besinlerin fotoğrafları istenmiş ve 6. haftada yapılan ara görüşme ve ölçümlerle takip edilmiştir. 12. haftada yapılan ölçüm ve görüşmelerle çalışma sonlandırılmıştır. Çalışmanın akış şeması Şekil 3.1'de gösterilmektedir.

3.2 Araştırmanın Genel Planı

3.2.1. Çalışma Modeli

Çalışma öncesinde katılımcıların araştırmaya dâhil olma ve dışlanma kriterlerini karşılayıp karşılamadıklarının belirlenebilmesi için genel bilgiler, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite durumu, antropometrik ölçümler, genel sağlık durumu ve 3 günlük besin tüketim kaydını içeren olgu rapor formu yüz yüze görüşme yöntemiyle uygulanmıştır (EK-1). Araştırma kriterlerine uygun katılımcılara araştırma hakkında genel bilgiler verildikten sonra, araştırmaya gönüllü katılmayı kabul ettiklerine dair “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” verilerek onay alınmıştır.



Şekil 3.1. Çalışmanın genel akış şeması.

3.2.2. Diyet Müdahalesi

Araştırma öncesi ve sonrasında katılımcılardan 3 günlük (hafta içi 2 gün, hafta sonu 1 gün) tüketilen besinlerin pişirme yöntemleri ve porsiyon boyutlarına ilişkin detayları içeren besin tüketim kayıtları alınmıştır. Bireylerin besin tüketim kayıtları Beslenme Bilgi Sistemi (BEBİS) 8.2 tam sürüm yazılımı kullanılarak değerlendirilmiştir. Besinlerin AGE içeriğine ilişkin veriler, Uribarri ve arkadaşları (144) tarafından yayınlanan CML veri tabanından alınmıştır. Bu veri tabanı, en popüler yiyecekler ve yaygın olarak kullanılan pişirme yöntemleri de dahil olmak üzere 549 öğeye ilişkin verileri içermektedir. Veri tabanında yer almayan besinlerin AGE içerikleri benzer besinlerle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada müdahale diyetleri “Enerji kısıtlı Düşük-AGE içeren diyet” ve “Enerji kısıtlı Standart-AGE içeren diyet.” olarak iki kategoriye ayrılmıştır. Bireylerin enerji gereksinimleri Harris-Benedict ve Mifflin St. Jeor formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Diyetlerin enerji içeriği, hesaplanan enerji gereksinimlerine ve katılımcıların fiziksel aktivite düzeylerine göre özelleştirilmiştir.

Enerji Kısıtlı Standart-AGE içeren diyet (S-AGE): Öncelikle PKOS için risk faktörü olan obezitenin tedavi edilmesi açısından fazla kilolu bireylerde en az %7’lik bir ağırlık kaybı önerilmektedir. Fazla kilolu PKOS hastaları için birinci basamak tedavi olarak ağırlık kaybı önerilmektedir. Polikistik over sendromunun yönetilmesi üzerine 2018 yılında yayımlanan uluslararası kanıta dayalı bir kılavuz (55) obeziteyi PKOS için bir risk faktörü olarak hedefleyerek en az %7 oranında ağırlık kaybını hedeflemektir. Bu kılavuz da dikkate alınarak bireyin günlük enerji gereksinimini (500-1000 kcal/gün) veya yaklaşık %30 azaltarak ağırlık kaybına (%5-10) yönelik bir diyet yaklaşımı önermektedir. Bu diyet; bireylerin gereksinimleri dikkate alınarak enerjinin %45-60’ı karbonhidratlardan, %10-20’si proteinlerden ve %20-35’i yağlardan gelecek şekilde yapılandırılmıştır. Bu gruptaki tüm bireylere olağan pişirme yöntemlerine devam etmeleri talimatı verilmiştir.

Enerjisi kısıtlı Düşük-AGE içeren diyet (D-AGE): Rutinde uygulanan enerji kısıtlı diyete ek olarak bireylere yağda kızartma, kavurma işlemleri yerine besinleri haşlama, güveçte pişirme yöntemlerini kullanarak hazırlamalarını gerektiren, paketli ürünlerin, özellikle bisküvi, hazır kurabiye gibi besinlerin kısıtlandığı diyet türüdür.

Tipik olarak uygulanan standart enerji kısıtlı diyetin yanı sıra, bu diyet yaklaşımı, derin yağda kızartma ve kavurma yerine haşlama ve buğulama gibi pişirme yöntemlerini vurgulamaktadır. Bu gruptaki hastalara, uygun pişirme süreleri ve sıcaklıklara ilişkin talimatlar da dahil olmak üzere yiyecek hazırlama konusunda rehberlik sağlanmıştır. Yiyeceklerin kaynatılması, buharda pişirilmesi ve marine edilmesi (pişirmeden önce limon veya sirke ile) gibi talimatlar verilmiştir. Talimatlar, tahıllar ve kurabiyeler gibi yüksek sıcaklıklarda pişirildiği bilinen endüstriyel olarak işlenmiş ürünlerden kaçınmayı da içermektedir. Hastaların diyetle uymasını sağlamak için haftada iki kez düzenli olarak telefon görüşmeleri yapılmıştır.

Beden kütle indeksi 30 kg/m^2 'den düşük olan bireylerin enerji gereksinimi Harris-Benedict formülüne göre hesaplanmıştır (208). Beden kütle indeksi 30 kg/m^2 'den yüksek olan bireylerin enerji gereksinimi Mifflin St. Jeor denkleminde göre hesaplanmıştır ve bireylerin uygulayacağı diyetlerin enerjisi gereksinimlerinden 750-1000 kkal düşülerek hesaplanmıştır (209). Diyetlerin enerji içeriği, hesaplanan enerji gereksinimi ve fiziksel aktivite düzeyine göre bireye özgü olarak belirlenmiştir. Diyet eğitimlerini almak üzere Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Eğitim Ünitesi'ne gelen gönüllü bireylerin genel bilgileri, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite durumu, antropometrik ölçümleri, genel sağlık durumları olgu rapor formuna kayıt edilmiştir. Bireylerden 3 günlük besin tüketim kaydı tutmaları istenmiştir (2 hafta içi 1 hafta sonu). Araştırmacı tarafından antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel ve kalça çevresi) alınan bireylere atandıkları diyet grubuna göre eğitim verilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerden çalışmanın başlangıcında alınan kan örnekleri ile dolaşımdaki AGE (CML, sRAGE) düzeylerinin yanı sıra bazı inflamasyon belirteçleri (TNF-a, hs-CRP) enzime bağlı immüno sorbent test (ELISA) yöntemi ile analiz edilmiştir. Ayrıca, serum antioksidan, oksidan kapasite düzeyleri analiz edilmiştir. Diyet eğitimlerini alan ve 6 hafta boyunca diyetlerini uygulayan gönüllüler altıncı haftada Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'ne davet edilmiş, diyetle uyumları kontrol edilerek antropometrik ölçümleri tekrarlanmıştır. Diyetlerine devam eden bireylerden araştırmanın 12.haftasında Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde tekrar bir kan örneği alınmış; araştırmanın başlangıcında ölçülen kan parametreleri tekrarlanmıştır.

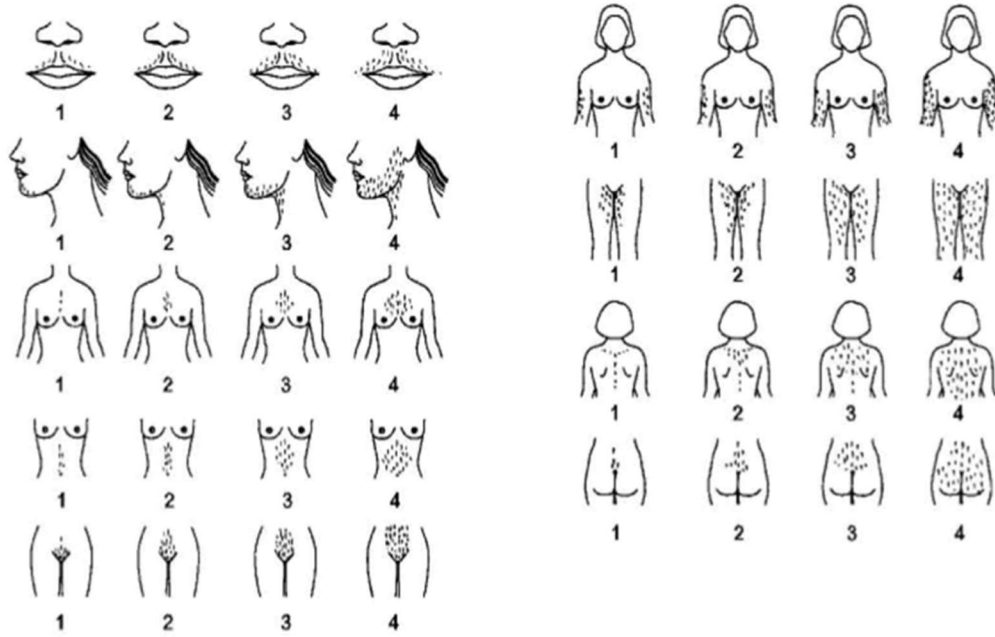
3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.3.1. Genel Bilgiler, Genel Sağlık Bilgileri, Beslenme Durumu Bilgileri

Genel bilgiler bölümünde kişilerin yaş, eğitim durumu, çalışma durumu ve meslek bilgileri sorgulanmaktadır. Genel sağlık bilgileri bölümünde hastalık durumu, ilaç kullanma durumu, menstrüasyon düzeni, supleman kullanımının sorgulanmasını içeren sorular bulunmaktadır. Beslenme durumu ile ilgili sorularda ana ve ara öğün sayısı, günlük ortalama su tüketimi durumu sorgulanmıştır (EK-4).

3.3.2. Modifiye Ferriman Gallawey Skorlaması

Hirsutizm, vücudun dokuz bölgesinin (üst dudak, çene, göğüs, üst ve alt karın, uyluklar, üst ve alt sırt ve üst kollar) gözlemci tarafından 0'dan 4'e kadar puanlandığı ve terminal kılların aşırı büyüme düzeyini dikkate alan modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi kullanılarak değerlendirilmektedir. Ve altı puan üzeri hirsutizm olarak kabul edilmektedir (210, 211).



Şekil 2.1. Modifiye Ferriman – Gallwey Skorlama Skalası (212).

3.3.3. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kompozisyonu

Antropometrik ölçüm olarak katılımcıların vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri çalışmanın başlangıcında, 6.haftasında ve 12.haftasında alınmıştır. Gönüllülerin tüm antropometrik ölçümleri Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Antropometri Laboratuvarında yapılmıştır.

Vücut ağırlığı ve vücut bileşimi TANİTA marka MC180 model biyoelektriksel impedans analizi (BIA) cihazı ile ölçülmüştür. Güvenilir bir ölçüm için katılımcıların en az 4 saatlik açlık durumunda olmaları, ölçüm öncesinde sıvı tüketmemeleri, 24 saat öncesinde ağır fiziksel aktivite yapmamış olmaları, ölçüm sırasında tenlerine herhangi bir metal eşyanın temas etmiyor olmasına dikkat edilmiştir (213). Katılımcıların vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi (%), yağsız vücut kütlesi (kg) sonuçları kaydedilmiştir. Katılımcıların boy uzunluğu stadiometre kullanılarak, bireyler çıplak ayakla ve baş Frankfurt düzleminde, ayaklar topuklardan bitişik, sırt, kalça ve topuklar duvara değecek şekilde derin nefes aldırılarak ölçülmüştür (213).

Katılımcıların vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümleri kullanılarak “vücut ağırlığı/boy uzunluğu² (kg/m²)” formülü ile BKİ’leri hesaplanmıştır. Beden kütle indeksinin sınıflanmasında WHO’nun sınıflaması kullanılmıştır (214). Bel ve kalça çevresi ölçümünde esnemeyen mezür kullanılmıştır. Bel çevresi ölçümü en alt kaburga kemiği ile kristailiyak arasındaki orta noktadan yapılmıştır. Bel çevresi ölçümünden önce bireylerin üzerinde bulunan ölçümü engelleyebilecek giysiler çıkarılmıştır, bireyler ayakta ve dik pozisyonda iken en alt kaburga kemiği ile krista iliyak kemik arasındaki orta noktadan esnemeyen mezura ile yere paralel olacak şekilde ölçülmüştür. Ölçümler cm cinsinden 0,1 cm duyarlılıkta kaydedilmiştir. Bel çevresi ölçümü 80 cm ve üzerinde olan bireyler vücut ağırlığı ile ilişkili hastalıklar açısından “riskli” ve 88 cm üzerinde olanlar “yüksek riskli” olarak değerlendirilmiştir (214).

Kalça ölçümü sırasında kişi dik ve ayakta iken kişinin yan tarafında durularak kalçanın en yüksek noktasından esnemeyen mezura ile ölçüm alınmıştır (213, 215). Bel çevresi/kalça çevresi oranı hesaplanmış ve ölçüm sonucu 0,85’ten büyük olan bireyler vücut ağırlığı ile ilişkili hastalıklar açısından “riskli” grupta yer almıştır (214).

Abdominal yağlanma düzeyleri ise TANİTA marka VİSCAN cihazı ile ölçülmüştür. Bel ve kalça çevresi kullanılarak bel/kalça oranı hesaplanmıştır (214).

3.3.4. Kan Basıncının Ölçülmesi

Çalışmaya katılan katılımcıların sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ile kalp atım hızı ölçümleri alınmıştır. Ölçümler katılımcı oturur pozisyonda iken, en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ koldan ve 5 dk sonra sol koldan tansiyon ölçer (Omron M3 Comfort, Kyoto, Japonya) ile ölçülerek değerlerin ortalaması alınmıştır.

3.3.5. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Çalışmanın başlangıcında araştırmacı tarafından katılımcıların fiziksel aktivite kayıtları alınmıştır. Fiziksel aktivite türlerinin gruplandırıldığı formda katılımcılardan 24 saatlik zaman boyunca uyguladıkları süreleri kaydetmeleri istenmiştir. Bireylerin toplam enerji harcaması (TEH); her bir aktivite türü için belirtilen süre, aktiviteye ait fiziksel aktivite oranı (PAR) ve dakika başına bazal metabolizma hızı (BMH) değeri ile çarpılarak hesaplanmıştır. Toplam enerji harcaması bireyin metabolizma hızına bölünerek bireyin fiziksel aktivite düzeyi (PAL) değeri bulunmuştur. Bireyler PAL değerlerine göre; ‘sedanter veya hafif aktivite’ (PAL; 1,40-1,69), ‘aktif veya orta aktivite’ (PAL; 1,70- 1,99), ‘ağır aktivite’ (PAL; 2,0-2,4) olarak sınıflandırılmışlardır. PAL değerleri fiziksel aktivite düzeyi sınıflaması olan FAO/WHO/UNU- 2001 tarafından hazırlanmış rapor temel alınarak değerlendirilmiştir. Katılımcılar on iki haftalık müdahale süresi boyunca günlük rutin aktiviteleri dışında herhangi bir fiziksel aktivite yapmamaları gerektiği konusunda bilgilendirilmişlerdir.

Katılımcıların fiziksel aktivite düzeyleri ayrıca Craig ve ark. (2003) (216) tarafından geliştirilen, Türkçe geçerlik ve güvenirliği Sağlam ve arkadaşları (2010) (217) tarafından yapılan Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Form (International Physical Activity Questionnaire Short Form-IPAQ Short Form) kullanılarak değerlendirilmiştir. Kısa form toplam 7 sorudan oluşmaktadır. Şiddetli fiziksel aktiviteler, orta şiddetli fiziksel aktiviteler ve yürüme için harcanan zaman hakkında bilgi almayı amaçlamaktadır. Dinlenme/oturma halinde harcanan zaman ayrı bir soru olarak değerlendirilmektedir.

Şiddetli fiziksel aktivite: 8,0 MET,

Orta şiddetli fiziksel aktivite= 4,0 MET,

Yürüme= 3,3 MET.

Örneğin haftada 3 gün 20 dakika yürüyüş yapan bir bireyin skoru; $3,3 \times 20 \times 3 = 198$ MET-dk/hafta olarak hesaplanmaktadır. Ölçek puanı hesaplanırken süre ve sıklık ile MET (metabolik eşdeğer) hesaplanır (216, 217).

3.3.6. Besin Tüketim Kayıtları ve Diyetle İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE) Alımın Değerlendirilmesi

Katılımcıların besin tüketimlerinin değerlendirilmesi amacıyla müdahale öncesi ve sonrası üç günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır. Tüketilen besinlerin miktarlarının, tariflerin ve içine girenlerin detaylandırılmasında “Yemek ve Besin Fotoğraf Katalogu: Ölçü ve Miktarlar” (218), “Standart Yemek Tarifeleri” (219), kitapları ile “Toplu Beslenme Sistemleri (Toplu Tüketim Yerleri) için Ulusal Menü Planlama ve Uygulama Rehberi”nden (220) yararlanılmıştır. Katılımcıların üç günlük besin tüketim kayıtlarından aldıkları enerji ve besin ögeleri Beslenme Bilgi Sistemi (BEBİS) Programı kullanılarak hesaplanmıştır (221).

Katılımcıların besin tüketim kayıtları kullanılarak besinlerle aldıkları CML (kU/100 g), miktarları hesaplanmıştır. Besinlerle alınan CML miktarı hesaplanmasında Uribarri ve arkadaşları (144) tarafından oluşturulan veri tabanı kullanılmıştır. Bu veri tabanında besinlerin 100 gramlarındaki CML değerleri yer almaktadır. Buna göre bireylerin tükettikleri besin miktarları ile besinlerin içerdiği CML miktarları oranlanarak hesaplama yapılmış ve günlük toplam CML alım miktarları bulunmuştur. Listede yer almayan besinler var olan besinlere benzetilerek hesaplamalar yapılmıştır.

3.3.7. Biyokimyasal Analizler

Diyet müdahalesinden önce hastaların dosyasından kardiyometabolik göstergelerden açlık insülin, açlık kan şekeri, lipit parametreleri (trigliserit, LDL-K, HDL-K, total kolesterol), hormonal göstergelerden total testosteron, SHBG, AMH değerleri kaydedilmiştir. Ayrıca bireylerden alınan kan örneklerinden AGE düzeylerini değerlendirme amaçlı serum CML, sRAGE, antioksidan düzeylerinde değişiklik için total antioksidan/oksidan durumu ve inflamasyonu belirlemek için hs-

CRP, TNF-a parametreleri analiz edilmiştir. Araştırmanın 12.haftasında hastaların dosyasından tekrardan kardiyometabolik göstergelerden açlık insülin, açlık kan şekeri, lipid parametreleri (trigliserit, LDL-K, HDL-K, total kolesterol), hormonal göstergelerden total testosteron, SHBG, AMH değerleri kaydedilmiştir. Bireylerden 12.haftada tekrar alınan kan örneklerinden AGE düzeylerini değerlendirme amaçlı serum CML, sRAGE, antioksidan düzeylerinde değişiklik için total antioksidan/oksidan kapasite ve inflamasyonu belirlemek için hs-CRP, TNF-a parametreleri ELISA yöntemi ile kit protokollerine uygun olarak analiz edilmiştir. Tüm analizler duplike olarak gerçekleştirilmiştir.

Kliniğe başvuran ve çalışma kriterlerini karşılayan gönüllülerden 12 saatlik açlığın ardından serum pıhtı aktivatörlü kan tüplerine kan örnekleri alınmıştır. Santrifüj edilmeden önce serum tüpleri 60 dakika boyunca oda sıcaklığında pıhtılaşmaya bırakılmıştır. Tüpler 4°C'de 1000×g'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Ayrılan serum örnekleri steril bir polipropilen tüpe konularak, -80°C'de dondurulmuş ve toplu analiz için saklanmıştır. Dolaşımdaki AGE (CML, sRAGE) ve inflamasyon göstergeleri (TNF-a, hs-CRP) düzeyleri, çalışmanın başında ve sonunda toplanan serum örneklerinde ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. “Biassay Technology Laboratory (BT-Lab; Şangay, Çin)” marka kitler kullanılmıştır.

Nε-Karboksimetillizin (CML) Analizi: Dolaşımdaki AGE miktarını belirlemek için N ε-karboksimetillizin analizi hazır kitler aracılığıyla ELISA yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir [Bioassay Technology Laboratory (BT-Lab; Şangay, Çin)] İnsan CML ELISA kiti (Kat. No. E1413Hu, hassasiyet: 9,52 ng/mL, tespit aralığı 20-3000 ng/mL), sandviç ELISA yöntemi kullanarak miktar tayini yapmaktadır. Plaka insan CML antikoruna ile önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan CML kuyucuklara eklenir ve kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş CML antikoruna eklenir ve numunedeki CML'ye bağlanır. Ardından streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş CML antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış streptavidin-HRP bir yıkama adımı sırasında yıkanır. Substrat çözeltisi eklenir ve CML miktarıyla orantılı olarak renk gelişir. Reaksiyon asidik durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırılmış ve absorbans 450 nm'de ölçülmüştür. Kit protokolünde bulunan ve CML konsantrasyonları bilinen standart solüsyonlarının absorbans

değerleri kullanılarak oluşturulan “CML standart eğrisi” yardımıyla her örneğin içerdiği CML miktarları hesaplanmıştır.

Çözünür İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü (sRAGE) Analizi: Analiz hazır kitler aracılığıyla ELISA yöntemi kullanılarak yapılmıştır [Bioassay Technology Laboratory (BT-Lab; Şangay, Çin)] insan sRAGE ELISA kiti (Kat. No. E0027Hu, hassasiyet: 0,01 ng/mL, tespit aralığı 0,05-20 ng/mL) sandviç ELISA yöntemi kullanarak miktar tayini yapmaktadır. Plaka insan sRAGE antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan sRAGE kuyucuklara eklenir ve kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş sRAGE antikoru eklenir ve numunedeki sRAGE’ye bağlanır. Ardından streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş sRAGE antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış streptavidin-HRP bir yıkama adımı sırasında yıkanır. Substrat çözeltisi eklenir ve sRAGE miktarıyla orantılı olarak renk gelişir. Reaksiyon asidik durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırılmış ve absorbans 450 nm’de ölçülmüştür. Kit protokolünde bulunan ve sRAGE konsantrasyonları bilinen standart solüsyonlarının absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan “sRAGE standart eğrisi” yardımıyla her örneğin içerdiği sRAGE miktarları hesaplanmıştır.

Yüksek Hassasiyetli C-reaktif Protein (hs-CRP) Analizi: Analiz hazır kit aracılığıyla ELISA yöntemi kullanılarak yapılmıştır [Bioassay Technology Laboratory (BT-Lab; Şangay, Çin)] insan hs-CRP ELISA kiti (Cat. No. E1805Hu, sensitivity: 0.053 ng/mL, detection range from 0.1-40 ng/mL) sandviç ELISA yöntemi kullanarak miktar tayini yapmaktadır. Plaka insan hs-CRP antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan hs-CRP kuyucuklara eklenir ve kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş hs-CRP antikoru eklenir ve numunedeki hs-CRP’ye bağlanır. Ardından streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş hs-CRP antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış streptavidin-HRP bir yıkama adımı sırasında yıkanır. Substrat çözeltisi eklenir ve hs-CRP miktarıyla orantılı olarak renk gelişir. Reaksiyon asidik durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırılmış ve absorbans 450 nm’de ölçülmüştür. Kit protokolünde bulunan ve hs-CRP konsantrasyonları bilinen standart solüsyonlarının absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan “hs-CRP standart eğrisi” yardımıyla her örneğin içerdiği hs-CRP miktarları hesaplanmıştır.

Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF-a) Analizi: Analiz hazır kitler aracılığıyla ELISA yöntemi kullanılarak yapılmıştır [Bioassay Technology Laboratory (BT-Lab; Şangay, Çin)] insan TNF-a ELISA kiti (Cat. No. E0082Hu, sensitivity: 1.52 ng/mL, detection range from 3-900 ng/mL) sandviç ELISA yöntemi kullanarak miktar tayini yapmaktadır. Plaka insan TNF-a antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan TNF-a kuyucuklara eklenir ve kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş TNF-a antikoru eklenir ve numunedeki TNF-a'ya bağlanır. Ardından streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş TNF-a antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış streptavidin-HRP bir yıkama adımı sırasında yıkanır. Substrat çözeltisi eklenir ve TNF-a miktarıyla orantılı olarak renk gelişir. Reaksiyon asidik durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırılmış ve absorbans 450 nm'de ölçülmüştür. Kit protokolünde bulunan ve TNF-a konsantrasyonları bilinen standart solüsyonlarının absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan “TNF-a standart eğrisi” yardımıyla her örneğin içerdiği TNF-a miktarları hesaplanmıştır.

Total antioksidan/oksidan durum (TAS/TOS): Ticari kitler kullanılarak analiz edilmiştir (Relassay, Türkiye). Test, %3'ten daha az olan iyi hassasiyet değerleri sağlamaktadır. Sonuçlar litre başına mmol Trolox eşdeğeri olarak gösterilmiştir. TOS'un TAS'a oranı oksidatif stres indeksi (OSI) olarak kabul edilmiştir. Hesaplama için, elde edilen TAS birimi $\mu\text{mol/L}$ 'ye dönüştürülmüş ve OSI değeri aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır: $\text{OSI (keyfi birim)} = \text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ eşdeğeri/L}) / \text{TAS } (\mu\text{mol Trolox eşdeğeri/L})$.

Açlık insülini, açlık glukozu, lipid parametreleri (trigliserid, LDL-K, HDL-K, total kolesterol), total testosteron (TT), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO₄) ve Anti-müllerian hormon (AMH) değerleri diyet müdahalesi öncesinde ve sonrasında hastaların dosyalarından kaydedilmiştir. TT ve DHEA-SO₄ düzeyleri kemilüminesans mikropartikül enzim immünoassay yöntemiyle (Siemens Healthineers, Advia Centaur CP Immunoassay System, Almanya), SHBG, AMH ve insülin düzeyleri ise kemilüminesans mikropartikül enzim immünoassay yöntemiyle (Beckman Coulter, UniCel DxI 800 Access Immunoassay System, ABD) ölçülmüştür. Lipid profili ve glukoz seviyeleri tek adımlı immünoenzimatik yöntemle ölçülmüştür (Beckman Coulter, Inc., ABD).

Serbest androjen indeksi (FAI) ve homeostaz modeli değerlendirme indeksi-insülin direnci (HOMA-IR) ölçümleri standart yaklaşımlara göre hesaplanmıştır.

$$FAI = [Total\ testosterone\ (mmol/L)/SHBG\ (nmol/L)*100],$$

$$HOMA-IR = Açlık\ insülin\ (\mu IU/mL) * Açlık\ glukoz\ (mg/dL) / 405].$$

3.4. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz, Windows sürüm 26.0 için IBM SPSS İstatistik Yazılımı (IBM Corporation, Armonk, New York, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analizlerin öncesinde verilerin normalliğini belirlemek için Shapiro-Wilk testi kullanılmış, bu da verilerin normal dağılmadığını ortaya çıkarmıştır. Sonuç olarak tüm veriler ortanca ve çeyrekler olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel analizlerin gerçekleştirilmesinde nitel değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%), nicel değişkenler için ortanca ve 25'-75' çeyreklik değerleri verilmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ve gruplar arasında farklılıkların saptanmasında Pearson- χ^2 testi kullanılmıştır. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılım görülmediği için bağımsız gruplarda Mann Whitney U testi, bağımlı gruplarda 12 haftalık müdahale sürecindeki değişimler için Wilcoxon Testi kullanılmıştır. Diğer parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Sperman korelesyon testleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Genel Özellikleri

Çalışmaya 19-35 yaş arası BKİ'si 25 kg/m² ve üzerinde olan hafif şişman ve obez PKOS fenotip A'lı bireyler (n=30) katılmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin genel tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.1.'de verilmiştir. Tüm bireylerin yaş ortancası 25,0 (24,0-27,0) yıldır. Düşük AGE grubundaki bireylerin yaş ortanca değeri 25,0 (23,75-27,25) yıl, standart AGE grubundaki bireylerin yaş ortanca değeri 25,0 (23,0-28,0) yıl olarak saptanmış olup, yaş değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Eğitim durumları açısından incelendiğinde, bireylerin %53,3'ünün üniversite, %36,7'sinin lise, %10'unun yüksek lisans/doktora mezunu olduğu bulunmuştur. Düşük AGE grubunun %35,7'si üniversite mezunu iken standart AGE grubunun %53,3'ünün üniversite mezunu olduğu saptanmıştır. Bireylerin çalışma durumlarına göre dağılımlarına bakıldığında %43,3'ünün ev hanımı, %33,3'ünün öğrenci olduğu saptanmıştır. Düşük AGE grubunun %14,3'ü memur, %14,3'ü öğrencidir. Standart AGE grubunda ise %13,3 oranında memur, %33,3 oranında öğrenci bulunmuştur. Bireylerin medeni durumları incelendiğinde, %43,3'ünün evli, %56,7'sinin ise bekar olduğu görülmektedir, ancak medeni durum açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Bireylerin genel tanımlayıcı özelliklerine göre dağılımları.

Değişkenler	D-AGE (n=14)		S-AGE (n=16)		Toplam (n=30)		p
	S	%	S	%	S	%	
Yaş*	25,0 (23,75-27,25)		25,0 (23,0-28,0)		25,0 (24,0-27,0)		0,721 ^a
Eğitim durumu							0,048 ^b
Lise	8	57,1	3	18,8	11	36,7	
Üniversite	5	35,7	11	68,8	16	53,3	
Yüksek Lisans/Doktora	1	7,2	2	12,4	3	10,0	
Meslek							0,170 ^b
Ev hanımı	9	64,3	4	25,0	13	43,4	
İşçi	1	7,1	2	12,5	3	10,0	
Memur	2	14,3	2	12,5	4	13,3	
Öğrenci	2	14,3	8	50,0	10	33,3	
Medeni Durum							0,160 ^b
Evli	6	42,8	6	37,5	12	40,0	
Bekar	8	57,2	10	62,5	18	60,0	

Not: D-AGE: Enerji kısıtlı düşük AGE içeren diyet; S-AGE: Enerji kısıtlı standart AGE içeren diyet

*Medyan (25.-75. persentil) ^bKi-kare testi, ^aMann-Whitney U testi

4.2. Bireylerin Genel Sağlık Durumlarına İlişkin Bulgular

Çalışmaya PKOS fenotip A tanısı dışında herhangi bir rahatsızlığı olan bireyler dahil edilmemiştir. PKOS ile ilişkili sağlık durumları incelendiğinde düşük AGE grubunda olan bireylerin %92,9'unun menarş yaşının 12 ile 15 yaş arasında olduğu saptanmıştır, standart AGE grubunda ise bu oran %90'dır ve gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$). Gruplar arasında menstrual kanama süreleri, ortalama menstrüal döngü süreleri ve hirsutizm skoru açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.2). Adet düzensizliği tüm bireylerde görülürken, tüylenme sorununun bireylerin %80'inde, saç dökülmesinin ise %70'inde görüldüğü saptanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Katılımcıların PKOS ile ilişkili sağlık bilgileri.

	D-AGE (n=14)		S-AGE (n=16)		Toplam (n=30)		p
	S	%	S	%	S	%	
Menarş Yaşı							0,631
≤11	1	7,1	2	12,5	3	10,0	
12-15	13	92,9	14	87,5	27	90,0	
Menstrüal kanama süresi (gün)**	6,0 (5,0-7,0)		6,5 (5,0-7,0)		6,0 (5,0-7,0)		0,814 ^a
Menstrüal döngü süresi (gün)**	60,0 (43,75-86,25)		60,0 (40,0-90,0)		60,0 (40,0-90,0)		0,830 ^a
PKOS'a yönelik görülen belirtiler*							
Adet düzensizliği	14	100,0	16	100,0	30	100,0	
Tüylenme	11	78,6	13	81,3	24	80,0	
Akne/sivilce	5	35,7	9	56,3	14	46,7	
Saç dökülmesi	10	71,4	11	68,8	21	70,0	
Polikistik overler	14	100,0	15	93,8	29	96,7	
Hormon dengesizliği	9	64,3	16	100,0	25	83,3	
Hirsutizm Skoru (m-fG)	15,5 (7,0-23,0)		15,5 (7,0-23,0)		15,5 (8,0-23,0)		0,616

Not: D-AGE: Enerji kısıtlı düşük AGE içeren diyet; S-AGE: Enerji kısıtlı standart AGE içeren diyet; PKOS: Polikistik over sendromu *Birden fazla işaretleme yapılmıştır. **medyan (25.-75. persentil) $p<0,05$, Ki-kare testi, ^aMann-Whitney U testi

4.3. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları ve Fiziksel Aktivite Düzeyleri

Düşük AGE grubundaki bireylerin %71,4'ünün ana öğünlerini atladıklarını ve bu bireylerin büyük çoğunluğunun (%70) öğle öğününü atladıkları gözlenmiştir. Standart AGE grubundaki bireylerin %75'i öğün atlarken, %50'sinin öğle öğününü atladığı gözlenmiştir. Atlanan ana öğünler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,828$). Bireylerin %46,7'sinin haftada 1 ile 5 gün arasında ev dışında yemek yediği gözlenmiştir, gruplar arasında bir ay içinde ev dışında yenilen yemek sayısı açısından fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bireylerin

%46,7'sinin günde 1 ara öğün yaptığı bulunmuştur ve ara öğün yapma sayısı açısından gruplar arasında fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.3. Bireylerin başlangıçta ana ve ara öğün tüketim durumlarına göre dağılımları.

	D-AGE (n=14)		S-AGE (n=16)		Toplam (n=30)		p
	S	%	S	%	S	%	
Ana öğün sayısı							0,828
2	10	71,4	12	75,0	22	73,3	
3	4	28,6	4	25,0	8	26,7	
Ara öğün sayısı							0,965
Hiç	2	14,4	1	6,2	3	10,0	
1	6	42,8	8	50,0	14	46,7	
2	4	28,6	5	31,3	9	30,0	
3	2	14,2	2	12,5	4	13,3	
Öğün atlama durumu							0,715
Evet	10	71,4	12	75,0	22	73,3	
Hayır	4	28,6	4	25,0	8	26,7	
Sık atlanan ana öğün							0,923
Kahvaltı	3	30,0	4	25,0	7	31,8	
Öğle	7	70,0	8	50,0	15	68,1	
Akşam	-	-	-	-	-	-	
Son 1 ayda ev dışında yemek yeme sayısı							0,472
Hiç	4	28,6	3	18,7	7	23,3	
1-5	7	50,0	7	43,9	14	46,7	
6-10	3	21,4	3	18,7	6	20,0	
11-20	-	-	3	18,7	3	10,0	

Not: D-AGE: Enerji kısıtlı düşük AGE içeren diyet; S-AGE: Enerji kısıtlı standart AGE içeren diyet; $p<0,05$, Ki-kare testi

Çalışmaya katılan bireylerin kullandıkları pişirme yöntemleri incelendiğinde her iki grupta da çoğunlukla ızgara ve kavurma yöntemlerinin kullanıldığı ve iki grubun pişirme yöntemlerinin benzer olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Bireylerin gruplara göre kullandıkları pişirme yöntemlerinin değerlendirilmesi.

	D-AGE (n=14)		S-AGE (n=16)		Toplam (n=30)	
	S	%	S	%	S	%
Kuru ısıda pişirme yöntemleri						
Fırın	8	57,1	9	56,3	17	56,7
Izgara	10	71,4	11	68,7	21	70,0
Kavurma	14	100,0	12	75,0	26	86,7
Kızartma	5	35,7	7	43,7	12	40,0
Nemli ısıda pişirme yöntemleri						
Haşlama	8	57,1	9	56,3	17	56,7
Kendi suyunda pişirme	4	28,5	5	31,3	9	30,0
Buharda	2	14,2	3	18,8	5	16,7

Not: D-AGE: Enerji kısıtlı düşük AGE içeren diyet; S-AGE: Enerji kısıtlı standart AGE içeren diyet

Çalışmaya dahil olan bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri Tablo 4.5'de verilmiştir. Bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin değerlendirilmesinde hem fiziksel

aktivite değerlendirme anketi hem de Uluslararası fiziksel aktivite anketi (kısa form) kullanılmıştır. Bireylerin fiziksel aktivite düzeyinin ortanca değeri 1,46 (1,48-1,51) PAL olarak bulunurken, düşük AGE grubunun PAL ortanca değeri 1,43 (1,36-1,49), standart AGE grubunun ise 1,47 (1,43-1,54) olarak bulunmuştur. Uluslararası fiziksel aktivite anketine göre bireylerin ortanca MET değeri 912,0 (693,0-997,5) dk/hafta olarak bulunmuştur. Fiziksel aktivite düzeylerine göre dağılımlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri.

	D-AGE (n=14)		S-AGE (n=16)		Toplam (n=30)		p
	S	%	S	%	S	%	
Fiziksel aktivite katsayısı (PAL)							
Sedanter (1,0-1,39)	5	35,7	3	18,7	8	26,7	
Hafif (1,40-1,69)	9	64,3	13	81,3	22	73,3	
Orta (1,70-1,99)	-	-	-	-	-	-	
Ağır (2,00-2,40)	-	-	-	-	-	-	
PAL	1,43 (1,36-1,49)		1,47 (1,43-1,54)		1,46 (1,48-1,51)		0,124
MET (dk/hafta)	912,0 (737,5-1031,3)		912,0 (693,0-1012,0)		912,0 (693,0-997,5)		0,835

Not: D-AGE: Enerji kısıtlı düşük AGE içeren diyet; S-AGE: Enerji kısıtlı standart AGE içeren diyet; p<0,05, Mann-Whitney U testi

4.4. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri ve Vücut Bileşimleri

Araştırmaya katılan bireylerin ağırlık kaybı programı öncesi ve sonrası BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı sınıflamasına göre dağılımları Tablo 4.6'de gösterilmiştir. Beden kütle indeksleri sınıflamalarına göre ağırlık kaybı programı öncesinde D-AGE grubunun %28,6'sı 3. derece obez grubunda yer alırken 12 haftanın sonunda tamamının BKİ değerlerinin 40'ın altına düştüğü görülmektedir. Müdahale öncesi D-AGE grubunda 3. Derece obez olan 4 birey varken (%28,6) müdahale sonrası tüm bireylerin BKİ değerleri 40 kg/m² altına düşmüştür (p<0,05). S-AGE grubunda başlangıçta 2. Derece obez birey oranı %37,5 iken müdahale sonrası bu oran %25,0 olmuştur (p<0,05).

Tablo 4.6. Bireylerin ağırlık kaybı programı öncesi, 6.hafta ve 12.hafta BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı sınıflamasına göre dağılımları.

Antropometrik ölçümler	D-AGE							S-AGE						
	Başlangıç		6.hafta		12.Hafta		p	Başlangıç		6.hafta		12.Hafta		p
BKİ sınıflaması (kg/m ²)	S	%	S	%	S	%	0,002	S	%	S	%	S	%	0,003
Hafif şişman (25,0-29,9 kg/m ²)	1	7,1	2	14,2	3	21,4		2	12,5	2	12,5	3	18,7	
1. derece obez (30,0-34,9 kg/m ²)	3	21,4	4	28,4	5	35,7		5	31,3	6	37,5	8	50,0	
2.derece obez (35,0-39,9 kg/m ²)	6	42,9	5	35,9	6	42,9		6	37,5	8	50,0	4	25,0	
3.derece obez (40,0-49,9 kg/m ²)	4	28,6	3	21,5	-	-		3	18,7	-	-	1	6,3	
Bel çevresi (cm)							0,897							0,025
Normal (<80 cm)	-	-	-	-	-	-		-	-	1	6,2	1	6,2	
Riskli (80-88 cm)	1	7,1	2	14,3	2	14,3		2	12,5	1	6,2	5	31,3	
Yüksek riskli (≥88 cm)	13	92,9	12	85,7	12	85,7		14	87,5	14	87,6	10	62,5	
Bel/Kalça çevresi							0,157							0,317
Normal (≤0,85)	7	50,0	7	50,0	8	57,1		9	56,3	9	56,3	9	56,3	
Riskli (>0,85)	7	50,0	7	50,0	6	42,9		7	43,7	7	43,7	7	43,7	
Bel/boy oranı							0,157							0,014
Normal (≥0,4-<0,5)	-	-			-	-		-	-	-		1	6,3	
Riskli (≥0,5-<0,6)	2	14,3	5	35,7	6	42,9		5	31,3	7	43,7	8	50,0	
Tedavi edilmeli (≥ 0,6)	12	85,7	9	64,3	8	57,1		11	68,3	9	46,3	7	43,7	

Not: D-AGE: Enerji kısıtlı düşük AGE içeren diyet; S-AGE: Enerji kısıtlı standart AGE içeren diyet; BKİ: Beden kütle indeksi, Verilerin analizinde marjinal homojenlik testi kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan bireylerin diyet müdahalesi öncesi ve sonrasında antropometrik ölçümlerindeki değişim Tablo 4.7’de verilmiştir. Vücut ağırlığı ortancası D-AGE grubunda başlangıçta 98,0 (82,7-112,8) kg iken 12 hafta sonrasında 87,8 (79,7-104,6) kg olarak ölçülmüştür ($p<0,05$). S-AGE grubunda ise başlangıçta 89,4 (80,1-103,3) kg iken 12 hafta sonunda 85,5 (75,0-89,1) kg olarak saptanmıştır. Her iki grubun kendi içinde değişimi istatistiksel olarak anlamlıyken ($p<0,01$) 2 grup arasındaki değişim farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Beden kütle indeksi D-AGE grubunda 37,5 (33,2-40,2) kg/m^2 ’den 34,4 (31,4-36,4) kg/m^2 ’ye, S-AGE grubunda 36,1 (32,0-40,2) kg/m^2 ’den 33,9 (30,2-35,3) kg/m^2 ’ye gerilemiştir. Fark her iki diyet grubu için de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Her iki diyet grubunda da müdahale öncesi ve sonrasında bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ yüzdesi, karın içi yağ yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler görülmüştür ($p<0,05$). Bel-kalça oranı D-AGE grubunda anlamlı olarak azalırken ($p<0,05$), S-AGE grubunda azalma görülse de istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Kan basıncı değerleri açısından grupları karşılaştırdığımızda sistolik kan basıncı D-AGE grubunda 114,5 (107,7-118,5) mmHg’dan 109,0 (99,2-115,0) mmHg’ya düşmüştür ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Diyastolik kan basıncı ise D-AGE grubunda S-AGE grubuna göre daha fazla düşmüştür

Tablo 4.7. Bireylerin başlangıç, 6. hafta ve 12. haftadaki antropometrik ölçümleri ve kan basıncı değerleri.

Değişkenler	D-AGE (n=14)				S-AGE (n=16)				p [*]	p ^{**}
	Başlangıç	6. hafta	12.hafta	p [*]	Başlangıç	6. hafta	12.hafta	p [*]		
Vücut ağırlığı (kg)	98,0 (82,7-112,8)	90,3 (80,3-107,0)	87,8 (79,7-104,6)	0,001	89,4 (80,1-103,3)	88,8 (77,2-93,9)	85,5 (75,0-89,1)	<0,001		0,183
BKİ (kg/m ²)	37,5 (33,2-40,2)	35,6 (31,5-38,1)	34,4 (31,4-36,4)	0,001	36,1 (32,0-40,2)	34,9 (30,8-37,4)	33,9 (30,2-35,3)	<0,001		0,339
Bel çevresi (cm)	106,0 (100,5-118,0)	102,0 (93,0-108,5)	100,0 (91,0- 108,5)	0,001	99,0(91,2-108,5)	96,5(91,0-102,0)	95,0(87,0-100,0)	<0,001		0,287
Kalça çevresi (cm)	126,0 (113,0-138,0)	120,5 (109,7-133,2)	117,5 (107,7-129,2)	0,001	118,0(110,5-127,7)	114,5(107,2-122,2)	112,5(104,5-119,0)	<0,001		0,723
Bel-Kalça oranı	0,85 (0,80-0,92)	0,84 (0,78-0,91)	0,84 (0,78-0,90)	0,009	0,83 (0,81-0,90)	0,84 (0,80-0,88)	0,82 (0,79-0,88)	0,088		0,739
Vücut yağ kütlesi (kg)	41,1 (30,6-49,5)	35,7 (28,7-45,9)	32,8 (27,7-42,9)	0,001	34,4 (28,2-43,9)	32,1 (27,8-39,6)	29,9 (25,6-34,5)	0,001		0,170
Vücut yağ %	41,7 (37,1-43,6)	40,3 (37,0-44,2)	37,7 (35,1-42,1)	0,001	37,2 (35,7-43,1)	37,9 (36,0-42,1)	37,5 (33,9-38,9)	0,004		0,662
Yağsız vücut kütlesi (kg)	58,5 (52,8-63,3)	56,2 (53,0-61,0)	55,6 (51,2-60,5)	0,002	54,8 (51,2-60,1)	54,3 (49,4-57,3)	53,2 (49,4-56,5)	0,001		0,262
Karın içi yağ yüzdesi	48,8 (44,5-53,4)	47,0 (42,0-51,4)	47,0 (41,8-50,0)	0,001	44,2 (42,1-51,1)	43,6 (39,8-47,8)	42,9 (39,3-47,1)	<0,001		0,188
Viseral yağ	13,5 (11,8-18,5)	12,8 (10,7-17,0)	12,5 (9,8-16,3)	0,001	11,4 (9,5-16,0)	11,0 (9,3-15,4)	10,5 (8,6-14,5)	0,001		0,313
Viscan bel çevresi (cm)	118,0 (111,0-130,5)	111,0 (106,5-127,0)	108,0 (102,5-123,0)	0,001	109,0(100,0-124,0)	105,0(97,0-123,0)	105,0(94,0-121,0)	0,003		0,451
SKB (mmHg)	114,5 (107,7-118,5)	110,0 (100,0-116,0)	109,0 (99,2-115,0)	0,068	109,5 (101,2-114,0)	106,0 (99,0-112,7)	107,0 (102,0-112,0)	0,517		0,204
DKB (mmHg)	87,0 (80,5-90,0)	84,5 (79,5-89,5)	80,5 (73,7-88,5)	0,172	80,5 (76,2-85,7)	81,5 (78,2-85,0)	81,0 (79,0-85,7)	0,114		0,031
Nabız (atım/dk)	86,0 (80,5-95,5)	86,0 (75,7-94,2)	84,0 (78,2-95,2)	0,937	80,0 (75,7-84,0)	80,0 (76,7-84,0)	82,5 (77,2-92,2)	0,038		0,101

Not: D-AGE: Enerji kısıtlı düşük AGE içeren diyet; S-AGE: Enerji kısıtlı standart AGE içeren diyet; Tüm değerler medyan (25.-75. persentil) olarak ifade edilmiştir. BKİ: Beden kütle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı p*= başlangıç seviyesi ile grup içinde 12 hafta arasındaki değişim, Wilcoxon Testi. p**= D-AGE ile S-AGE grupları arasındaki ortalama değişim farkı, Mann whitney U testi.

Table 4.8. Bireylerin başlangıç ve 12.hafta bazı antropometrik ölçümleri ve hirsutizm skoru değerleri.

	D-AGE (n=14)				S-AGE (n=16)				
Değişkenler	Başlangıç	12.hafta	Δ	<i>p</i> [*]	Başlangıç	12.hafta	Δ	<i>p</i> [*]	<i>p</i> ^{**}
Vücut ağırlığı (kg)	98.0 (82.7-112.8)	87.8 (79.7-104.6)	-8.4 [-10.3-(-5.8)]	0.001	89.4 (80.1-103.3)	85.5 (75.0-89.1)	-5.2 [-8.8-(-4.6)]	0.001	0.183
BKİ (kg/m ²)	37.5 (33.2-40.2)	34.4 (31.4-36.4)	-3.2 [-4.0-(-2.0)]	0.001	36.1 (32.0-40.2)	33.9 (30.2-35.3)	-2.2 [-3.4-(-1.8)]	0.001	0.339
Bel-Kalça oranı	0.85 (0.80-0.92)	0.84 (0.78-0.90)	-0.01 (-0.027-0.007)	0.009	0.83 (0.81-0.90)	0.82 (0.79-0.88)	-0.004 (-0,13-0.005)	0.088	0.739
Vücut yağ %	41.7 (37.1-43.9)	37.7 (35.1-42.1)	-2.2 [-3.3-(-1.3)]	0.001	37.1 (35.7-43.1)	37.8 (33.9-39.7)	-2.2 [-3.3-(-0.9)]	0.024	0.662
Karın içi yağ yüzdesi	48.8 (44.5-53.4)	47.0 (41.8-50.0)	-2.0 [-2.4-(-1.1)]	0.001	44.0 (41.8-50.8)	42.9 (39.3-46.8)	-1.2 [-1.8-(-0.7)]	0.001	0.313
Viseral yağ	13.5 (11.8-18.5)	12.5 (9.8-16.3)	-2.4 [-4.4- (1.8)]	0.001	11.3 (9.5-15.9)	10.5 (8.6-14.1)	-2.0 [-3.6-(-1.1)]	0.001	0.188
Hirsutizm skoru	15.5 (7.0-23.0)	14.0 (7.0-23.0)	0.0 (0.0-1.0)	0.063	15.5 (9.0-24.2)	15.5 (9.0-23.5)	0.0 (0.0-0.0)	0.317	0.096
(<i>m</i> -FG-Skor)									

Not: D-AGE: Enerji kısıtlı düşük AGE içeren diyet; S-AGE: Enerji kısıtlı standart AGE içeren diyet; Tüm değerler medyan (25.-75. persentil) olarak ifade edilmiştir. BKİ: Beden kütle indeksi, p^* = başlangıç seviyesi ile grup içinde 12 hafta arasındaki değişim, Wilcoxon Testi. p^{**} = D-AGE ile S-AGE grupları arasındaki ortalama değişim farkı, Mann whitney U testi

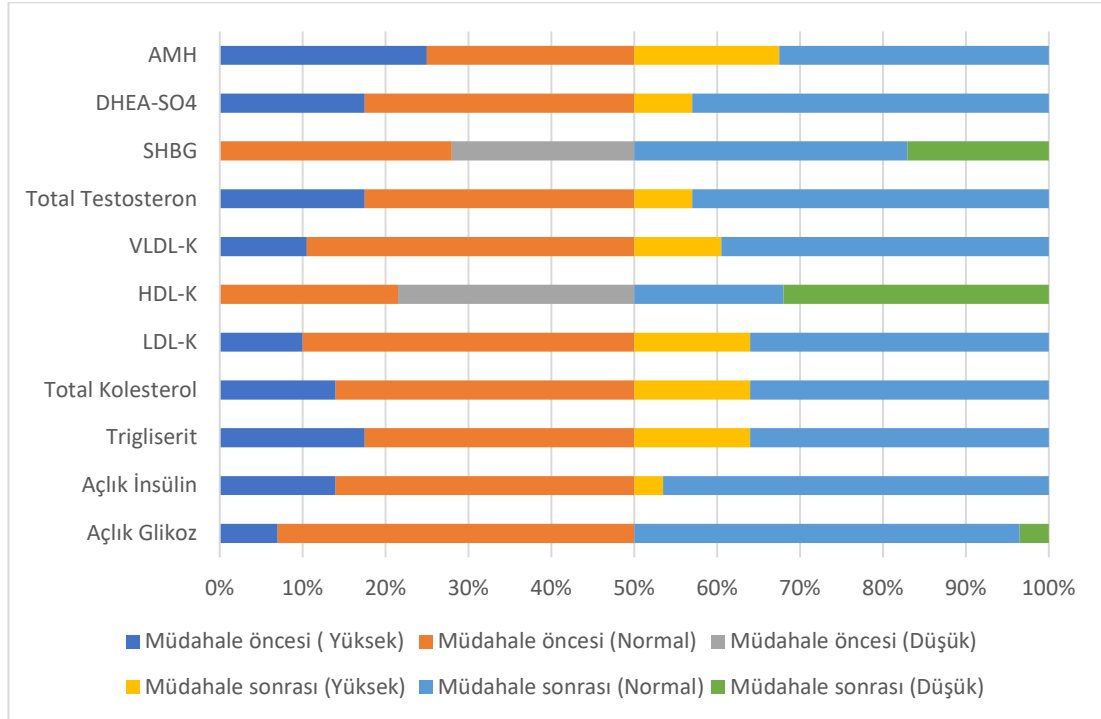
4.5 Bireylerin Biyokimyasal Parametreleri

Çalışmaya katılan bireylerin biyokimyasal bulguları incelendiğinde D-AGE grubunda açlık kan glukozunda 89.0 (84.0-95.5)'dan 81.5 (77.2-90.5)'a önemli bir düşüş gözlenmiştir ancak sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,064$). S-AGE grubunda ise açlık kan glukozu 87.0 (78.2-92.0)'dan 86.5 (78.0-92.7)'a gerilemiştir sonuç istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0,346$). Açlık kan glukozu D-AGE grubunda S-AGE grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bir düşüş göstermiştir ($p=0.027$). Açlık insülin değerlerine baktığımızda D-AGE grubunda 11.7 (8.4-13.6)'dan 8.2 (6.3-11.2)'a önemli bir düşüş ($p<0,05$), S-AGE grubunda yine 11.6 (7.0-24.6)'dan 10.7 (5.3-16.3)'ye daha az bir düşüş görülmekle birlikte her iki değişim de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Gruplar arası değişim farkı istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0,05$). HOMA-IR ve QuiCKi değerleri her iki grupta da anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$).

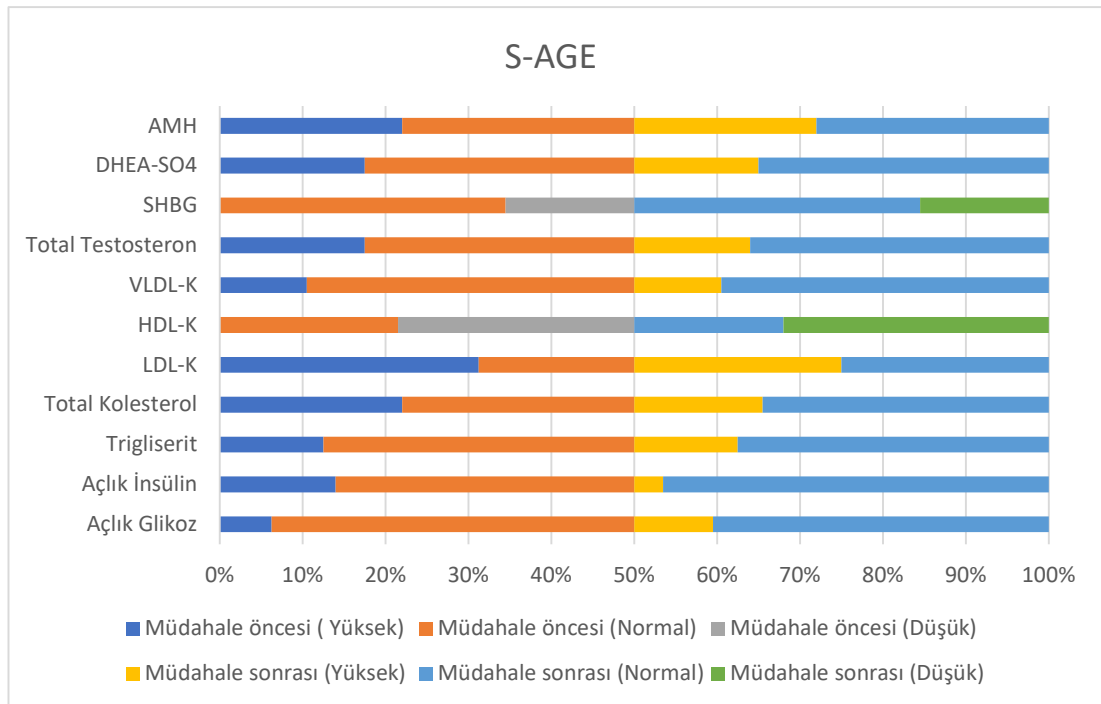
Total kolesterol değerlerinde her iki grupta da anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. ($p<0,05$). LDL-kolesterol S-AGE grubunda değişmezken ($p>0,05$), D-AGE grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür ($p<0,05$).

İnflamasyon parametrelerini incelediğimizde her iki grupta da hs-CRP değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, TNF-a değeri D-AGE grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır ($p<0,05$).

Hormonal parametreleri değerlendirdiğimizde Total testosteron D-AGE grubunda 52.2 (44.5-69.6)'den 45.5 (27.2-52.8)'e gerilemiştir. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). S-AGE grubunda da azalma görülse de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p>0,05$). AMH değerleri D-AGE grubunda 6.4 (4.4-11.1)'den 5.9 (3.9-11.6)'a gerilemiştir. Fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.041$). S-AGE grubunun AMH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p>0.05$). Modifiye Ferriman Gallawey (m-FG) skoru D-AGE grubunda [15.5 (7.0-23.0) vs. 14.0 (7.0-23.0), $p=0.063$] hafif şekilde azalırken, S-AGE grubunda [15.5 (9.0-24.2) vs. 15.5 (9.0-23.5), $p=0.317$] azalmamıştır. Düzenli menstrüal döngü sayısı, başlangıca kıyasla D-AGE grubundaki bireylerin %71'inde (10/14) ve S-AGE grubundaki bireylerin %50'sinde (8/16) artmıştır. Ancak iki grup arasında istatistiksel bir fark yoktur ($p=0.206$).



Şekil 4.1: D-AGE grubunda yer alan bireylerin biyokimyasal parametrelerinin referans değerlerine göre dağılımı .



Şekil 4.2: S-AGE grubunda yer alan bireylerin biyokimyasal parametrelerinin referans değerlerine göre dağılımı.

Tablo 4.9. Başlangıçta ve 12 haftalık takipte gruplar arasında biyokimyasal özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler	D-AGE (n=14)				S-AGE (n=16)				
	Başlangıç	12.hafta	Δ	p^*	Başlangıç	12 .hafta	Δ	p^*	p^{**}
Serum CML (ng/mL)	687.1 (405.3-2766.5)	543.6 (340.2-2322.0)	-128.8 [-426.5-(-62.0)]	0.03	437.8 (275.5-1620.0)	546.8 (333.4-1728.2)	125.1 (-81.6-247.8)	0.03	0.002
Serum sRAGE (ng/mL)	3.1 (1.7-19.6)	4.6 (2.4-23.3)	0.93 (0.58-3.7)	0.006	5.7 (3.4-18.5)	4.9 (2.0-16.5)	-1.5 (-2.7- (-0.1)	0.005	0.000
Açlık glukoz (mg/dL)	89.0 (84.0-95.5)	81.5 (77.2-90.5)	-8.5 [-11.5-(-3.5)]	0.064	87.0 (78.2-92.0)	86.5 (78.0-92.7)	-0.5 (-3.7-0.7)	0.346	0.027
Açlık insulin (μ IU/mL)	11.7 (8.4-13.6)	8.2 (6.3-11.2)	-2.7 [-5.2-(-1.6)]	0.002	11.6 (7.0-24.6)	10.7 (5.3-16.3)	-2.3 (-8.4-0.27)	0.027	0.678
HOMA-IR	2.38 (1.86-2.99)	1.84 (1.32-2.59)	-0.8 (-1.4-0.1)	0.016	2.74 (1.50-5.61)	2.34 (1.20-3.62)	-0.5 [-2.3-(-0.3)]	0.023	0.948
QUİCKİ	0.33 (0.32-0.34)	0.35 (0.32-0.36)	0.02 (-0.02-0.04)	0.041	0.33 (0.30-0.36)	0.34 (0.32-0.37)	0.01 (0.00-0.03)	0.053	0.567
Total kolesterol (mg/dL)	198.0 (171.7-228.2)	194.0 (179.0-216.2)	-4.0 (-20.0-7.0)	0.451	171.5 (160.7-200.5)	170.0 (146.2-207.0)	-3.0 (-18.2-22.3)	0.877	0.771
LDL-K (mg/dL)	133.5 (127.0-160.5)	131.0 (119.7-149.7)	-1.5 (-12.7-0.5)	0.046	115.5 (99.7-126.7)	108.5 (92.7-144.2)	-1.5 (-14.5-18.2)	0.856	0.479
HDL-K (mg/dL)	43.5 (39.5-56.2)	45.5 (39.7-56.7)	-1.6 (-3.2-8.0)	0.753	47.0 (38.2-54.0)	46.5 (45.0-53.2)	-0.5 (-3.5-2.7)	0.909	0.884
VLDL-K (mmol/L)	20.5 (15.5-31.2)	23.5 (15.7-29.5)	-0.5 (-2.0-4.7)	0.599	23.5 (14.6-37.0)	20.0 (12.0-34.7)	-2.0 (-7.4-0.7)	0.118	0.113
Trigliserit (mg/dL)	104.0 (78.0-155.2)	118.5 (78.5-149.0)	-5.5 (-10.5-24.2)	0.683	116.0 (71.0-184.0)	104.5 (61.0-174.2)	-7.5 (-35.0-7.5)	0.173	0.197
hs-CRP (ng/mL)	6.8 (4.4-9.2)	5.4 (4.1-9.5)	-0.06 (-1.4-0.2)	0.124	9.8 (6.6-23.6)	10.0 (6.2-23.5)	0.9 (-0.5-2.3)	0.301	0.053
TNF- α (ng/L)	128.5 (88.4-182.4)	116.9 (63.5-157.2)	-24.7 [-42.0-(-13.1)]	0.004	136.0 (115.9-210.0)	133.4 (72.9-188.3)	-20.1 (-70.5-12.8)	0.063	0.934
TAS (mmol/L)	1.8 (1.6-2.0)	1.7 (1.6-1.9)	-0.1 (-0.3-0.1)	0.109	1.8 (1.6-2.1)	1.7 (1.5-1.8)	-0.1 (-0.4-0.02)	0.013	0.603
TOS (μ mol/L)	4.2 (3.3-5.6)	4.0 (3.4-5.9)	-0.3 (-1.5-1.2)	0.683	5.1 (4.2-5.6)	4.0 (3.4-5.7)	-0.2 (-2.5-0.9)	0.408	0.708
OSI (arbitrary unit)	0.23 (0.19-0.3)	0.22 (0.2-0.35)	-0.0 (-0.08-0.05)	0.683	0.26 (0.22-0.32)	0.24 (0.17-0.39)	-0.0 (-0.09-0.08)	0.756	0.739
Total testosteron (ng/dL)	52.2 (44.5-69.6)	45.5 (27.2-52.8)	-13.0 [-20.1-(-0.6)]	0.009	56.8 (39.9-69.1)	44.6 (32.1-62.2)	-4.6 (-24.4-7.2)	0.215	0.405
SHBG (nmol/L)	22.5 (12.7-28.0)	22.2 (15.7-31.5)	0.8 (0.0-3.5)	0.042	26.6 (18.2-33.5)	26.6 (17.8-40.0)	0.0 (-2.0-0.0)	0.285	0.266
DHEA-SO ₄ (μ g/dL)	235.0 (160.5-316.2)	220.0 (168.8-304.7)	-8.0 (-62.2-15.9)	0.182	286.7 (198.0-359.1)	281.1 (208.6-324.4)	0.0 (-66.4-39.1)	0.272	0.726
FAI	9.03 (4.1-11.0)	7.1 (3.9-8.5)	1.2 (-3.7-0.06)	0.028	5.86 (2.85-10.17)	6.0 (2.7-11.0)	-0.1 (-1.2-2.3)	0.929	0.105
AMH (ng/mL)	6.4 (4.4-11.1)	5.9 (3.9-11.6)	-0.5 (-1.6-0.2)	0.041	6.6 (4.4-10.0)	6.8 (4.4-9.6)	-0.1 (-0.8-0.3)	0.514	0.205

Not: Tüm değerler medyan (25.-75. persentil) olarak ifade edilmiştir. D-AGE: Enerji kısıtlı düşük AGE içeren diyet; S-AGE: Enerji kısıtlı standart AGE içeren diyet; CML: N-(karboksimetil)-lizin HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi; QUİCKİ: Kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi; LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; VLDL-K: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; Hs-CRP: Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein; TNF-a: Tümör nekroz faktörü-alfa; TAS: Toplam antioksidan durumu; TOS: Toplam oksidan durumu; OSI: Oksidatif stres indeksi; SHBG: Seks hormonu bağlayıcı globülin; DHEA-SO₄:

FAI: Serbest Androjen İndeksi; AMH p^* = grup içinde başlangıç ve 12 hafta arasındaki değişim, Wilcoxon Testi; p^{**} = D-AGE ve S-AGE grupları arasındaki ortalama değişim farkı, Mann whitney U testi.

4.6. Bireylerin Serum AGE Düzeyleri ile Biyokimyasal Parametreler ve Antropometrik Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Bireylerin Tablo 4.9’da verilen başlangıç antropometrik ölçümleri ile serum CML ve serum sRAGE arasındaki ilişki incelendiğinde; müdahale öncesi serum CML ve serum sRAGE ile antropometrik ölçümler ve kan basınçları arasında korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 4.10. Diyet gruplarının başlangıçta serum CML ve sRAGE değerleri ile antropometrik ölçümler ve kan basınçları arasındaki ilişki.

		Serum CML (ng/mL)		Serum sRAGE (ng/mL)	
		D-AGE	S-AGE	D-AGE	S-AGE
Vücut ağırlığı (kg)	r	-0,044	-0,024	0,059	0,265
	p	0,881	0,931	0,840	0,322
BKİ (kg/m ²)	r	0,55	0,96	-0,103	0,250
	p	0,852	0,725	0,725	0,350
Bel çevresi (cm)	r	-0,123	0,100	0,068	0,171
	p	0,675	0,712	0,817	0,527
Kalça çevresi (cm)	r	0,082	0,093	-0,040	0,046
	p	0,781	0,732	0,892	0,866
Bel-Kalça oranı	r	0,200	0,256	0,020	0,271
	p	0,493	0,339	0,946	0,311
Vücut yağ kütlesi (kg)	r	-0,081	0,047	0,068	0,206
	p	0,782	0,863	0,817	0,444
Vücut yağ %	r	-0,112	0,069	0,156	0,088
	p	0,703	0,799	0,594	0,745
Yağsız vücut kütlesi (kg)	r	-0,081	0,007	-0,090	0,369
	p	0,782	0,978	0,759	0,159
Karın içi yağ yüzdesi	r	-0,69	0,160	0,168	0,165
	p	0,823	0,553	0,584	0,542
İç yağlanma	r	-0,346	0,210	-0,055	0,122
	p	0,247	0,434	0,859	0,652
SKB (mmHg)	r	-0,227	-0,468	0,143	-0,062
	p	0,434	0,068	0,625	0,820
DKB (mmHg)	r	0,000	-0,102	0,007	-0,225
	p	1,000	0,708	0,982	0,401
Nabız (atım/dk)	r	-0,266	0,250	0,317	0,398
	p	0,358	0,351	0,270	0,127

Not: D-AGE: Enerji kısıtlı düşük AGE içeren diyet; S-AGE: Enerji kısıtlı standart AGE içeren diyet; BKİ: Beden Kütlesi İndeksi; SKB: Sistolik Kan Basıncı; DKB: Diyastolik Kan Basıncı, Verilerin analizinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Bireylerin Tablo 4.10’de verilen 12. hafta antropometrik ölçümleri ile serum CML ve serum sRAGE arasındaki ilişki incelendiğinde; müdahale sonrası serum CML ve serum sRAGE ile antropometrik ölçümler ve kan basınçları arasında korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 4.11. Diyet gruplarının 12.haftada serum CML ve sRAGE değerleri ile antropometrik ölçümler ve kan basınçları arasındaki ilişki.

		Serum CML (ng/mL)		Serum sRAGE (ng/mL)	
		D-AGE	S-AGE	D-AGE	S-AGE
Vücut ağırlığı (kg)	r	0,121	0,244	-0,165	0,427
	p	0,681	0,362	0,573	0,099
BKİ (kg/m ²)	r	0,029	0,271	-0,218	0,269
	p	0,923	0,310	0,455	0,313
Bel çevresi (cm)	r	-0,059	0,225	-0,007	0,308
	p	0,840	0,401	0,982	0,246
Kalça çevresi (cm)	r	0,095	0,206	-0,143	0,199
	p	0,747	0,443	0,625	0,460
Bel-Kalça oranı	r	-0,134	0,072	0,323	0,286
	p	0,648	0,792	0,260	0,284
Vücut yağ kütlesi (kg)	r	-0,046	0,309	-0,116	0,344
	p	0,876	0,244	0,692	0,192
Vücut yağ %	r	-0,150	0,166	0,002	0,162
	p	0,610	0,538	0,994	0,549
Yağsız vücut kütlesi (kg)	r	0,086	0,205	-0,165	0,484
	p	0,771	0,447	0,573	0,057
Karın içi yağ yüzdesi	r	0,093	0,326	0,137	0,315
	p	0,762	0,217	0,655	0,235
İç yağlanma	r	-0,313	0,265	-0,126	0,291
	p	0,297	0,322	0,681	0,274
SKB (mmHg)	r	-0,198	-0,117	0,187	0,206
	p	0,496	0,666	0,521	0,444
DKB (mmHg)	r	-0,244	0,146	0,035	0,189
	p	0,400	0,589	0,905	0,483
Nabız (atım/dk)	r	-0,110	0,093	0,011	0,211
	p	0,708	0,733	0,970	0,434

Not: D-AGE: Enerji kısıtlı düşük AGE içeren diyet; S-AGE: Enerji kısıtlı standart AGE içeren diyet; BKİ: Beden Kütle İndeksi; SKB: Sistolik Kan Basıncı; DKB: Diyastolik Kan Basıncı, Verilerin analizinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Bireylerin Tablo 4.11’de verilen başlangıç kan parametreleri ile serum CML ve serum sRAGE arasındaki ilişki incelendiğinde; düşük AGE grubunda müdahale öncesi serum CML düzeyi ile açlık insülin değeri arasında negatif yönlü ($r=-0,745, p<0,01$) ve HOMA-IR ile pozitif yönlü ($r=0,644, p<0,01$) korelasyon saptanırken, Standart AGE grubunda hs-CRP ile pozitif yönlü güçlü korelasyon ($r=0,815, p<0,01$) saptanmıştır. Düşük AGE grubunda müdahale öncesi serum sRAGE düzeyi ile HOMA-IR ($r=0,568, p<0,05$), hs-CRP ($r=0,688, p<0,01$) ve TNF- α ($r=0,824, p<0,01$) değerleri ile pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Müdahale öncesi Standart AGE grubunda serum sRAGE düzeyi ile LDL kolesterol ($r=0,564, p<0,05$), VLDL kolesterol ($r=0,535, p<0,033$), trgliserit ($r=0,524, p<0,05$) değerleri arasında pozitif

korelasyon saptanmıştır. Ayrıca müdahale öncesi Standart AGE grubunda serum sRAGE düzeyi ile TNF-a (0,638,p<0,01), total testosteron (0,512,p<0,05) ve AMH düzeyleri (0,641,p<0,01) arasında pozitif korelasyon vardır.

Tablo 4.12. Diyet gruplarının başlangıç serum CML ve sRAGE değerleri ile diyet CML ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki.

		Serum CML (ng/mL)		Serum sRAGE (ng/mL)	
		D-AGE	S-AGE	D-AGE	S-AGE
Diyet CML (kU/gün)	r	0,279	0,174	-0,037	0,226
	p	0,334	0,520	0,899	0,399
Açlık glukoz (mg/dL)	r	-0,161	0,168	0,307	0,266
	p	0,582	0,533	0,286	0,320
Açlık İnsülin (µIU/mL)	r	-0,745**	-0,238	0,244	0,141
	p	0,002	0,374	0,401	0,602
HOMA-IR	r	0,644**	-0,229	0,568*	0,179
	p	0,013	0,393	0,034	0,506
Total kolesterol (mg/dL)	r	-0,077	0,122	-0,068	0,346
	p	0,794	0,652	0,817	0,189
LDL-K (mg/dL)	r	0,200	0,242	0,020	0,564*
	p	0,493	0,367	0,946	0,023
HDL-K (mg/dL)	r	-0,202	0,200	0,013	-0,253
	p	0,488	0,457	0,964	0,344
VLDL-K (mmol/L)	r	0,099	-0,050	0,059	0,535*
	p	0,737	0,854	0,840	0,033
Trigliserit (mg/dL)	r	0,099	-0,063	0,059	0,524*
	p	0,737	0,816	0,840	0,037
hs-CRP (ng/mL)	r	0,081	0,815**	0,688**	0,041
	p	0,782	0,000	0,007	0,880
TNF -α (ng/L)	r	0,081	0,265	0,824**	0,638**
	p	0,782	0,322	0,000	0,008
TAS (mmol/L)	r	-0,075	0,109	0,264	0,272
	p	0,799	0,687	0,361	0,308
TOS (µmol/L)	r	0,046	-0,126	-0,165	-0,118
	p	0,876	0,641	0,573	0,664
Total testosteron (ng/dL)	r	0,374	0,359	-0,269	0,512*
	p	0,209	0,172	0,374	0,043
SHBG (nmol/L)	r	0,145	0,445	-0,282	0,218
	p	0,670	0,170	0,401	0,519
DHEA-SO ₄ (µg/dL)	r	-0,104	0,065	-0,423	0,194
	p	0,734	0,812	0,150	0,471
FAI	r	0,188	-0,087	0,103	-0,032
	p	0,603	0,800	0,777	0,926
AMH (ng/mL)	r	0,156	0,335	-0,147	0,641**
	p	0,594	0,204	0,615	0,007

Not: D-AGE: Enerji kısıtlı düşük AGE içeren diyet; S-AGE: Enerji kısıtlı standart AGE içeren diyet; HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostatik model değerlendirilmesi; LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; VLDL-K: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; Hs-CRP: Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein; TNF-a: Tümör nekroz faktörü-alfa; TAS: Toplam antioksidan durumu; TOS: Toplam oksidan durumu; SHBG: Seks hormonu bağlayıcı globülin; DHEA-SO₄: FAI: Serbest Androjen İndeksi; AMH Verilerin analizinde "Spearman" korelasyon katsayısı kullanılmıştır. *p<0,05, ** p<0,01

Tablo 4.12’de D-AGE grubunda müdahale sonrası serum CML düzeyi ile açlık insülin ($r=0,657, p<0,05$) değeri arasında pozitif ilişki vardır. Standart AGE grubunda müdahale sonrası serum CML düzeyi ile hs-CRP ($r=0,803, p<0,01$) düzeyi arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. D-AGE grubunda müdahale sonrası serum sRAGE düzeyi ile açlık glukoz düzeyleri ($r=0,649, p<0,05$), S-AGE grubunda müdahale sonrası serum sRAGE düzeyi ile LDL kolesterol ($r=0,562, p<0,05$) ve hs-CRP ($r=0,691, p<0,01$) düzeyleri ile pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır.

Tablo 4.13. Diyet gruplarının 12.haftada serum CML ve sRAGE değerleri ile diyet CML ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki.

		Serum CML (ng/mL)		Serum sRAGE (ng/mL)	
		D-AGE	S-AGE	D-AGE	S-AGE
Diyet CML (kU/gün)	r	0,477	-0,176	0,385	-0,229
	p	0,085	0,513	0,175	0,393
Açlık glukoz (mg/dL)	r	0,361	0,368	0,649*	0,055
	p	0,205	0,161	0,012	0,841
Açlık İnsülin (μ IU/mL)	r	0,657*	-0,141	0,095	0,188
	p	0,011	0,602	0,748	0,485
HOMA-IR	r	0,517	-0,065	0,374	0,159
	p	0,058	0,812	0,188	0,552
Total kolesterol (mg/dL)	r	0,183	0,163	0,009	0,495
	p	0,532	0,545	0,976	0,051
LDL-K (mg/dL)	r	0,352	0,159	0,110	0,562*
	p	0,217	0,557	0,708	0,024
HDL-K (mg/dL)	r	0,086	0,313	-0,110	-0,167
	p	0,771	0,237	0,708	0,536
VLDL-K (mmol/L)	r	0,176	-0,120	0,147	0,449
	p	0,547	0,659	0,615	0,081
Trigliserit (mg/dL)	r	0,176	-0,079	0,176	0,479
	p	0,547	0,770	0,547	0,060
hs-CRP (ng/mL)	r	0,442	0,803**	0,508	0,691**
	p	0,114	<0,001	0,064	0,003
TNF - α (ng/L)	r	0,064	0,358	0,714	0,218
	p	0,829	0,174	0,004	0,418
TAS (mmol/L)	r	-0,070	0,168	-0,178	0,226
	p	0,811	0,535	0,542	0,399
TOS (μ mol/L)	r	0,257	0,110	0,354	-0,043
	p	0,375	0,684	0,215	0,875
Total testosterone (ng/dL)	r	0,027	0,271	-0,088	0,288
	p	0,929	0,311	0,775	0,279
SHBG (nmol/L)	r	0,018	0,182	-0,173	-0,082
	p	0,958	0,593	0,612	0,811
DHEA-SO ₄ (μ g/dL)	r	-0,033	0,176	-0,264	0,312
	p	0,915	0,513	0,384	0,240
FAI	r	0,055	0,245	0,394	0,227
	p	0,881	0,467	0,260	0,502
AMH (ng/mL)	r	0,081	0,491	0,024	0,724*
	p	0,782	0,053	0,935	0,053

Not: Verilerin analizinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır. * $p<0,05$, ** $p<0,01$

4.7. Bireylerin Enerji ve Besin Ögesi Alımları

Tablo 4.13’de bireylerin diyet müdahalesi öncesi ve sonrası diyet enerji ve makro besin ögeleri alımları verilmiştir. Müdahale öncesi ve sonrası bireylerin enerji alım ortalama değerleri sırasıyla D-AGE grubu için 1957,7 (1759,6-2573,6), 1511,8 (1471,5-1537,7) kkal/gün S-AGE grubu için 2223,3 (1792,5-2593,7), 1552,9 (1509,4-1606,0) kkal/gün’dür. Her iki grup için de müdahale öncesi ile kıyaslandığında müdahale sonrasında enerji alımında istatistiksel olarak anlamlı düşüş vardır ($p<0,05$). İki diyet grubu arasında enerji alımlarındaki değişim açısından fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Her iki diyet grubunda müdahale öncesine göre müdahale sonunda günlük alınan enerjinin karbonhidrattan gelen oranlarında artış görülmüştür. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$), diyet grupları arasında değişim açısından istatistiksel bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Günlük alınan enerjinin proteinden gelen oranı D-AGE grubunda değişmezken, S-AGE grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış 16,0 (13,1-17,4) - 17,4 (16,5-18,4) $p=0,01$ gözlenmiştir. Gruplar arası değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Günlük alınan enerjinin yağdan gelen oranı her iki diyet grubunda da istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$). Gruplar arası fark istatistiksel olarak önemli değildir ($p>0,05$).

Bireylerin müdahale sonrasında başlangıca göre doymuş yağ asidi, tekli doymamış yağ asitleri (TDYA) ve çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) alımlarında müdahale öncesine göre anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0,05$). İki grup arasındaki değişim farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir. D-AGE grubunda müdahale sonrası diyetle kolesterol alımı değişmezken ($p>0,05$), S-AGE grubunda diyetle kolesterol alımının arttığı [373,0 (234,4-454,5), 448,4 (359,5-491,3) mg ($p<0,05$)] gözlenmiştir.

Bireylerin müdahale öncesi ve 12 haftalık müdahale sonrasında diyetle günlük mikrobesein ögesi alımları karşılaştırmalı olarak Tablo 4.14.’de verilmiştir. B12 vitamini alımı D-AGE grubunda anlamlı olarak azalırken, S-AGE grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0,05$). C vitamini alımı her iki grupta da değişmemiştir ($p>0,05$). Kalsiyum alımı D-AGE grubunda istatistiksel açıdan değişmemiştir, ancak S-AGE grubunda anlamlı bir artış gözlenmiştir. Gruplar arası fark anlamlıdır ($p<0,05$). Magnezyum her iki diyet grubunda da anlamlı olarak

azalırken, demir ve çinko alımlarında grup içi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.14. Bireylerin ağırlık kaybı programı öncesi ve on iki haftalık takip sürecinde diyetle günlük AGE, enerji ve makrobesin ögesi alımları

Değişkenler	D-AGE (n=14)			S-AGE (n=16)			
	Başlangıç	12. hafta	p*	Başlangıç	12. hafta	p*	p**
Diyetle alınan toplam	15981.5 (14484.5-18137.5)	6375.0 (5648.2-6910.5)	0,001	16514.5 (14462.0-20365.7)	16410.0 (14211.7-17788.7)	0.278	<0,001
CML (kU/gün)							
Enerji (kkal)	1957.7 (1759,6-2573,6)	1511,8 (1471,5-1537,7)	0,001	2223,3 (1792,5-2593,7)	1552,9 (1509,4-1606,0)	<0,001	0,448
Karbonhidrat (g)	229,9 (196,5-283,6)	199,6 (193,0-205,1)	0,019	242,8 (196,2-280,4)	201,2 (196,2-209,3)	0,026	0,790
Karbonhidrat (%)	45,5 (43,1-47,1)	53,3 (53,0-54,6)	0,001	44,6 (43,1-46,7)	52,5 (49,4-53,6)	0,001	0,759
Protein (g)	82,8 (68,7-93,8)	59,9 (56,5-63,9)	0,002	79,5 (70,8-97,0)	67,1 (60,9-75,3)	0,005	0,951
Protein (%)	16,1 (14,9-17,5)	15,9 (15,5-16,9)	0,660	16,0 (13,1-17,4)	17,4 (16,5-18,4)	0,010	0,552
Yağ (g)	88,1 (70,8-108,9)	50,4 (49,4-52,6)	0,001	102,1 (77,1-122,4)	52,4 (50,3-56,5)	<0,001	0,193
Yağ (%)	38,5 (36,0-40,0)	30,5 (29,6-31,0)	0,001	40,2 (36,4-42,3)	30,5 (29,6-32,1)	<0,001	0,208
Doymuş yağ (g)	23,0 (19,0-33,7)	14,5 (13,0-16,6)	0,004	33,1 (26,6-36,2)	19,0 (16,8-21,3)	0,001	0,064
Doymuş yağ (%)	10,8 (8,9-11,9)	8,7 (7,6-9,7)	0,048	12,3 (11,5-14,3)	10,8 (9,7-12,6)	0,063	0,803
TDYA (g)	23,5 (21,3-28,8)	14,5 (12,6-15,7)	0,002	31,4 (27,0-34,9)	19,0 (17,8-21,3)	0,001	0,280
TDYA (%)	10,7 (9,2-12,5)	8,5 (7,5-9,3)	0,016	12,7 (11,0-14,6)	11,3 (10,4-11,8)	0,049	0,406
ÇDYA (g)	21,2 (14,3-27,6)	10,6 (9,6-11,5)	0,002	25,7 (18,1-36,9)	10,7 (9,5-12,9)	<0,001	0,131
ÇDYA (%)	9,5 (6,1-11,4)	6,3 (5,7-6,9)	0,019	11,1 (8,6-12,8)	6,2 (5,5-7,5)	<0,001	0,244
Kolesterol (mg)	273,4 (249,2-400,2)	295,3 (245,5-369,5)	0,638	373,0 (234,4-454,5)	448,4 (359,5-491,3)	0,004	0,637
Omega 3 (g)	0,9 (0,7-1,8)	0,7 (0,6-0,7)	0,006	1,3 (0,9-3,1)	0,8 (0,7-1,0)	0,004	0,064
Omega 6 (g)	20,5 (13,4-26,2)	10,0 (8,8-10,8)	0,003	24,5 (17,2-34,2)	10,0 (8,8-12,0)	<0,001	0,166
N-6/N-3	15,9 (11,4-25,9)	13,1 (10,3-15,3)	0,198	14,1 (10,7-20,3)	10,9 (8,6-13,4)	0,023	0,901
Diyet posası (g)	19,6 (17,5-22,9)	22,7 (17,6-25,5)	0,084	19,8 (16,9-22,3)	19,0 (17,3-21,7)	0,301	0,984
Çözünür posa (g)	6,1 (5,5-7,6)	6,4 (5,8-6,9)	0,875	6,4 (5,9-7,2)	5,5 (4,9-6,9)	0,063	0,637
Çözünmez posa (g)	13,1 (10,8-15,5)	15,3 (10,7-18,4)	0,084	12,6 (10,4-14,5)	12,5 (11,5-14,4)	0,301	0,580

Not: D-AGE: Enerji kısıtlı düşük AGE içeren diyet; S-AGE: Enerji kısıtlı standart AGE içeren diyet; CML: ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asitleri, TDYA: Tekli doymamış yağ asitleri. Tüm değerler medyan (25.-75. persentil) olarak ifade edilmiştir. p*= grup içinde başlangıç ve 12 hafta arasındaki değişim, Wilcoxon Testi; p**= D-AGE ve S-AGE grupları arasındaki ortalama değişim farkı, Mann whitney U testi.

Tablo 4.15. Bireylerin ağırlık kaybı programı öncesi ve on iki haftalık takip sürecinde diyetle günlük mikrobesein ögesi alımları.

Değişkenler	D-AGE (n=14)			S-AGE (n=16)			
	Başlangıç	12. hafta	p*	Başlangıç	12. hafta	p*	p**
A vitamini (µg)	1008,9 (682,9-1369,1)	1009,4 (613,6-1204,2)	0,470	916,7 (592,3-1726,4)	592,2 (552,6-1558,5)	0,352	0,822
Karoten (mg)	4,4 (1,6-5,6)	4,0 (1,7-4,6)	0,730	2,5 (1,0-7,3)	1,4 (0,9-4,3)	0,330	0,697
E vitamini (mg)	21,1 (13,7-26,9)	17,7 (12,5-22,6)	0,074	26,9 (18,4-30,9)	25,2 (15,7-28,7)	0,063	0,101
B1 vitamini (mg)	0,8 (0,7-1,0)	0,7 (0,6-0,7)	0,026	0,9 (0,7-1,1)	0,7 (0,6-0,7)	<0,001	0,580
B2 vitamini(mg)	1,0 (0,9-1,5)	1,0 (0,9-1,1)	0,096	1,4 (1,3-1,6)	1,3 (1,2-1,4)	0,034	0,101
Niasin (mg)	13,4 (9,4-20,2)	8,4 (7,3-9,2)	0,004	15,3 (11,9-18,3)	13,1 (11,5-14,1)	0,039	0,377
B6 vitamini(mg)	1,2 (1,0-1,4)	0,8 (0,7-0,9)	0,011	1,4 (1,1-1,7)	1,0 (0,9-1,1)	0,001	0,313
B12 vitamini (µg)	3,9 (2,8-5,6)	2,2 (1,9-2,8)	0,009	4,3 (3,9-5,4)	5,8 (3,6-7,0)	0,008	0,552
C vitamini (mg)	91,7 (76,0-120,4)	54,7 (43,8-75,7)	0,470	84,5 (56,8-114,7)	74,0 (45,6-132,4)	0,408	0,498
Folat (µg)	273,4 (211,0-294,5)	221,7 (211,0-252,0)	0,177	276,9 (212,9-304,6)	213,8 (200,4-231,9)	0,010	0,759
Potasyum (mg)	2351,3 (2001,7-2756,6)	1988,5 (1777,9-2093,2)	0,035	2525,0 (2074,8-2893,0)	1759,3 (1570,8-1833,9)	0,215	0,473
Kalsiyum (mg)	491,4 (417,8-637,4)	547,4 (499,3-612,3)	0,594	725,9 (650,0-866,3)	806,3 (650,5-876,3)	0,005	0,001
Magnezyum (mg)	246,1 (213,1-325,9)	201,0 (174,9-219,2)	0,019	273,7 (243,2-318,1)	206,8 (191,4-216,0)	0,001	0,473
Fosfor (mg)	924,6 (819,0-1282,7)	787,8 (760,4-857,6)	0,019	1225,5 (1089,9-1345,4)	1055,1 (980,1-1094,3)	0,004	0,038
Demir (mg)	10,3 (8,7-14,1)	8,1 (7,4-13,2)	0,221	10,4 (9,4-12,1)	9,2 (8,2-11,9)	0,139	0,886
Çinko (mg)	10,2 (8,7-13,8)	6,3 (5,8-10,4)	0,096	10,9 (10,0-12,2)	11,1 (9,6-11,5)	0,501	0,759

Not: D-AGE: Enerji kısıtlı düşük AGE içeren diyet; S-AGE: Enerji kısıtlı standart AGE içeren diyet Tüm değerler medyan (25.-75. persentil) olarak ifade edilmiştir. p*= grup içinde başlangıç ve 12 hafta arasındaki değişim, Wilcoxon Testi; p**= D-AGE ve S-AGE grupları arasındaki ortalama değişim farkı, Mann whitney U testi.

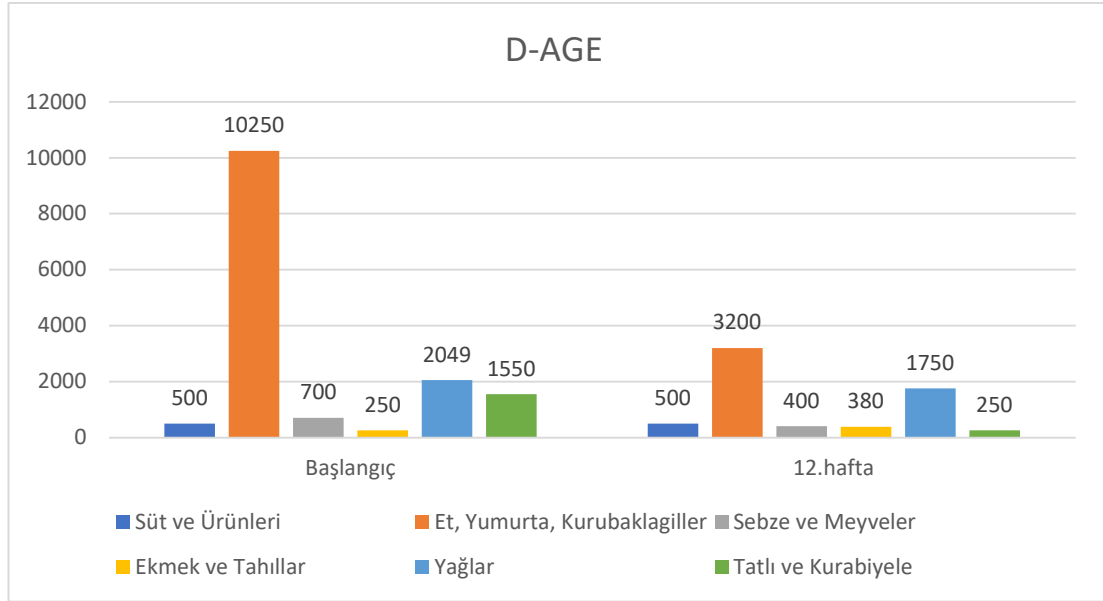
4.8. Bireylerin AGE (Kiloünite/Gün) Alımlarının Besin Gruplarına Göre Değerlendirilmesi

Tablo 4.15’de bireylerin besinlerle aldıkları AGE miktarları hesaplanmıştır. Üç günlük besin tüketim kayıtlarından hesaplanan verilere göre D-AGE grubu başlangıçta 15981.5 (14484.5-18137.5) kiloünite, S-AGE grubu 16514.5 (14462.0-20365.7) kiloünite AGE almıştır. Grupların başlangıç AGE alım düzeyleri arasında fark yoktur ($p>0,05$). Müdahale sonrasında alınan tüketim kayıtlarına göre D-AGE grubunun besinlerle AGE alım miktarının 6375.0 (5648.2-6910.5)’a azaldığı ($p=0,001$), S-AGE grubunun ise besinlerle AGE alım düzeyinin değişmediği 16410.0 (14211.7-17788.7) gözlemlenmiştir ($p>0,05$). D-AGE grubunda müdahale öncesine göre müdahale sonrasında yağlı tohumlar, kanatlı eti, peynir ve ekmek tüketimiyle alınan AGE miktarının istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı, kırmızı et, kurabiye-pasta-börek ve tatlılardan alınan AGE miktarının da azaldığı ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gözlemlenmiştir. S-AGE grubu incelendiğinde sıvı yağlar, peynir, yumurta, ekmek, kurabiye-pasta ve tatlılardan alınan AGE miktarının azaldığı görülmektedir. Her iki grupta da diyetle AGE alımının en çok kırmızı et, kanatlı eti, peynir ve katı yağlardan geldiği görülmektedir.

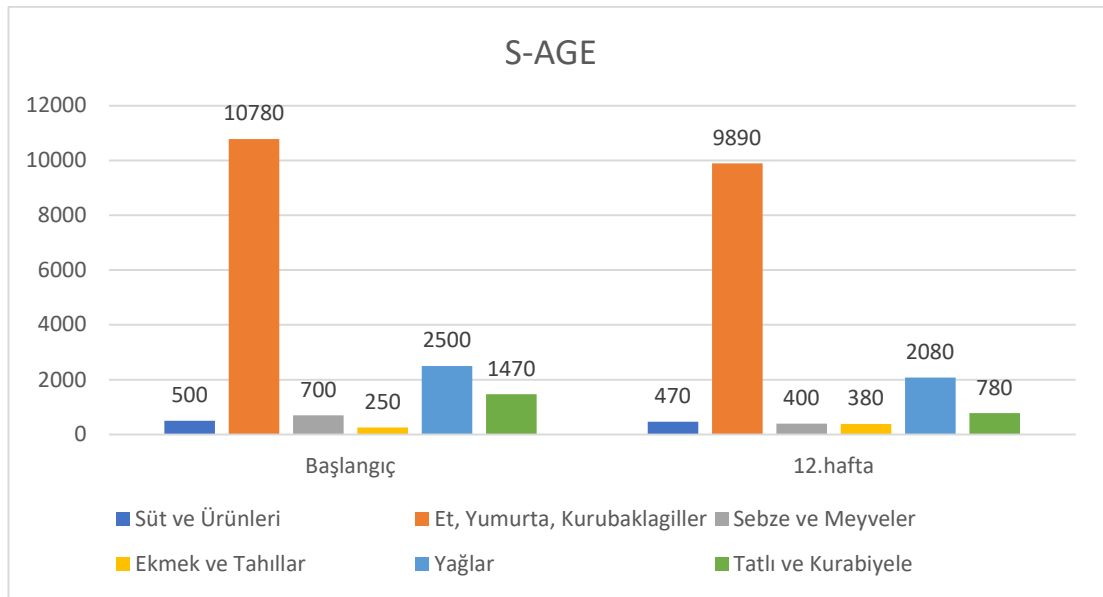
Tablo 4.16. Bireylerin besinlerden ve besin gruplarından ve diyetle aldığı toplam karboksimetillizin (kiloünite/gün) miktarları

Değişkenler	D-AGE (n=14)			S-AGE (n=16)				
	Başlangıç	12. hafta	p^*	Başlangıç	12. hafta	p^*	p^{**}	p^{***}
Yağlı tohum	948,5 (275,3-948,5)	334,0 (250,5-501,0)	0,041	546,0 (355,5-1049,5)	584,0 (467,3-885,3)	0,552	0,979	0,006
Katı yağlar	1765,0 (883,0-2959,0)	1765,0 (1191,3-1985,8)	0,333	1765,0 (883,0-2528,0)	1324,0 (883,0-2648,0)	0,753	0,683	0,747
Sıvı yağlar	393,5 (179,3-672,5)	524,0 (247,3-657,0)	0,972	722,0 (312,3-1161,5)	197,0 (131,0-394,0)	0,001	0,058	0,009
Kırmızı et	2979,0 (880,0-4083,0)	953,0 (917,5-1188,0)	0,066	4176,0 (1621,5-5269,0)	3589,5 (2444,0-6801,8)	0,272	0,223	<0,001
Kanatlı et	4827,0 (4400,0-6913,0)	749,0 (374,0-749,0)	0,008	4229,5 (1333,8-7556,8)	4467,0 (3234,0-5449,0)	0,754	0,413	<0,001
Peynir	3090,5 (25257,0-4238,8)	449,0 (449,0-897,0)	0,001	4091,5 (2338,0-5651,5)	2215,0 (1782,0-2765,0)	0,017	0,448	<0,001
Yumurta	749,0 (458,0-1546,3)	1454,5 (1196,0-1833,0)	0,136	917,0 (687,0-1894,5)	1740,0 (1259,0-2245,0)	0,046	0,611	0,313
Ekmek	96,0 (85,5-130,5)	153,0 (138,8-169,3)	0,011	90,0 (70,0-134,0)	147,0 (125,0-177,5)	0,002	0,586	0,667
Tahıllar	30,0 (13,5-176,0)	172,0 (165,5-178,0)	0,279	67,5 (14,5-540,3)	69,0 (18,0-168,0)	0,569	0,589	0,022
Kurubaklagiller	50,0 (22,0-59,0)	32,0 (3,5-33,0)	0,285	12,0 (5,0-39,0)	5,0 (2,0-32,5)	0,397	0,088	0,549
Sebzeler	328,5 (149,0-662,0)	94,0 (69,8-113,8)	0,002	154,0 (57,5-627,3)	107,0 (66,3-180,3)	0,083	0,240	0,448
Kurabiye, pasta, bökrek	921,0 (771,0-2858,0)	36,0 (35,3-63,0)	0,068	540,0 (181,3-646,0)	35,5 (29,3-66,5)	0,028	0,003	0,476
Meyveler	15,5 (10,0-27,8)	15,0 (10,0-19,3)	0,169	13,5 (7,0-20,3)	13,0 (8,0-18,0)	0,483	0,579	0,616
Tatlılar	555,0 (22,0-1800,0)	16,0 (2,0-150,5)	0,068	575,0 (186,0-900,0)	80,5 (8,3-114,0)	0,043	0,773	0,758
Süt ve süt ürünleri	2,0 (1,0-3,0)	3,0 (2,5-3,0)	0,227	3,5 (2,3-7,0)	3,0 (2,0-2,8)	0,103	0,017	0,650
Çay	4,0 (3,0-5,0)	2,0 (1,0-2,5)	0,068	3,5 (3,0-6,5)	2,0 (1,3-2,8)	0,317	0,963	0,730
Kahve	11,0 (8,8-25,8)	12,0 (12,0-12,0)	0,713	19,5 (11,0-23,0)	12,0 (12,0-20,3)	0,442	0,553	0,711

Tüm değerler medyan (25.-75. persentil) olarak ifade edilmiştir. p^* = grup içinde başlangıç ve 12 hafta arasındaki değişim, Wilcoxon Testi; p^{**} = D-AGE ve S-AGE grupları arasındaki başlangıç ortalama değişim farkı, Mann whitney U testi; p^{***} = D-AGE ve S-AGE grupları arasındaki 12.haftada ortalama değişim farkı, Mann whitney U testi;



Şekil 4.3. Bireylerin diyetle toplam aldıkları CML (kiloünite/gün) miktarlarının besin gruplarına göre dağılımı.



Şekil 4.4. Bireylerin diyetle toplam aldıkları CML (kiloünite/gün) miktarlarının besin gruplarına göre dağılımı.

5. TARTIŞMA

Avrupa Üreme ve Embriyoloji Derneği/Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ESHRE/ASRM) kriterlerine göre, diğer faktörlerin dışlanmasıyla yumurtlama bozukluğu, hiperandrojenizm veya polikistik overler olmak üzere 3 özellikten 2'sine göre teşhis edilir (43). Kadınlar üreme (kısırlık ve gebelik komplikasyonları), metabolik (bozulmuş glukoz toleransı, T2DM ve kardiyovasküler hastalık için artmış risk faktörleri ve potansiyel olarak daha yüksek yaygınlık) ve psikolojik (yaşam kalitesinin kötüleşmesi ve artan anksiyete ve depresyon) rahatsızlıklarla başvuruabilirler (69, 222). Çalışmaya 19-35 yaş arası BKİ'si 25 kg/m² ve üzerinde olan hafif şişman ve obez PKOS fenotip A'lı bireyler katılmıştır. Ağırlık kaybı PKOS tedavisinin temel basamağını oluştururken, bu çalışmada 12 haftalık diyet müdahalesi ile ağırlık kaybına ek olarak besinlerle alınan AGE'lerin azaltılmasının, fenotip-A PKOS tanısı alan obez kadınlarda hormonal parametrelerde daha önemli bir iyileşmeye yol açtığı bulunmuştur. Bulgular, PKOS yönetiminde bu tür diyet değişikliklerinin potansiyel faydalarını vurgulamaktadır.

5.1 Bireylerin Genel Sağlık Durumlarına İlişkin Bulgular

Obezite, PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenemi, insülin direnci ve adet düzensizlikleri için bağımsız bir risk faktörüdür. Yaşam tarzı ve diyet değişiklikleriyle ağırlık kaybı, PKOS yönetiminin temelini oluşturmaktadır ve bu popülasyonda hiperandrojenemi, adet düzensizlikleri, ovulasyon ve duygusal refahta önemli iyileşmelerle ilişkilidir (69). Her ne kadar PKOS'lu hastalarda adet düzensizliklerini düzeltmek için yayınlanmış bir kılavuz olmasa da, birkaç çalışma, başlangıç değerine göre %5 ağırlık kaybının bile hiperinsülinemi ve hiperandrojenemi üzerinde olumlu etkileri olabileceğini ve bu tür hastalarda normal adet fonksiyonunu geri kazandırabileceğini öne sürmektedir (223-225). Kiddy ve arkadaşları (1992), adet düzensizliği yaşayan ve 6 ila 7 ay boyunca günde 1000 kkal ve düşük yağlı bir diyetle başlangıç vücut ağırlığının %5'inden fazlasını kaybeden 11 hastanın 9'unda (%82) adet fonksiyonunda iyileşme bildirmiştir (226). Konuyla ilgili yapılan bir çalışma, PKOS'lu bir grup kadında 12 hafta boyunca hipokalorik düşük yağlı diyet veya çok düşük karbonhidratlı diyet tükettikten sonra insülin direncinde önemli bir azalma ile ilişkili olarak adet fonksiyonunda önemli bir iyileşme olduğunu belirtmiştir (227). Sadece

adet düzensizliğini değil aynı zamanda PKOS ile ilişkili uzun vadeli morbidite için bir risk faktörü olan insülin direncini de hedef aldığı için ağırlık yönetimi PKOS'lu hastalarda birinci basamak tedavi olarak tercih edilmektedir (228). Mevcut çalışmaya PKOS fenotip A tanısı dışında herhangi bir rahatsızlığı olan bireyler dahil edilmemiştir. PKOS ile ilişkili sağlık durumları incelendiğinde düşük AGE grubunda olan bireylerin %92,9'unun ilk adet görme yaşının 12 ile 15 yaş arasında olduğu saptanmıştır, standart AGE grubunda ise bu oran %90'dır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$). 2016 yılında PKOS'lu kadınlar üzerinde yapılan bir müdahale çalışmasında katılımcıların ortalama menstrüal döngü uzunluğu metformin grubunda 119 ± 63 gün, inositol grubunda ise 93 ± 60 gün olarak belirtilmiştir (229). Mevcut çalışmada menstrüal döngü süresi ortanca değerleri D-AGE grubunda 60,0 (43,75-86,25), S-AGE grubunda ise 60,0 (40,0-90,0) olarak bulunmuştur. Epidemiyolojik verilere göre (230) oligo-anovülasyon 35 günden daha uzun sürede menstrüal döngüler olarak tanımlanmaktadır ve bu da yılda 10 veya daha az döngü anlamına gelmektedir. Bazı araştırmacılar oligo-anovülasyon tanımı olarak yılda sekiz veya daha az döngü kullanmayı tercih etmektedir (44); bu da 45 günden daha uzun sürede gerçekleşen menstrual döngülere eşdeğerdir. PKOS fenotip A tanısı alan bireylerin katıldığı bu çalışmada sonuçlar literatürle uyumludur. 12 haftalık müdahale sonrasında katılımcılar tarafından bildirilen düzenli menstrüal döngü sayısı, başlangıca göre D-AGE grubundaki bireylerin %71'inde (10/14) ve S-AGE grubundaki bireylerin %50'sinde (8/16) artmıştır. Ancak iki grup arasında istatistiksel bir fark yoktur ($p=0.206$). İstatistiksel fark olmamasına rağmen 12 hafta sonundaki bu değerlere baktığımızda ve her iki grupta benzer ağırlık kaybı görüldüğü düşünüldüğünde besinlerle alınan AGE'lerin azaltılması PKOS'da yaygın görülen adet düzensizliği konusunda umut vadeci görünmektedir. Besinlerle alınan AGE'lerin adet düzensizliği üzerine etkisi ile ilgili yorum yapabilmek için daha fazla katılımcı ve daha uzun süren müdahale çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Hirsutizm skoru, 9 temel anatomik bölgedeki (üst dudak, çene, göğüs, üst ve alt karın, üst kollar, uyluklar ve üst ve alt sırt) kıl büyümesinin kapsamını değerlendirmek için kullanılan geçerli bir puanlama sistemi olan Modifiye Ferriman-Gallwey skoru kullanılarak değerlendirilmektedir. Her bölgenin hirsutizm derecesi 4 dereceli bir ölçek kullanılarak puanlanmıştır (0'dan 4'e, burada 0 hiç kıl büyümesini

temsil eder ve 4 maksimum kıl büyümesini gösterir). Her hasta için 9 bölgenin skorları toplanarak Ferriman-Gallwey hirsutizm skoru elde edilmiştir (maksimum skor 36). 8 veya daha yüksek bir Ferriman-Gallwey skoru androjen fazlalığını göstermektedir (211). PKOS'lu bireylerde D vitamini ve probiyotik takviyesinin çeşitli parametrelere etkilerinin incelendiği bir çalışmada, çalışmaya katılan 25 bireyin hirsutizm skorları ortalaması 13.9 ± 3.0 olarak belirtilmiştir (231). Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada PKOS'lu bireylerin hirsutizm skor ortalamaları müdahale grubunda 9.45 ± 2.88 , kontrol grubunda 10.41 ± 5.40 olarak belirtilmiştir (232). Mevcut çalışmada bireylerin hirsutizm skoru ortanca değeri 15,5 (8,0-23,0) olarak bulunmuştur, gruplar arasında menstrual kanama süreleri, ortalama menstrüal döngü süreleri ve hirsutizm skoru açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bireylerin değerleri literatüre benzer aralıklardadır. Mevcut çalışmada 12 haftalık diyet müdahalesi sonrası hirsutizm (m-FG) skoru D-AGE grubunda [15.5 (7.0-23.0) vs. 14.0 (7.0-23.0), $p=0.063$] hafif şekilde azalırken, S-AGE grubunda [15.5 (9.0-24.2) vs. 15.5 (9.0-23.5), $p=0.317$] düşüş gözlenmemiştir. Ağırlık kaybının her iki grupta benzer olduğu düşünüldüğünde D-AGE grubunda meydana gelen küçük değişim daha uzun süreli düşük AGE diyetinin etkileri üzerine umut verici görünmektedir.

5.2 Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları ve Fiziksel Aktivite Düzeyleri

Beslenme alışkanlıkları ile ilgili 1960'lı yıllardan günümüze kadar, öğün sayısı ve sıklığı ile obezite arasındaki ilişki üzerine çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların sonuçları arasında halen tutarsızlıklar bulunmaktadır (233-235). Hafif şişman ve obez bireylerde öğün sayısını ve sıklığını artırmanın glisemik yükü azalttığı, glukoz metabolizmasını ve iştah kontrolünü iyileştirdiği gösterilmiştir (236). Öğünlerin sıklığı ve sayısı, öğünlerin atlandığı zaman ve saat de obezite riskini etkilemektedir. Çalışmalar öğle yemeği saatlerini değiştirmenin ve kahvaltı öğününü atlamanın daha yüksek bir BKİ ve obezite riski ile ilişkili olduğunu belirtmektedir (235, 237, 238). Vücut ağırlığını normal düzeyde koruyan bireylerin fazla kilolu bireylere göre öğün sıklıklarının daha fazla olduğu belirtilmiştir. Yetişkin 34.974 bireyin dâhil edildiği epidemiyolojik bir çalışmada günde iki öğün tüketen bireylerde obezite görülme olasılığının daha fazla öğün tüketenlere göre 1,3 kat daha fazla görüldüğü, özellikle kahvaltıyı atlayanlarda obezite görülme oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca kadınlarda ara öğün sayısının artması da obezite

görülme olasılığının artmasıyla ilişkilendirilmiştir (239). Mevcut çalışmada düşük AGE grubundaki bireylerin %71,4'ünün ana öğünlerini atladıklarını ve bu bireylerin çoğunluğunun (%70) öğle öğününü atladıkları gözlenmiştir. Standart AGE grubundaki bireylerin %75'i öğün atlarken, %50'sinin öğle öğününü atladığı saptanmıştır. Mevcut çalışmada bireylerin en çok öğle öğününü atlama sebepleri arasında iş yerinde, okulda yemekhane problemleri ev hanımlarında ise kahvaltı ve akşam yemeği ile günü geçirme durumları olduğu belirlenmiştir.

Toplam enerji harcamasının en değişken bileşeni olan fiziksel aktiviteye bağlı enerji harcaması enerji harcamasının üst sınırının belirleyicisidir. Bu sebeple düşük fiziksel aktivite düzeyi, obezitenin başlangıcına neden olabilecek önemli bir risk faktörüdür (240). Yetişkin sağlıklı bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri (PAL) 1,2 ile 2,5 PAL arasında değişiklik göstermektedir. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2017 sonuçlarını incelediğimizde ülkemizde yaşayan 19-64 yaş aralığındaki kadınların BKİ değeri ortalamasının $28,8 \pm 6,92 \text{ kg/m}^2$ olduğu ve fiziksel aktivite düzeylerinin $1,79 \pm 0,20$ PAL olduğu belirtilmiştir (Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, 2019). Bu çalışmaya dahil olan 19-35 yaş arası hafif şişman/obez bireylerin fiziksel aktivite düzeyinin ortanca değeri 1,46 (1,48-1,51) PAL olarak bulunurken, düşük AGE grubunun PAL ortanca değeri 1,43 (1,36-1,49), standart AGE grubunun ise 1,47 (1,43-1,54) olarak bulunmuştur. Mevcut çalışmada bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin ($1,61 \pm 0,27$ PAL), TBSA verilerine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum katılımcıların yüksek BKİ değerlerinin bir nedeni olabilir.

5.3 Bireylerin Antropometrik Ölçümleri ve Vücut Bileşimleri

PKOS'lu birçok kadın sağlıklı vücut ağırlığını korumada zorluklar yaşamaktadır. Mevcut araştırmalar PKOS'lu kadınların %75'inin fazla kilolu/obez olduğunu göstermiştir (241), etkilenen kadınlar ise devam eden süreçte artan ağırlık kazanımı yaşayabilmektedir (66). Yaşam tarzı değişiklikleri (diyet, fiziksel aktivite ve davranış değişiklikleri) ve ağırlık yönetimi, hormonal anormallikleri ve doğurganlığı artırmak ve uzun vadeli metabolik komplikasyonları önlemek için PKOS için birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (69). Yaşam tarzı müdahaleleri ve ağırlık kaybı da gebe kalmadan ve kısırlık tedavilerine başlamadan önce önerilmektedir ve oral kontraseptiflerle tedaviden daha yüksek yumurtlama oranlarına yol açabilir (69, 242).

Çalışmaya katılan bireylerin vücut ağırlığı ortancası D-AGE grubunda başlangıçta 98,0 (82,7-112,8) kg iken 12 hafta sonrasında 87,8 (79,7-104,6) kg olarak ölçülmüştür ($p<0,05$). S-AGE grubunda ise başlangıçta 89,4 (80,1-103,3) kg iken 12 hafta sonunda 85,5 (75,0-89,1) kg olarak saptanmıştır. Her iki grubun kendi içinde değişimi istatistiksel olarak anlamlıyken ($p<0,01$) iki grup arasındaki değişim farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Yapılan bir çalışmada enerji kısıtlı diyetin (~1200 kcal/gün) 2 ay boyunca tüketilmesi, vücut ağırlığı fazla olan sağlıklı bireylerde serum AGE konsantrasyonlarını %7,21 oranında azaltmıştır. Bu değişiklikler trigliserit, bel çevresi ve BKİ'deki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (243). Benzer şekilde, 3 ay boyunca enerji kısıtlı Akdeniz tipi diyet (20 kkal/kg başlangıç ağırlığı) tüketimi, fazla kilolu ve obez premenopozal kadınlarda serum AGE düzeylerini %33,3 oranında azaltmıştır (244). Başka bir klinik çalışmada, fazla kilolu ve T2DM veya bozulmuş glikoz toleransı olan bireylerde 3 ay boyunca karbonhidrat, protein veya kolesterol içeriği bakımından farklılık gösteren enerji kısıtlı diyetlerin (~1400 ila 1700 kcal/gün) tüketimine yanıt olarak serum AGE konsantrasyonlarında %14,3 azalma görülmüştür (245). Mevcut çalışmada hipotezlerden biri ağırlık kaybının serum AGE'ler üzerinde etkisi iken bu çalışma litatürden farklı olarak diyetle AGE alımının sabit olduğu ancak enerji kısıtlı diyet uygulayan ve ağırlık kaybı görülen S-AGE grubunda ağırlık kaybı sonucunda serum AGE'lerde düşüş gözlenmemiştir. Literatürdeki çalışmaların mevcut çalışmaya göre daha düşük enerjili olmaları bu sonuçta etkili olmuş olabilir.

Beden kütle indeksi D-AGE grubunda 37,5 (33,2-40,2)'den 34,4 (31,4-36,4)'e, S-AGE grubunda 36,1 (32,0-40,2)'den 33,9 (30,2-35,3)'e gerilemiştir. Fark her iki diyet grubu için de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Mevcut çalışmaya katılan bireylerin BKİ sınıflamalarına göre ağırlık kaybı programı öncesinde D-AGE grubunun %28,6'sı 3. derece obez grubunda yer alırken 12 haftanın sonunda tamamının BKİ değerlerinin 40'ın altına düştüğü görülmektedir. Müdahale öncesi D-AGE grubunda 3. Derece obez olan 4 birey varken (%28,6) müdahale sonrası tüm bireylerin BKİ değerleri 40 kg/m² altına düşmüştür ($p<0,05$). S-AGE grubunda başlangıçta 2. Derece obez birey oranı %37,5 iken müdahale sonrası bu oran %25,0 olmuştur ($p<0,05$).

Bonneau ve arkadaşları (246) bel çevresinin sağlıklı diyabetsiz kadınlarda bile insülin direnci için önemli bir öngörücü olduğunu ve bu tür biyokimyasal değişiklikler için klinik bir belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Marzouk ve arkadaşları tarafından hafif şişman ve obez PKOS'lu bireylerde yapılan çalışmada bel çevresinin zayıflama diyeti uygulayan grupta 104,1'den 96,3'e düştüğü ve insülin direncinde bir azalma olduğunu belirtilmiştir (228). Benzer şekilde, Ornstein ve arkadaşları da (247), bel çevresiyle birlikte insülin direncinde bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. İnsülin direncinin hiperinsülinemi ile ilişkili olma olasılığı daha yüksektir ve hiperinsülinemi, sendromun androjen seviyelerinin artmasının önde gelen nedeni olarak gösterilmektedir (248-250). Bu çalışmalarla benzer olarak, bulgularımızın her iki grubunda da ağırlık kaybıyla birlikte bel çevresi ve insülin direncinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler görülmüştür. D-AGE grubunda açlık glukozdaki değişim S-AGE grubuna göre daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Bulgulara dayanarak insülin direncindeki azalmanın bel çevresindeki azalmaya atfedilebileceğini, bunun da hiperinsülinemi ve over androjen üretiminde azalmaya yol açtığını, sonuç olarak hirsutizm skorunun iyileşmesine ek olarak androjen seviyelerinin ve adet döngüsünün iyileştiğini söylemek mümkün görünmektedir.

Yağ dağılımının artmış abdominal fenotipi, hem normal ağırlıkta olan hem de fazla kilolu/obez PKOS'lu kadınlarda yaygın bir bulgudur ve hiperandrojenik durumlar ve insülin direnci ile kısır döngüler oluşturur (251, 252). Karın içi (viseral) yağ dokusu, deri altı yağ dokusuna kıyasla daha metabolik olarak zararlı adipokinler ve inflamatuvar faktörler salgılayabilir, bu da insülin direncini ağırlaştırabilir ve ayrıca oligo/anovülasyon ve hiperandrojenizmi kötüleştirebilir (253, 254). Bu nedenle, özellikle fazla kilolu veya obez olan kadınlarda PKOS popülasyonunda visceral adipoziteyi azaltmak önemlidir. PKOS'lu yetişkinler ve ergenler için ilk ve en önemli tedavi sağlıklı bir yaşam tarzının teşvik edilmesidir. Sağlıklı bir yaşam tarzı, insülinin anti-lipolitik etkilerine artan bir yanıtı yol açan visceral yağ üzerinde doğrudan bir etkiyle bel-kalça oranını azaltabilir (255). Mevcut çalışmada düşük AGE diyet grubunda olan bireylerin karın içi yağ yüzdesi 48,8 (44,5-53,4)'den 47,0 (41,8-50,0)'e ($p=0,001$), standart AGE grubunda ise 44,2 (42,1-51,1)'den 42,9 (39,3-47,1)'a ($p=0,000$) her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır. Gruplar arası

değişim farkına baktığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p<0,05$). Bu sonuç bize karın içi yağ yüzdesindeki azalmanın diyetin AGE içeriğinden ziyade ağırlık kaybıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

5.4. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları

Enerji kısıtlı diyetlere dayalı vücut ağırlığı yönetimi tedavileri, serum AGE'lerin konsantrasyonlarını azaltmak için etkili bir teknik olabilir. Bu müdahalelerin iki yönlü bir etkisi vardır: sadece diyet alımını azaltmakla kalmaz, aynı zamanda endojen AGE oluşumunu da azaltır, böylece bireylerde oksidatif stresle mücadele ederler (256). Diamanti-Kandarakis ve arkadaşları (13) tarafından yapılan bir çalışmada, PKOS'lu fazla kilolu ve obez kadınların, serum AGE seviyelerindeki artışla ilişkili olduğu iyi bilinen hiperglisemi seviyesinden bağımsız olarak, PKOS'lu olmayanlara göre daha yüksek serum AGE seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur. Aynı çalışma grubu tarafından, hiperandrojenemi gibi insülin direnci özelliklerine sahip olmayan PKOS'lu zayıf kadınların daha yüksek AGE seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (9). *In vitro* fertilizasyon tedavisi gören kadınlar üzerinde yapılan araştırmalar, PKOS'lu kadınlarda foliküler sıvıdaki sRAGE seviyelerinin PKOS'lu olmayanlara kıyasla önemli ölçüde azaldığını bildirmiştir (177, 257). Bu veriler, PKOS'lu kadınlarda anti-inflamatuar sRAGE reseptörlerinde bile değişiklikler olduğunu göstermektedir (180). Bazı çalışmalar (202, 258, 259), sRAGE konsantrasyonlarını obez hastalarda potansiyel bir biyobelirteç olarak önerse de, bulgular tutarsızdır (260, 261). Tipik reseptöre ek olarak, hem sitozolik hem de transmembran alanları eksik olan RAGE varyantları tanımlanmıştır. Bu tür AGE reseptörleri hücre dışı olarak üretilir, dolaşımdaki kanda tespit edilebilir ve çözünür RAGE (sRAGE) olarak adlandırılır. sRAGE kan dolaşımındaki AGE'lere bağlanarak AGE-RAGE ekseninin olumsuz hücre içi etkilerini önleyebilir (2, 12). RAGE'nin aksine, sRAGE dolaşımdaki AGE'lere bağlanarak “anti-inflamatuar” bir işlev gösterir ve böylece RAGE'ye bağlanmalarını engelleyerek pro-inflamatuar etkilerini engeller (180). Serum AGE konsantrasyonunun azalmasının ve ağırlık kaybı müdahalesine sRAGE yanıtının altında yatan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır (256). Mevcut araştırmada, D-AGE grubunda serum CML değeri azalırken serum sRAGE'nin arttığı bulunmuştur. S-AGE grubunda benzer ağırlık kaybına rağmen, serum CML seviyeleri artmış, ancak sRAGE seviyeleri önemli ölçüde azalmıştır. Her

iki grupta da önemli ağırlık kayıpları görülmesine rağmen serumda AGE seviyelerinde iyileşme için diyetle AGE alımının da azaltılması gerektiğini söylemek mümkündür.

Anti-Müllerian hormon, pre-antral ve antral foliküllerin granüloza hücrelerinde üretilen bir glikoproteindir ve foliküler büyümeyi önleyerek foliküler gelişimde önemlidir. PKOS'lu kadınlarda küçük antral foliküllerin birikmesi, daha fazla sayıda antral folikül ve aşırı AMH üretimi ile sonuçlanır ve dolaşımdaki AMH seviyelerinin yüksek olmasına yol açar (33). AMH, hiperandrojenizme katkıda bulunan FSH kaynaklı aromataz aktivitesini inhibe ederek ve polikistik over morfolojisine katkıda bulunan antral folikül büyümesini inhibe ederek yumurtalık üzerinde etkili olur. Son bulgular, dolaşımdaki yüksek AMH seviyelerinin gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salgısını artırdığını, bunun da lüteinizan hormon salgısını artırarak yumurtalıklardan androjen üretiminin artmasına yol açtığını göstermektedir. Dolayısıyla AMH, PKOS'lu kadınlarda yumurtalık hiperandrojenizmini şiddetlendirebilir (262). Bu bulgularla uyumlu olarak, çalışmalar PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki AMH'nin daha şiddetli bir PKOS fenotipi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (263, 264). Anti-müllerian hormon iyi bir ovaryan rezerv belirteçidir ve folikülogenez sırasında rol oynar. Granüloza hücre farklılaşmasını azaltır ve özellikle gelişimin erken evrelerinde folikül olgunlaşmasını ve atrezisini inhibe eder (265). Serumda artmış AGE seviyelerinin yanı sıra, PKOS tanısı alan kadınlar sıklıkla anormal folikülogenez ve anovülasyona katkıda bulunduğu düşünülen yüksek AMH seviyeleri sergilemektedir (266). PKOS, AGE'ler ve AMH arasında gözlenen korelasyonlar, AGE'lerin daha yüksek AMH üretimi ile ilişkili olabileceğini ve sonuç olarak anovülasyona yol açabileceğini düşündürmektedir (2). Araştırmalar, üreme çağındaki kadınlarda foliküler sRAGE ve AMH seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu göstermiş ve sRAGE ile doğurganlık arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur (257). İnsan yumurtalıklarında AGE birikimi, oksidatif stresin neden olduğu zayıf vaskülarizasyon ve bunun sonucunda ortaya çıkan hipoksinin yanı sıra granüloza hücreleri tarafından besin alımının azalması da dahil olmak üzere yumurtalık disfonksiyonunun yaşla ilgili bir dizi özelliğini açıklayabilir (114). Üreme dönemi sırasında uzun süreli AGE'lere maruz kalma, yumurtalık foliküllerinde hafif oksidatif hasara yol açabilir (267). Yumurtalık mikro çevresindeki bu değişiklikler, granüloza hücre metabolizmasını, antioksidan savunma üretimini ve yeterli perifoliküler

vaskülarizasyonun oluşumunu bozarak foliküler sağlığı ve olgunlaşmayı tehlikeye atabilir (257). Aynı zamanda, bazı çalışmalar AGE-RAGE ekseninin folikülogenez ve foliküler mikro çevre üzerindeki olumsuz etkilerini yumurtalık disfonksiyonu ve in vitro fertilizasyonda olumsuz sonuçlarla ilişkilendirmiştir (180, 268). Katoka ve arkadaşları (269), tarafından 2022 yılında yapılan çalışmada ciddi obezitesi olan PKOS'lu kadınların, PKOS olmayan benzer BKİ'ye sahip kadınlara göre dolaşımdaki AMH seviyelerinin daha yüksek olduğu, androjen seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği, ancak AMH değerlerinin kadınlarda önemli ağırlık kaybı ile azalmadığı belirtilmiştir. Bu çalışma obezitesi olan kadınlarda, PKOS tanısından bağımsız olarak üreme özelliklerini iyileştirmek için daha fazla ağırlık kaybının gerekli olabileceği sonucunu belirtmişlerdir. Mevcut çalışmada, her iki grupta da önemli ölçüde ağırlık kaybı olmasına rağmen, S-AGE grubunda AMH seviyelerinde önemli bir değişiklik olmamıştır. Ancak, D-AGE grubunda AMH seviyeleri önemli ölçüde azalmış ve düzenli adet döngüsü sayısı önemli ölçüde artmıştır. Bu durum, PKOS'un bu evresinde ağırlık kaybına yönelik tedavi hedefinin yanı sıra diyetle AGE alımının azaltılmasını hedefleyen müdahalelerin önemini vurgulamaktadır.

PKOS'da çeşitli steroidojenik enzimler steroid biyosentezini değiştirerek androjen üretiminin artmasına neden olur. Hiperandrojenizmin PKOS ile ilişkili infertiliteye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. AGE'lerin polikistik overlerde enzim aktivitesini etkileyerek steroid üretimini modüle ettiği düşünülmektedir (11), PKOS'lu kadınlarda, serum total testosteron, FAI ve androstenedion seviyelerinin, iki ay boyunca yüksek AGE'li izokalorik diyet alan grupta, düşük AGE'li izokalorik diyet alan kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (148). Sıçanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, altı ay boyunca AGE'ler bakımından yüksek bir diyetle beslenen sıçanların yumurtalık dokusunun teka hücrelerinde AGE'lerin arttığı belirtilmiştir. Ayrıca, bu grupta plazma testosteron seviyeleri düşük AGE'li diyetle beslenen sıçanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (149). Yüksek AGE diyetindeki sıçanlar, düşük AGE diyetiyle beslenenlere kıyasla daha yüksek glukoz, insülin ve testosteron seviyeleri göstermiştir (181). Tolino ve arkadaşlarının çalışmasında, dört hafta boyunca enerji kısıtlaması (1000 kcal/gün) SHBG seviyelerinde artışa ve serbest testosteron ve insülinde azalmaya neden olmuştur ve bunun sonucunda PKOS semptomlarında iyileşme görülmüştür (270). Bu çalışmanın bulguları ayrıca

hipokalorik yüksek proteinli diyet almanın hipokalorik standart diyetle karşılaştırıldığında androjen seviyelerini önemli ölçüde etkilemediğini ortaya koymuştur (271) Bu bulgularla tutarlı olarak, Fenotip-A PKOS'lu D-AGE grubundaki kadınların serum TT ve FAI düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş ve SHBG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. S-AGE grubunda bu düzeylerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Hem metabolik hem de hormonal işlevlerdeki bozulma, diyetle alınan AGE içeriğinin tüketimiyle bağlantılı olabilir. Bu bulgular ayrıca diyet AGE'leri ile hiperandrojenemi arasındaki bağlantıyı vurgulamakta ve PKOS'ta diyet AGE'lerinin azaltılmasının bazı hiperandrojenemi semptomlarını iyileştirebileceği fikrini desteklemektedir. Mevcut çalışmada, m-FG skorları D-AGE grubunda ($p=0,063$) istatistiksel olarak olmasa da hafif düzeyde azalmış, ancak S-AGE grubunda ($p=0,317$) azalmamıştır. Düşük AGE diyetinin benimsenmesi, PKOS ile ilişkili riskleri azaltmak için uygulanabilir bir tedavi hedefi olarak hizmet edebilir.

Chao ve arkadaşları (272), T2DM tanısı konmuş bireylerde diyetle yüksek miktarda AGE alımı ile TNF- α seviyeleri arasında doğrudan bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Benzer şekilde, başka bir çalışma da sağlıklı bireylerde diyetle alınan AGE'lerin azaltılmasının TNF- α seviyelerinde düşüşe neden olduğunu göstermiştir (273). AGE-RAGE sistemi hücre içi yolları aktive ederek reaktif oksijen türlerinde (ROS) artışa, hücrel oksidatif strese ve TNF- α 'da artışa neden olur (119). Mevcut çalışmada, her iki grupta da oksidatif stres indekisinde (OSI) anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Ancak, TAS düzeyleri S-AGE grubunda önemli ölçüde azalmıştır. Tantalaki ve arkadaşları (148), 2 ay boyunca yüksek AGE'li diyet uygulayan bireylerde oksidatif stresin arttığını bildirmiştir. Mevcut çalışmada D-AGE grubundaki hs-CRP seviyeleri azalmış, ancak değişim istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bununla birlikte, D-AGE grubunda TNF-a seviyelerinde önemli bir azalma olmuştur. Bu sonuçlar önceki çalışmalarda bildirilen sonuçlarla uyumludur (119, 272, 273).

PKOS'lu kadınların çoğunluğu obez ve fazla kiloludur ve sonuç olarak bu popülasyonda dolaşımdaki insülin seviyelerinin yüksek olması ağırlık kaybını zorlaştırır (274). PKOS'lu obez kadınlarda yaklaşık %5 ağırlık kaybının hiperandrojenizmi ve yumurtlama fonksiyonunu iyileştirebileceği bildirilmiştir (226). Önceki çalışmalar, hipokalorik diyetin PKOS ile ilişkili semptomların

iyileştirilmesinde yararlı etkileri olduğunu göstermiştir (224, 275, 276). İnsülin direnci, oksidatif stres ve inflamasyon nedeniyle bu hasta popülasyonunun büyük bir kısmında PKOS ile ilişkilendirilmiştir (277, 278). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, PKOS'daki endokrin ve üreme sorunlarında iyi bilinen roller oynamaktadır. Özellikle kas ve yağ dokusundaki aşırı androjenler insülin etkisini bozabilir (277). Altı kadın ve on dört erkek ile yapılan bir çalışmada, izoenerjetik ve makro besin içeriği açısından eşleştirilmiş, yüksek ve düşük AGE içerikli besinler iki haftada bir ve dört haftalık bir aranın ardından birlikte alınmıştır. Her bir öğün aşamasının başında ve sonunda intravenöz glukoz tolerans testi ve hiperinsülinemik-öglisemik klemp uygulanmıştır. Sonuçlar, besinlerle alınan yüksek AGE miktarının vücut ağırlığında ve insülin salgılanmasında değişikliklere yol açmamasına rağmen, insülin duyarlılığında bir düşüşe neden olduğunu göstermiştir (279). Dört hafta boyunca AGE içeriği düşük diyet uygulayan obez kadınlar, AGE içeriği yüksek diyet uygulayan obez kadınlara kıyasla açlık serum insülin seviyelerinde ve insülin direncinde kayda değer bir düşüş göstermiştir (280). Düşük AGE'li diyetlerin kardiyometabolik faktörler üzerindeki etkilerini araştıran bir meta-analiz, insülin direnci, toplam kolesterol, LDL ve TNF-a değerlerinde de azalma olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, vücut ağırlığı, açlık glukozu veya HbA1c seviyelerinde herhangi bir değişiklik kaydedilmemiştir (281). Bu çalışmada, D-AGE grubu, S-AGE grubuna kıyasla açlık glukoz seviyelerinde önemli düşüş göstermiştir. Açlık insülin seviyeleri ve HOMA-IR, büyük olasılıkla ağırlık kaybına bağlı olarak her iki grupta da önemli ölçüde azalmıştır. Ayrıca, QUICKI seviyeleri düşük AGE grubunda önemli ölçüde düşmüştür. Ağırlık kaybı insülin direncinin giderilmesinde önemli bir unsur gibi görülsede, açlık glukoz seviyeleri üzerinde gözlemlenen etki, ağırlık kaybına ek olarak diyet müdahaleleri yoluyla AGE alımının azaltılmasının daha iyi sonuçlara yol açabileceğini düşündürmektedir.

Çok sayıda araştırma, diyet bileşiminden bağımsız olarak ağırlık kaybının PKOS'lu kadınlarda endokrin hormonları düzenlediğini göstermiştir (223, 275, 282). Moran ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik bir inceleme, diyet bileşiminden bağımsız olarak ağırlık kaybının PKOS ile başa çıkmada temel yaklaşım olarak düşünülmesi gerektiği sonucuna varmıştır (282). PKOS'lu kadınlar özellikle merkezi obeziteye yatkındır (283). Dahası, obezite PKOS ile zaten ilişkilendirilen insülin direnci ve lipid anormallikleri gibi birçok metabolik anormalliği daha da

kötüleştirmektedir (6, 69). İnsülin seviyelerinin ve lipid profillerinin, hem hiperandrojenizme hem de $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ BKİ'ye sahip PKOS vakalarının alt grubunda en ciddi şekilde etkilendiği bulunmuştur (60). Genel olarak, PKOS'lu kadınların PKOS'u olmayan kadınlara kıyasla metabolik sendrom prevalansında üç kattan fazla artış vardır (284, 285). AGE-RAGE ile etkileşim, sinyal yollarını tetikleyerek oksidatif stres, inflamasyon, hiperandrojenizm, ovulatuvar disfonksiyon, insülin direnci ve obezitenin artmasına neden olur. Ayrıca, diyetle alınan AGE'ler oosit yeterliliğini, sağlıklı embriyo gelişimini bozabilir ve nihayetinde gebelik sonuçlarını etkileyebilir. Üreme çağındaki kadınlarda serum AGE seviyelerinin artması, PKOS ile ilişkili üreme işlev bozukluğunu daha da kötüleştirebilir. Giderek artan kanıtlar, AGE-RAGE ekseninin folikülogenez ve foliküler mikro çevre üzerindeki zararlı etkisinin yumurtalık disfonksiyonuna ve beklenenin altında *in vitro* fertilizasyon sonuçlarına katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır (180, 268). Sağlıklı obez bireyleri içeren 2019 tarihli bir sistematik inceleme, enerji kısıtlaması veya bariatrik cerrahi yoluyla ağırlık kaybının serum AGE'lerini azalttığını ve sRAGE'yi yükselttiğini göstermiştir (256).

5.5. Bireylerin Enerji ve Besin Ögesi Alımları

Bireylerin besin tüketim durumlarının değerlendirilebilmesi amacıyla çalışmanın başlangıcında ve on iki hafta sonunda üç günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır. Veriler değerlendirildiğinde; başlangıca göre müdahale sonrasında her iki grupta da enerjinin karbonhidrattan gelen oranının arttığı, enerjinin proteinden gelen oranının D-AGE grubunda değişmediği ancak S-AGE grubunda arttığı, her iki grupta da günlük alınan enerjinin yağdan gelen oranının başlangıca göre azaldığı bulunmuştur (Tablo 4.13.).

Genel popülasyonda, yaşam tarzı müdahalelerinin diyet bileşenlerine ilişkin ağırlık yönetimi için genel öneriler enerjinin %30'unun yağlardan (doymuş yağ yaklaşık %10, günlük <300 mg kolesterol), %15'inin proteinden ve %55'inin karbonhidrattan geldiği diyet şeklidir ve genel öneriler orta düzeyde düzenli egzersiz içermektedir (286, 287). Bununla birlikte, bir yaşam tarzı yönetimi programına dahil edilmesi gereken spesifik diyet bileşimi henüz net değildir. Genel popülasyonda, değişen diyet bileşimlerinin veya glisemik yükün ağırlık kaybı veya korunması ya da

metabolik sonuçlardaki değişiklikler üzerindeki etkilerini değerlendiren araştırmalar çelişkilidir. Yüksek proteinli diyetler, düşük glisemik indeksli diyetler, çok düşük karbonhidratlı diyetler veya yağ asidi profilini değiştiren diyetler dahil olmak üzere diyet proteini, yağ veya karbonhidrat miktarının veya türünün değiştirilmesi gibi bir dizi diyet bileşimini değerlendiren çalışmalardan, net bir optimal diyet bileşimi tanımlanmamıştır (282, 288-290). Ancak, PKOS'ta giderek daha fazla odaklanılan bir alan, düşük glisemik indeks, düşük glisemik yük, yüksek protein, düşük karbonhidrat, modifiye yağ asidi diyetleri dahil olmak üzere alternatif diyet yaklaşımlarının potansiyel olarak daha olumlu hormonal veya metabolik etkilere sahip olduğu veya PKOS'ta uzun vadeli ağırlık kaybının sağlanmasında ve sürdürülmesinde daha etkili olduğu öne sürülen optimal diyet makro besin bileşimidir (291). Beslenme ve yaşam tarzının PKOS'lu kadınlar için ilk basamak tedavi olduğu yönündeki tavsiyelere rağmen, diyet bileşimi ile ilgili literatür sınırlıdır. PKOS'lu kadınlarda, hangi diyet bileşiminin ağırlık yönetimi ve üreme, metabolik veya psikolojik özelliklerini iyileştirmek için en uygun olduğu belirsizliğini korumaktadır (282).

Üreme parametreleriyle ilgili olarak, düşük glisemik indeksli diyetten sonra kadınların daha büyük bir kısmında adet düzenliliği standart sağlıklı ad libitum ağırlık kaybı diyetine kıyasla iyileşmiştir (292) ve standart proteinli diyetle ağırlık kaybından sonra mevcut vücut ağırlığını korumada FAI, yüksek proteinli diyetle oranla artmıştır (223). Bu, PKOS'ta protein yüklerinin glikoza kıyasla daha az dehidroepidandrosteon stimülasyonu (293) ve düşük karbonhidratlı yüksek yağlı öğünlerin yüksek karbonhidratlı, yüksek lifli öğünlere kıyasla (294) daha fazla yemek sonrası testosteron baskılanmasıyla ilişkilendirilmesiyle tutarlıdır. Bunun nedeni, karbonhidratların insülin salgılanmasını uyarma üzerindeki daha büyük etkisi olabilir. Tersine, yüksek protein alımı, genel popülasyondaki kadınlarda testosteronda daha büyük bir artışla ilişkilendirilmiş ve ağırlık yönetiminde daha az başarılı olmuştur (295). Bununla birlikte, yapılan bir sistematik derlemede çalışmaların çoğu, farklı diyetler arasında üreme sonuçları açısından herhangi bir farklılık göstermemiştir (282). Bu durum, diyet bileşiminden bağımsız olarak enerji kısıtlamasının önemini göstermektedir.

Artan batılı tarzda beslenme ve buna bağlı olarak enerji, rafine şeker ve yağ alımının artması, obezite ve insülin direnci gibi bazı metabolik hastalıklar için risk oluştururken, PKOS gelişimi için de riskli olabilecek bir beslenme tarzıdır (296, 297).

Modern batı diyetlerinde, yüksek miktarda şeker, yağ ve protein yaygın olarak tüketilir ve bu da kan dolaşımında yüksek AGE konsantrasyonlarına neden olur (298, 299). Yapılan bir metaanaliz çalışmasında, diyetin enerji yoğunluğu yüksek olduğunda ağırlık artışı, T2DM ve metabolik sendrom gelişim riskini arttırdığı belirtilmiştir (300). Günlük alınan enerjiye ve yoğunluğuna ek olarak, enerjinin makro besin ögelerinden gelme oranları da önemlidir. Türkiye Beslenme Rehberi'ne göre günlük alınan enerjinin %45-60'ının karbonhidratlardan, %20-35'inin yağlardan ve %10- 20'sinin proteinler karşılanıyor olması önerilmektedir (301). Mevcut çalışmada müdahale öncesi ve sonrası bireylerin enerji alım ortalama değerleri sırasıyla D-AGE grubu için 1957,7 (1759,6-2573,6), 1511,8 (1471,5-1537,7) kkal/gün S-AGE grubu için 2223,3 (1792,5-2593,7), 1552,9 (1509,4-1606,0) kkal/gün'dür. Günlük aldıkları enerjinin proteinden gelen oranı müdahale öncesi ve sonrası D-AGE grubunda sırasıyla 16,1 (14,9-17,5)-15,9 (15,5-16,9) iken, S-AGE grubunda sırasıyla 16,0 (13,1-17,4)-17,4 (16,5-18,4)'dır. Bireylerin karbonhidrat, protein ve yağ alımları değerlendirildiğinde; günlük alınan enerjinin karbonhidrattan gelen ve proteinlerden gelen oranlarının her iki grup için de önerilen aralıkta olduğu, ancak günlük enerjinin yağdan gelen oranının önerilen üst sınırın da üzerinde olduğu görülmektedir (Tablo 4.13.).

Yaşam, büyüme, gelişme, fiziksel ve zihinsel üretkenlik ve üreme sağlığı için sağlıklı beslenme gereklidir. Döllenmeyi takiben fetüs de dahil olmak üzere yaşamın her devresinde (bebeklik, çocukluk, adolesan, yetişkinlik ve yaşlılık) sağlıklı beslenme toplum ve birey için hayati önem taşımaktadır. Birçok çalışma düşük karbonhidratlı ve yüksek proteinli diyetlerin daha fazla ağırlık kaybına yol açtığını bulmuştur (302-304). Bu, iştahı ve enerji alımını azaltan daha az karbonhidrat veya daha fazla protein alımından kaynaklanıyor olabilir (282, 289, 305). Diyetteki protein oranının karbonhidrat veya yağa kıyasla artması, yağsız vücut kütlelerinin korunmasıyla birlikte insülin duyarlılığındaki iyileşme yoluyla ağırlık kaybını artırabilir (306, 307). Campos-Nonato ve ark. tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçları, 6 aylık müdahaleden sonra metabolik sendromlu kadınlarda yüksek proteinli diyet (1,34 g protein/kg vücut ağırlığı) yüksek uyumun, standart diyet (0,8 g protein/kg vücut ağırlığı) kıyasla önemli ağırlık kaybına (yaklaşık 7 kg) neden olduğunu ortaya belirtilmiştir (yaklaşık 5 kg) (308). Ancak, hipokalorik yüksek proteinli diyet veya hipokalorik standart diyet tüketen tüm gruplarda ağırlık kaybı gözlemlenmiştir. Bu

nedenle, diyetle protein artışının ağırlık üzerinde önemli bir azalmaya neden olmadığı gözlemlenmiştir (271). Beslenme önerileri günlük tüketilen toplam yağ miktarının enerjiden gelen oranının %30'u geçmemesi gerektiğini belirtmektedir. Ayrıca günlük tüketilen yağ miktarı kadar yağ asitlerinin bileşimi de önemlidir. Türkiye Beslenme Rehberi'ne göre günlük alınan enerjinin %10'undan azının doymuş yağ asitlerinden (tercihen %7-8), %12-15'inin tekli doymamış yağ asitlerinden, %7-10'unun çoklu doymamış yağ asitlerinden gelmesi önerilmektedir (301). Mevcut çalışmada veriler incelendiğinde; bireylerin tekli doymamış yağ asidi ve çoklu doymamış yağ asidi alımlarının önerilen aralıklarda olduğu, ancak günlük enerjinin doymuş yağ asitlerinden gelen oranının önerilen üst sınırın üstünde bir değer olduğu ve diyet müdahalesi sonrası bu değerlerin istenilen aralıklara düştüğü görülmüştür (Tablo 4.13.). Bir çalışmada PKOS'lu kadınların günlük toplam yağ ve doymuş yağ tüketimlerinin sağlıklı kadınlara göre daha yüksek olduğu (309) ve PKOS'lu kadınların yaklaşık %70'inin günlük tükettikleri yağın enerjiye katkısının %35'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (309). Başka bir çalışmada PKOS tanılı kadınların yağ asidi alımları incelenmiş ve doymuş yağ asidi tüketiminin olması gerekenden yüksek olduğu belirtilmiştir (310).

PKOS'da ağırlık kazanımı meydana geldiğinde, bu obeziteyle ilişkili insülin direncine sebep olabilmektedir. PKOS ile obezite arasında çift yönlü bir ilişki vardır; buna göre PKOS'lu kadınlarda uzunlamasına ağırlık kazanımı (311) ve obezite (283) prevalansı da artmaktadır. Buna karşılık, fazla kilo ve obezite PKOS yönetiminde dikkate alınması gereken temel özelliklerdir (69).

5.6. Bireylerin Diyetle AGE (Kiloünite/Gün) Alımları

Besinlerle AGE alımının değerlendirilmesinde çeşitli veri tabanlarından yararlanılmaktadır. Bu çalışmada Uribarri ve arkadaşları (144) tarafından 549 besin içeriğinin CML değerlerinin hesaplandığı veri tabanı kullanılmıştır. Üç günlük besin tüketim kayıtlarından hesaplanan verilere göre (Tablo 4.15.) D-AGE grubu başlangıçta 15981.5 (14484.5-18137.5) kU, S-AGE grubu 16514.5 (14462.0-20365.7) kU AGE almıştır. Müdahale sonrasında alınan tüketim kayıtlarına göre D-AGE grubunun besinlerle AGE alım miktarının 6375.0 (5648.2-6910.5), S-AGE grubunun ise besinlerle AGE alım düzeyinin 16410.0 (14211.7-17788.7) kiloünite olarak

hesaplanmıştır. Meksikada 2018 yılında 126 birey üzerinde yapılan bir çalışmada bireylerin besinlerle günlük AGE alımlarının 10,240 (6855) olduğu, bu bireylerden metabolik sendroma sahip olanların günlük besinlerle AGE alımlarının 14,254 (8162) ve metabolik sendroma sahip olmayanların günlük besinlerle AGE alımlarının 9782 (6832) kiloünite olduğu belirtilmiştir. Ayrıca metabolik sendromlu bireylerin protein ve besinlerle AGE alımı, bu rahatsızlığı olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (344'e karşı 284 g/gün ve 14.254'e karşı 9.782 kU/gün). Benzer şekilde, metabolik sendromu olmayan bireylere kıyasla metabolik sendromlu bireylerin besinlerle daha yüksek kolesterol ve AGE miktarlarının olduğu bildirilmiştir (312). İran'da yaş ortalamaları $44,9 \pm 11.7$ olan 4245 birey üzerinde yapılan çalışmada bireylerin besinlerle günlük AGE alım değerleri 7043 ± 3426 kiloünite olarak bildirilmiştir (313). Ülkemizde diyabetik makula ödemi olan ($n=50$) ve olmayan ($n=40$) bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada diyabetik makula ödemi olan bireylerin besinlerle AGE alımlarının ortancası 11465 kU/g ve çeyrekler aralığı 6392 kU/g olarak bulunurken diyabetik makula ödemi olmayan bireylerin besinlerle AGE alımları ortancası 8074 kU/g ve çeyrekler aralığı 4619 kU/g olarak bildirilmiştir (314). Yine ülkemizde 200 üniversite öğrencisi üzerinde yapılan bir çalışmada katılımcıların besinlerle günlük AGE alım düzeylerinin 8900 ± 302 kU olduğu belirtilmiştir (315). Polikistik over sendromlu 23 birey üzerinde 2014 yılında yapılan bir çalışmada bireylerin besinlerle günlük AGE alımlarının yaklaşık ortalama 10.900 kU olduğu belirtilmiştir (148). Yapılan başka bir çalışmada 30-55 yaş arası bireylerin besinlerle AGE alım düzeyleri 13019-14311 kU/g aralığında olduğu belirtilmiştir (316). Kahleova ve arkadaşları (317) tarafından 244 sağlıklı, fazla kilolu bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada bireylerin besinlerle AGE alım değerleri yaklaşık 11000 kU olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda PKOS'lu bireylerin başlangıçta AGE alım düzeyleri literatüre göre yüksek görünmektedir. Çalışma tasarımları nedeniyle bu çalışmalar arasında karşılaştırma yapmak zordur; ancak daha önce yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerin yer alması, çalışma tarihlerinin daha eski olması gibi sebepler olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bölgesel beslenme şekilleri bu farklılıkları kısmen açıklayabilir. Son zamanlarda yüksek miktarda AGE içeren ultra işlenmiş besinlere erişim, bu besinlerin bulunabilirliği ve tüketimi de yüksektir.

Mevcut çalışmaya katılan bireylerin PKOS fenotip A kategorisinde olmasının da bu durum üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Metabolik sendromu olan 138 yetişkin üzerinde 2016 yılında gerçekleştirilen randomize bir klinik çalışma, pişirme yöntemlerinin değiştirilmesi, kızartma, fırınlama veya ızgara yerine haşlama, buğulama veya buharda pişirme yöntemlerinin kullanılması ve diyet bileşiminin sabit tutulması yoluyla diyetle alınan AGE'lerin azaltılmasının bu kişilerde insülin direncini iyileştirdiğini ortaya koymuştur (299). Kahleova ve arkadaşları ise AGE'lerin azaltılmasını diyet bileşimini en zengin diyet AGE kaynaklarından, yani et ve yüksek yağlı besinlerden kaçınacak şekilde değiştirerek sağlamıştır (317). Her iki yaklaşım da diyet AGE'lerini azaltmıştır. Ancak az yağlı bitki temelli diyet daha etkili olmuştur (değiştirilmiş pişirme yöntemleri diyet AGE'lerini %65 oranında azaltarak yaklaşık 15.000 ku/gün'den yaklaşık 5200 ku/gün'e, az yağlı vegan diyet ise %79 oranında azaltarak yaklaşık 11.100 ku/gün'den yaklaşık 2300 ku/gün'e düşürmüştür) ve her iki uygulama da fazla kilolu bireylerde insülin duyarlılığını artırmıştır. Buna ek olarak, düşük yağlı bitki temelli diyet ağırlık kaybı ve vücut bileşiminde iyileşme (yani yağ kütlesi ve viseral yağ hacminde azalma) ile sonuçlanmıştır. Pratikte bu iki yaklaşım birleştirilebileceği düşünülmektedir. 2022 yılında yapılan bir müdahale çalışmasında müdahale grubunda besinlerle AGE alımının azaltılmasındaki etkenin yaklaşık %55'inin et alımındaki azalmadan, %26'sının süt ürünleri alımındaki azalmaya ve %15'inin ilave yağ tüketimindeki azalmaya atfedilebileceğini bildirilmiştir (317). Mevcut çalışmada diyetle AGE alımının en çok kırmızı et, kanatlı eti, peynir ve katı yağlardan geldiği saptanmıştır. Sonuçlar, et ve yüksek yağlı besinlerin, özellikle kuru ısı (kızartma veya fırınlama) kullanılarak hazırlandığında, besinlerle alınan AGE'lere önemli ölçüde katkıda bulunduğu dair önceki bulgularla uyumludur (144).

Bu çalışmanın çeşitli sınırlılıkları vardır. İlk olarak, her iki diyet grubundaki bazı katılımcılar rastgele diyet gruplarına atandıktan sonra çalışmayı tamamlamadan ayrılmışlardır. Bu durum, düşük tamamlama oranları bildiren PKOS'da ağırlık kaybı üzerine yapılan önceki araştırmalarla tutarlıdır. Uzun takip süresi, ağırlık kaybı programlarında yaygın bir sorun olan yüksek bırakma oranına muhtemelen katkıda bulunmuştur (318, 319). Bırakma oranına rağmen, çalışmayı tamamlayanlar ile bırakanlar arasında yaş, antropometrik ölçümler veya metabolik göstergeler açısından

önemli bir fark bulunmamıştır. Gruplardaki örneklem sayısının küçük olması, gruplar arasında anlamlı farklılıkların tespit edilmesini engellemiş olabilir. Çalışmanın bir diğer kısıtlaması, analizin sadece çalışmayı tamamlayan kadınları ve diyet verilerini içermesidir. Çalışmanın sınırlılıklarından biri de diyetle bağlılık besin tüketim kayıtlarının incelenmesiyle takip edilmiştir ancak, bireylerin besinleri pişirme yöntemlerinde kullandıkları araç-gereçlerin değişkenlik göstermesi, bazı besinler için standart tarifelerin kullanılması nedeniyle hesaplanan diyetle AGE alım miktarlarında farklılık oluşmasına neden olmuş olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Gruplar arasında menstrual kanama süreleri ($p=0,814$), ortalama menstrüal döngü süreleri ($p=0,830$) ve hirsutizm skoru ($p=0,616$) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.
2. Adet düzensizliği tüm bireylerde görülürken, tüylenme sorununun bireylerin %80'inde, saç dökülmesinin ise %70'inde görüldüğü saptanmıştır.
3. Düşük AGE grubundaki bireylerin %71,4'ünün ana öğünlerini atladıklarını ve bu bireylerin büyük çoğunluğunun (%70) öğle öğününü atladıkları gözlenmiştir. Standart AGE grubundaki bireylerin %75'i öğün atlarken, %50'sinin öğle öğününü atladığı gözlenmiştir. Atlanan ana öğünler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,828$).
4. Bireylerin %46,7'sinin haftada 1 ile 5 gün arasında ev dışında yemek yediği gözlenmiştir, gruplar arasında bir ay içinde ev dışında yenilen yemek sayısı açısından fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
5. Bireylerin %46,7'sinin günde 1 ara öğün yaptığı bulunmuştur ve ara öğün yapma sayısı açısından gruplar arasında fark yoktur ($p>0,05$).
6. Çalışmaya katılan bireylerin kullandıkları pişirme yöntemleri incelendiğinde her iki grupta da çoğunlukla ızgara ve kavurma yöntemlerinin kullanıldığı ve iki grubun pişirme yöntemlerinin benzer olduğu belirlenmiştir.
7. Bireylerin fiziksel aktivite düzeyinin ortanca değeri 1,46 (1,48-1,51) PAL olarak bulunurken, düşük AGE grubunun PAL ortanca değeri 1,43 (1,36-1,49), standart AGE grubunun ise 1,47 (1,43-1,54) olarak bulunmuştur ($p=0,124$).
8. Uluslararası fiziksel aktivite anketine göre bireylerin ortanca MET değeri 912.0 (693,0-997,5) olarak bulunmuştur. Fiziksel aktivite düzeylerine göre dağılımlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,835$).
9. Vücut ağırlığı ortancası D-AGE grubunda başlangıçta 98,0 (82,7-112,8) kg iken 12 hafta sonrasında 87,8 (79,7-104,6) kg olarak ölçülmüştür ($p<0,05$). S-AGE grubunda ise başlangıçta 89,4 (80,1-103,3) kg iken 12 hafta sonunda 85,5 (75,0-89,1) kg olarak

- saptanmıştır. Her iki grubun kendi içinde değişimi istatistiksel olarak anlamlıyken ($p<0,01$) 2 grup arasındaki değişim farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,183$).
10. Beden kütle indeksi D-AGE grubunda 37,5 (33,2-40,2) kg/m^2 'den 34,4 (31,4-36,4) kg/m^2 'ye, S-AGE grubunda 36,1 (32,0-40,2) kg/m^2 'den 33,9 (30,2-35,3) kg/m^2 'ye gerilemiştir. Fark her iki diyet grubu için de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).
 11. Her iki diyet grubunda da müdahale öncesi ve sonrasında vücut yağ yüzdesi, karın içi yağ yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler görülmüştür ($p<0,05$).
 12. Kan basıncı değerleri açısından grupları karşılaştırdığımızda sistolik kan basıncı D-AGE grubunda 114,5 (107,7-118,5) mmHg'dan 109,0 (99,2-115,0) mmHg'ya düşmüştür ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,068$).
 13. Çalışmaya katılan bireylerin biyokimyasal bulguları incelendiğinde D-AGE grubunda açlık kan glukozunda 89,0 (84,0-95,5) mg/dL'den 81,5 (77,2-90,5) mg/dL'ye önemli bir düşüş gözlenmiştir ancak sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,064$).
 14. S-AGE grubunda ise açlık kan glukozu 87,0 (78,2-92,0) mg/dL'den 86,5 (78,0-92,7) mg/dL'ye gerilemiştir sonuç istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0,346$).
 15. Açlık kan glukozu D-AGE grubunda S-AGE grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bir düşüş göstermiştir ($p=0,027$).
 16. Açlık insülin değerleri D-AGE grubunda 11,7 (8,4-13,6) $\mu\text{IU/mL}$ 'den 8,2 (6,3-11,2) $\mu\text{IU/mL}$ 'ye önemli bir düşüş ($p<0,05$), S-AGE grubunda yine 11,6 (7,0-24,6) $\mu\text{IU/mL}$ 'den 10,7 (5,3-16,3) $\mu\text{IU/mL}$ 'ye daha az bir düşüş görülmekle birlikte her iki değişim de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).
 17. HOMA-IR ve QuiCKi değerleri her iki grupta da anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$).
 18. Total kolesterol değerlerinde her iki grupta da anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. ($p<0,05$). LDL-kolesterol S-AGE grubunda değişmezken ($p>0,05$), D-AGE grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür ($p<0,05$).
 19. İnflamasyon parametrelerini incelediğimizde her iki grupta da hs-CRP değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, TNF-a değeri D-AGE grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır ($p<0,05$).
 20. Total testosteron D-AGE grubunda 52,2 (44,5-69,6) ng/dL'den 45,5 (27,2-52,8) ng/dL'ye gerilemiştir. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). S-AGE grubunda da azalma görülse de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p>0,05$).

21. AMH değerleri D-AGE grubunda 6.4 (4.4-11.1) ng/mL'den 5.9 (3.9-11.6) mg/mL'ye gerilemiştir. Fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.041$). S-AGE grubunun AMH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p>0.05$).
22. Müdahale öncesi ve sonrası bireylerin enerji alım ortanca değerleri sırasıyla D-AGE grubu için 1957.7 (1759,6-2573,6), 1511,8 (1471,5-1537,7) kkal/gün S-AGE grubu için 2223,3 (1792,5-2593,7), 1552,9 (1509,4-1606,0) kkal/gün'dür. Her iki grup için de müdahale öncesi ile kıyaslandığında müdahale sonrasında enerji alımında istatistiksel olarak anlamlı düşüş vardır ($p<0,05$). İki diyet grubu arasında enerji alımlarındaki değişim açısından fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
23. Her iki diyet grubunda müdahale öncesine göre müdahale sonunda günlük alınan enerjinin karbonhidrattan gelen oranlarında artış görölmüştür. ($p<0,05$). Günlük alınan enerjinin proteinden gelen oranı D-AGE grubunda değişmezken, S-AGE grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış [16,0 (13,1-17,4) - 17,4 (16,5-18,4) $p=0,01$] gözlenmiştir. Günlük alınan enerjinin yağdan gelen oranı her iki diyet grubunda da istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$).
24. Bireylerin müdahale sonrasında başlangıca göre doymuş yağ asidi, TDYA (g ve %) ve ÇDYA (g ve %) alımlarında müdahale öncesine göre anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0,05$).
25. D-AGE grubunda müdahale sonrası diyetle kolesterol alımı değişmezken ($p>0,05$), S-AGE grubunda diyetle kolesterol alımının arttığı 373,0 (234,4-454,5), 448,4 (359,5-491,3) ($p<0,05$) gözlenmiştir.
26. B12 vitamini alımı D-AGE grubunda anlamlı olarak azalırken, S-AGE grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış görölmüştür ($p<0,05$). C vitamini alımı her iki grupta da değişmemiştir ($p>0,05$). Kalsiyum alımı D-AGE grubunda istatistiksel açıdan değişmemiştir, ancak S-AGE grubunda anlamlı bir artış gözlenmiştir. Gruplar arası fark anlamlıdır ($p<0,05$).
27. Magnezyum her iki diyet grubunda da anlamlı olarak azalırken, demir ve çinko alımlarında grup içi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$).

6.2. Öneriler

Bu çalışmada, PKOS tedavi ve yönetiminde temel basamak olarak görülen ağırlık kaybına ek olarak özellikle besinleri pişirme ve işleme yöntemleriyle miktarı değişkenlik gösteren besinlerin AGE içeriğinin ve diyetle AGE alımının azaltılmasının önemli olabileceği vurgulanmaktadır. PKOS tanısı almış fazla kilolu ve obez bireyleri kapsayan bu çalışmada her iki diyet grubunda benzer ağırlık kaybı görülürken, serum AGE seviyelerinde iyileşme sadece D-AGE grubunda görülmüştür. Ağırlık kaybı ile her iki diyet grubunda da insülin direnci azalmış, antropometrik ölçümlerde önemli düşüşler gözlenmiştir. Ancak ağırlık kaybının yanı sıra, diyetle AGE alımının azaltılması, PKOS fenotip A bireyleri arasında LDL kolesterol, TNF-A, total testosteron, SHBG ve AMH seviyelerinde kayda değer iyileşmelere yol açmıştır. Ayrıca, adet düzensizliği ve m-FG skorlarında kaydedilen ilerleme, gelecekteki sonuçlar için umut vaat etmektedir. Ağırlık kaybıyla birlikte diyetle alınan AGE'lerin azaltılması hormonal parametrelerde daha önemli iyileşmeler sağlayabilir. Bu çalışmanın sonuçları özellikle infertilite ve endometrial kanser durumlarında da besinlerle alınan AGE'lerin azaltılmasının ve belki daha uzun müdahale sürelerinin etkisinin değerlendirilmesi için merak uyandırmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *J Hum Reprod Sci.* 2020;13(4):261-71.
2. Mouanness M, Nava H, Dagher C, Merhi Z. Contribution of Advanced Glycation End Products to PCOS Key Elements: A Narrative Review. *Nutrients.* 2022;14(17).
3. Otto-Buczkowska E, Grzyb K, Jainta N. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the accompanying disorders of glucose homeostasis among girls at the time of puberty. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;24(1):40-4.
4. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16057.
5. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 2016;37(5):467-520.
6. Sam S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *Obes Manag.* 2007;3(2):69-73.
7. Jeanes YM, Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev.* 2017;30(1):97-105.
8. Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Marinakis E. Phenotypes and enviromental factors: their influence in PCOS. *Curr Pharm Des.* 2012;18(3):270-82.
9. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, Kandarakis E, Piouka A, Papavassiliou AG, et al. Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(4):634-41.
10. Mao L, Yin R, Yang L, Zhao D. Role of advanced glycation end products on vascular smooth muscle cells under diabetic atherosclerosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:983723.
11. Garg D, Merhi Z. Relationship between Advanced Glycation End Products and Steroidogenesis in PCOS. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):71.
12. Merhi Z, Kandarakis EA, Diamanti-Kandarakis E. Implications and Future Perspectives of AGEs in PCOS Pathophysiology. *Trends Endocrinol Metab.* 2019;30(3):150-62.
13. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Kalofoutis A, Creatsas G. Increased levels of serum advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(1):37-43.
14. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Do Advanced Glycation End Products (AGEs) Contribute to the Comorbidities of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)? *Curr Pharm Des.* 2016;22(36):5558-71.
15. Pertynska-Marczewska M, Diamanti-Kandarakis E, Zhang J, Merhi Z. Advanced glycation end products: A link between metabolic and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome? *Metabolism.* 2015;64(11):1564-73.
16. Bhandary P, Shetty PK, Manjeera L, Patil P. Hormonal, genetic, epigenetic and environmental aspects of polycystic ovarian syndrome. *Gene Reports.* 2022;29:101698.

17. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91(2):456-88.
18. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3067-73.
19. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2745-9.
20. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2434-8.
21. Deans R. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(10).
22. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):P1-29.
23. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(6):1897-9.
24. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc*. 2019;3(8):1545-73.
25. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(2):359-67.
26. Ganie MA, Vasudevan V, Wani IA, Baba MS, Arif T, Rashid A. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. *Indian J Med Res*. 2019;150(4):333-44.
27. Damone AL, Joham AE, Loxton D, Earnest A, Teede HJ, Moran LJ. Depression, anxiety and perceived stress in women with and without PCOS: a community-based study. *Psychol Med*. 2019;49(9):1510-20.
28. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism*. 2019;92:108-20.
29. Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcarea VL, Hudita D. The polycystic ovary syndrome: an update on metabolic and hormonal mechanisms. *J Med Life*. 2015;8(2):142-5.
30. Di Lorenzo M, Cacciapuoti N, Lonardo MS, Nasti G, Gautiero C, Belfiore A, et al. Pathophysiology and Nutritional Approaches in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Comprehensive Review. *Curr Nutr Rep*. 2023;12(3):527-44.
31. Ajmal N, Khan SZ, Shaikh R. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019;3:100060.
32. Witchel SF, Teede HJ, Peña AS. Curtailing PCOS. *Pediatr Res*. 2020;87(2):353-61.
33. Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril*. 2002;77(1):141-6.

34. Pellatt L, Rice S, Mason HD. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? *Reproduction*. 2010;139(5):825-33.
35. Christensen A, Bentley GE, Cabrera R, Ortega HH, Perfito N, Wu TJ, et al. Hormonal regulation of female reproduction. *Horm Metab Res*. 2012;44(8):587-91.
36. Das M, Djahanbakhch O, Hacıhanefioglu B, Saridogan E, Ikram M, Ghali L, et al. Granulosa cell survival and proliferation are altered in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):881-7.
37. Zhu JL, Chen Z, Feng WJ, Long SL, Mo ZC. Sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2019;499:142-8.
38. Shaikh N, Dadachanji R, Mukherjee S. Genetic markers of polycystic ovary syndrome: emphasis on insulin resistance. *International Journal of Medical Genetics*. 2014;2014(1):478972.
39. Rosenfield RL, Wroblewski K, Padmanabhan V, Littlejohn E, Mortensen M, Ehrmann DA. Antimüllerian hormone levels are independently related to ovarian hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Fertil Steril*. 2012;98(1):242-9.
40. Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):16-24.
41. Chen Z, Ou H, Wu H, Wu P, Mo Z. Role of microRNA in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. *DNA Cell Biol*. 2019;38(8):754-62.
42. He FF, Li YM. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J Ovarian Res*. 2020;13(1):73.
43. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-7.
44. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2018;132(2):321-36.
45. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565-92.
46. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):270-84.
47. Azziz R, Sanchez LA, Knochener ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):453-62.
48. Neven ACH, Laven J, Teede HJ, Boyle JA. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin Reprod Med*. 2018;36(1):5-12.
49. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):786-9.
50. Merino PM, Codner E, Cassorla F. A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(8):590-8.
51. Hamilton-Fairley D, Taylor A. Anovulation. *Bmj*. 2003;327(7414):546-9.
52. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;37:98-118.

53. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):334-52.
54. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2841-55.
55. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-79.
56. Kahn CR. The molecular mechanism of insulin action. *Annu Rev Med*. 1985;36:429-51.
57. Di Sarra D, Tosi F, Bonin C, Fiers T, Kaufman JM, Signori C, et al. Metabolic inflexibility is a feature of women with polycystic ovary syndrome and is associated with both insulin resistance and hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2581-8.
58. Wallace IR, McKinley MC, Bell PM, Hunter SJ. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(3):321-9.
59. Zore T, Joshi NV, Lizneva D, Azziz R. Polycystic Ovarian Syndrome: Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med*. 2017;35(3):271-81.
60. Valkenburg O, Steegers-Theunissen RP, Smedts HP, Dallinga-Thie GM, Fauser BC, Westerveld EH, et al. A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):470-6.
61. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1357-63.
62. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod*. 2001;16(3):556-60.
63. Bird ST, Hartzema AG, Brophy JM, Etminan M, Delaney JA. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis. *Cmaj*. 2013;185(2):E115-20.
64. Dăneasă A, Cucolaş C, Lenghel LM, Olteanu D, Orăsan R, Filip GA. Letrozole vs estradiol valerate induced PCOS in rats: glycemic, oxidative and inflammatory status assessment. *Reproduction*. 2016;151(4):401-9.
65. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, et al. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7).
66. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(2):95-109.
67. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(2):Cd007506.
68. Dokras A, Sarwer DB, Allison KC, Milman L, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, et al. Weight Loss and Lowering Androgens Predict Improvements in Health-Related Quality of Life in Women With PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):2966-74.

69. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1602-18.
70. Orio F, Muscogiuri G, Giallauria F, Savastano S, Bottiglieri P, Tafuri D, et al. Oral contraceptives versus physical exercise on cardiovascular and metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(5):764-71.
71. Brennan L, Teede H, Skouteris H, Linardon J, Hill B, Moran L. Lifestyle and Behavioral Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017;26(8):836-48.
72. Moran LJ, Brown WJ, McNaughton SA, Joham AE, Teede HJ. Weight management practices associated with PCOS and their relationships with diet and physical activity. *Hum Reprod*. 2017;32(3):669-78.
73. Barber TM, Franks S. Chapter 27 - Genetic and Environmental Factors in the Etiology of Polycystic Ovary Syndrome. In: Leung PCK, Adashi EY, editors. *The Ovary (Third Edition)*: Academic Press; 2019. p. 437-59.
74. Ndefo UA, Eaton A, Green MR. Polycystic ovary syndrome: a review of treatment options with a focus on pharmacological approaches. *P t*. 2013;38(6):336-55.
75. Vause TDR, Cheung AP. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010;32(5):495-502.
76. Inan-Eroglu E, Ayaz A, Buyuktuncer Z. Formation of advanced glycation endproducts in foods during cooking process and underlying mechanisms: a comprehensive review of experimental studies. *Nutrition Research Reviews*. 2020;33(1):77-89.
77. Zhang Q, Ames JM, Smith RD, Baynes JW, Metz TO. A perspective on the Maillard reaction and the analysis of protein glycation by mass spectrometry: probing the pathogenesis of chronic disease. *J Proteome Res*. 2009;8(2):754-69.
78. Ansari NA, Dash D. Amadori glycated proteins: role in production of autoantibodies in diabetes mellitus and effect of inhibitors on non-enzymatic glycation. *Aging Dis*. 2013;4(1):50-6.
79. Khalifah RG, Baynes JW, Hudson BG. Amadorins: novel post-Amadori inhibitors of advanced glycation reactions. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257(2):251-8.
80. Moschonas DP, Piperi C, Korkolopoulou P, Levidou G, Kavantzias N, Trigka EA, et al. Impact of diet-induced obesity in male mouse reproductive system: The role of advanced glycation end product-receptor for advanced glycation end product axis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2014;239(8):937-47.
81. Inagi R. Inhibitors of advanced glycation and endoplasmic reticulum stress. *Methods Enzymol*. 2011;491:361-80.
82. Piperi C, Adamopoulos C, Dalagiorgou G, Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Crosstalk between advanced glycation and endoplasmic reticulum stress: emerging therapeutic targeting for metabolic diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2231-42.
83. Goldberg T, Cai W, Peppas M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(8):1287-91.

84. Garg D, Merhi Z. Advanced Glycation End Products: Link between Diet and Ovulatory Dysfunction in PCOS? *Nutrients*. 2015;7(12):10129-44.
85. Bettiga A, Fiorio F, Di Marco F, Trevisani F, Romani A, Porrini E, et al. The Modern Western Diet Rich in Advanced Glycation End-Products (AGEs): An Overview of Its Impact on Obesity and Early Progression of Renal Pathology. *Nutrients*. 2019;11(8).
86. Gill V, Kumar V, Singh K, Kumar A, Kim JJ. Advanced Glycation End Products (AGEs) May Be a Striking Link Between Modern Diet and Health. *Biomolecules*. 2019;9(12).
87. Santos HO, Penha-Silva N. Translating the advanced glycation end products (AGEs) knowledge into real-world nutrition strategies. *Eur J Clin Nutr*. 2022;76(7):922-8.
88. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(2):341-54.
89. Sharma C, Kaur A, Thind SS, Singh B, Raina S. Advanced glycation End-products (AGEs): an emerging concern for processed food industries. *J Food Sci Technol*. 2015;52(12):7561-76.
90. Vlassara H, Cai W, Crandall J, Goldberg T, Oberstein R, Dardaine V, et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(24):15596-601.
91. Inan-Eroglu E, Ayaz A, Buyuktuncer Z. Formation of advanced glycation endproducts in foods during cooking process and underlying mechanisms: a comprehensive review of experimental studies. *Nutr Res Rev*. 2020;33(1):77-89.
92. Palimeri S, Palioura E, Diamanti-Kandarakis E. Current perspectives on the health risks associated with the consumption of advanced glycation end products: recommendations for dietary management. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8:415-26.
93. Jiao L, Stolzenberg-Solomon R, Zimmerman TP, Duan Z, Chen L, Kahle L, et al. Dietary consumption of advanced glycation end products and pancreatic cancer in the prospective NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(1):126-34.
94. Poulsen MW, Hedegaard RV, Andersen JM, de Courten B, Bügel S, Nielsen J, et al. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food Chem Toxicol*. 2013;60:10-37.
95. Aragno M, Mastrocola R. Dietary Sugars and Endogenous Formation of Advanced Glycation Endproducts: Emerging Mechanisms of Disease. *Nutrients*. 2017;9(4).
96. Byun K, Yoo Y, Son M, Lee J, Jeong GB, Park YM, et al. Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: A common contributor to inflammation and degenerative diseases. *Pharmacol Ther*. 2017;177:44-55.
97. Gabbay KH. The sorbitol pathway and the complications of diabetes. *N Engl J Med*. 1973;288(16):831-6.
98. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014;18(1):1-14.
99. Henning C, Liehr K, Girndt M, Ulrich C, Glomb MA. Extending the spectrum of α -dicarbonyl compounds in vivo. *J Biol Chem*. 2014;289(41):28676-88.

100. Bunn HF, Higgins PJ. Reaction of Monosaccharides with Proteins: Possible Evolutionary Significance. *Science*. 1981;213(4504):222-4.
101. Parwani K, Mandal P. Role of advanced glycation end products and insulin resistance in diabetic nephropathy. *Arch Physiol Biochem*. 2023;129(1):95-107.
102. Wu CH, Huang SM, Lin JA, Yen GC. Inhibition of advanced glycation endproduct formation by foodstuffs. *Food Funct*. 2011;2(5):224-34.
103. Zhang G, Huang G, Xiao L, Mitchell AE. Determination of advanced glycation endproducts by LC-MS/MS in raw and roasted almonds (*Prunus dulcis*). *J Agric Food Chem*. 2011;59(22):12037-46.
104. Clarke RE, Dordevic AL, Tan SM, Ryan L, Coughlan MT. Dietary Advanced Glycation End Products and Risk Factors for Chronic Disease: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2016;8(3):125.
105. Chen Y, Guo TL. Dietary advanced glycation end-products elicit toxicological effects by disrupting gut microbiome and immune homeostasis. *J Immunotoxicol*. 2021;18(1):93-104.
106. Snelson M, Tan SM, Clarke RE, de Pasquale C, Thallas-Bonke V, Nguyen TV, et al. Processed foods drive intestinal barrier permeability and microvascular diseases. *Sci Adv*. 2021;7(14).
107. Wautier MP, Chappey O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Wautier JL. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(5):E685-94.
108. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Receptor for AGE (RAGE): signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1243:88-102.
109. Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1498(2-3):99-111.
110. Kalea AZ, Schmidt AM, Hudson BI. RAGE: a novel biological and genetic marker for vascular disease. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116(8):621-37.
111. Luevano-Contreras C, Chapman-Novakofski K. Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients*. 2010;2(12):1247-65.
112. Reynolds PR, Kasteler SD, Cosio MG, Sturrock A, Huecksteadt T, Hoidal JR. RAGE: developmental expression and positive feedback regulation by Egr-1 during cigarette smoke exposure in pulmonary epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294(6):L1094-101.
113. Konishi H, Nakatsuka M, Chekir C, Noguchi S, Kamada Y, Sasaki A, et al. Advanced glycation end products induce secretion of chemokines and apoptosis in human first trimester trophoblasts. *Hum Reprod*. 2004;19(9):2156-62.
114. Tatone C, Amicarelli F. The aging ovary--the poor granulosa cells. *Fertil Steril*. 2013;99(1):12-7.
115. Basta G. Receptor for advanced glycation endproducts and atherosclerosis: From basic mechanisms to clinical implications. *Atherosclerosis*. 2008;196(1):9-21.
116. Palanissami G, Paul SFD. RAGE and Its Ligands: Molecular Interplay Between Glycation, Inflammation, and Hallmarks of Cancer-a Review. *Horm Cancer*. 2018;9(5):295-325.
117. Kandaraki EA, Chatzigeorgiou A, Papageorgiou E, Piperi C, Adamopoulos C, Papavassiliou AG, et al. Advanced glycation end products interfere in luteinizing

hormone and follicle stimulating hormone signaling in human granulosa KGN cells. *Exp Biol Med* (Maywood). 2018;243(1):29-33.

118. Verma N, Manna SK. Advanced Glycation End Products (AGE) Potently Induce Autophagy through Activation of RAF Protein Kinase and Nuclear Factor κ B (NF- κ B). *J Biol Chem*. 2016;291(3):1481-91.

119. Guimarães EL, Empsen C, Geerts A, van Grunsven LA. Advanced glycation end products induce production of reactive oxygen species via the activation of NADPH oxidase in murine hepatic stellate cells. *J Hepatol*. 2010;52(3):389-97.

120. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and cardiovascular disease. *Expert Rev Mol Med*. 2009;11:e9.

121. Yan SF, D'Agati V, Schmidt AM, Ramasamy R. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE): a formidable force in the pathogenesis of the cardiovascular complications of diabetes & aging. *Curr Mol Med*. 2007;7(8):699-710.

122. Raucci A, Cugusi S, Antonelli A, Barabino SM, Monti L, Bierhaus A, et al. A soluble form of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is produced by proteolytic cleavage of the membrane-bound form by the sheddase a disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10). *Faseb j*. 2008;22(10):3716-27.

123. Koyama H, Shoji T, Yokoyama H, Motoyama K, Mori K, Fukumoto S, et al. Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(12):2587-93.

124. Hanford LE, Enghild JJ, Valnickova Z, Petersen SV, Schaefer LM, Schaefer TM, et al. Purification and characterization of mouse soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE). *J Biol Chem*. 2004;279(48):50019-24.

125. Park L, Raman KG, Lee KJ, Lu Y, Ferran LJ, Jr., Chow WS, et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. *Nat Med*. 1998;4(9):1025-31.

126. Goova MT, Li J, Kislinger T, Qu W, Lu Y, Bucciarelli LG, et al. Blockade of receptor for advanced glycation end-products restores effective wound healing in diabetic mice. *Am J Pathol*. 2001;159(2):513-25.

127. Basta G, Sironi AM, Lazzerini G, Del Turco S, Buzzigoli E, Casolaro A, et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with glycemic control and S100A12 protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4628-34.

128. Bonetti TC, Borges E, Jr., Braga DP, Iaconelli A, Jr., Kleine JP, Silva ID. Intrafollicular soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and embryo quality in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2013;26(1):62-7.

129. Diamanti-Kandarakis E. Insulin resistance in PCOS. *Endocrine*. 2006;30(1):13-7.

130. Jud P, Sourij H. Therapeutic options to reduce advanced glycation end products in patients with diabetes mellitus: A review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;148:54-63.

131. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun*. 1969;36(5):838-43.

132. Ott C, Jacobs K, Haucke E, Navarrete Santos A, Grune T, Simm A. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol*. 2014;2:411-29.

133. Kellow NJ, Savage GS. Dietary advanced glycation end-product restriction for the attenuation of insulin resistance, oxidative stress and endothelial dysfunction: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(3):239-48.

134. Leslie RD, Beyan H, Sawtell P, Boehm BO, Spector TD, Snieder H. Level of an advanced glycated end product is genetically determined: a study of normal twins. *Diabetes*. 2003;52(9):2441-4.
135. Pugliese G, Pricci F, Iacobini C, Leto G, Amadio L, Barsotti P, et al. Accelerated diabetic glomerulopathy in galectin-3/AGE receptor 3 knockout mice. *Faseb j*. 2001;15(13):2471-9.
136. Gkogkolou P, Böhm M. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):259-70.
137. Münch G, Thome J, Foley P, Schinzel R, Riederer P. Advanced glycation endproducts in ageing and Alzheimer's disease. *Brain Res Brain Res Rev*. 1997;23(1-2):134-43.
138. Khan N, Bakshi KS, Jaggi AS, Singh N. Ameliorative potential of spironolactone in diabetes induced hyperalgesia in mice. *Yakugaku Zasshi*. 2009;129(5):593-9.
139. Delgado-Andrade C, Fogliano V. Dietary Advanced Glycosylation End-Products (dAGEs) and Melanoidins Formed through the Maillard Reaction: Physiological Consequences of their Intake. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2018;9:271-91.
140. Hohmann C, Liehr K, Henning C, Fiedler R, Girndt M, Gebert M, et al. Detection of Free Advanced Glycation End Products in Vivo during Hemodialysis. *J Agric Food Chem*. 2017;65(4):930-7.
141. Scheijen J, Clevers E, Engelen L, Dagnelie PC, Brouns F, Stehouwer CDA, et al. Analysis of advanced glycation endproducts in selected food items by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry: Presentation of a dietary AGE database. *Food Chem*. 2016;190:1145-50.
142. Lund MN, Ray CA. Control of Maillard Reactions in Foods: Strategies and Chemical Mechanisms. *J Agric Food Chem*. 2017;65(23):4537-52.
143. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(4):537-43.
144. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(6):911-16.e12.
145. Li M, Zeng M, He Z, Zheng Z, Qin F, Tao G, et al. Effects of Long-Term Exposure to Free N ϵ -(Carboxymethyl)lysine on Rats Fed a High-Fat Diet. *J Agric Food Chem*. 2015;63(51):10995-1001.
146. Tessier FJ, Niquet-Léridon C, Jacolot P, Jouquand C, Genin M, Schmidt AM, et al. Quantitative assessment of organ distribution of dietary protein-bound (13) C-labeled N(ϵ)-carboxymethyllysine after a chronic oral exposure in mice. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(11):2446-56.
147. Scheijen J, Hanssen NMJ, van Greevenbroek MM, Van der Kallen CJ, Feskens EJM, Stehouwer CDA, et al. Dietary intake of advanced glycation endproducts is associated with higher levels of advanced glycation endproducts in plasma and urine: The CODAM study. *Clin Nutr*. 2018;37(3):919-25.
148. Tantalaki E, Piperi C, Livadas S, Kollias A, Adamopoulos C, Koulouri A, et al. Impact of dietary modification of advanced glycation end products (AGEs) on the hormonal and metabolic profile of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hormones (Athens)*. 2014;13(1):65-73.

149. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Korkolopoulou P, Kandaraki E, Levidou G, Papalois A, et al. Accumulation of dietary glycotoxins in the reproductive system of normal female rats. *J Mol Med (Berl)*. 2007;85(12):1413-20.
150. Rufián-Henares JA, García-Villanova B, Guerra-Hernández E. Generation of furosine and color in infant/enteral formula-resembling systems. *J Agric Food Chem*. 2004;52(17):5354-8.
151. Nowotny K, Schröter D, Schreiner M, Grune T. Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. *Ageing Res Rev*. 2018;47:55-66.
152. Uribarri J, del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, et al. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. *Adv Nutr*. 2015;6(4):461-73.
153. Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*. 2015;5(1):194-222.
154. Delgado-Andrade C. Carboxymethyl-lysine: thirty years of investigation in the field of AGE formation. *Food Funct*. 2016;7(1):46-57.
155. Helou C, Gadonna-Widehem P, Robert N, Branlard G, Thebault J, Librere S, et al. The impact of raw materials and baking conditions on Maillard reaction products, thiamine, folate, phytic acid and minerals in white bread. *Food Funct*. 2016;7(6):2498-507.
156. Hull G, Woodside J, Ames J, Cuskelly G. Nε-(carboxymethyl)lysine content of foods commonly consumed in a Western style diet. *Food Chemistry*. 2012;131:170-4.
157. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, Torjesen PA, Hildebrandt P, Mehlsen J, et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1186-90.
158. Gopal P, Reynaert NL, Scheijen JL, Engelen L, Schalkwijk CG, Franssen FM, et al. Plasma advanced glycation end-products and skin autofluorescence are increased in COPD. *Eur Respir J*. 2014;43(2):430-8.
159. Liang Z, Li L, Fu Q, Zhang X, Xu Z, Li B. Formation and elimination of pyrrole in the Maillard reaction in a saccharide-lysine model system. *J Sci Food Agric*. 2016;96(7):2555-64.
160. Lin PH, Chang CC, Wu KH, Shih CK, Chiang W, Chen HY, et al. Dietary Glycotoxins, Advanced Glycation End Products, Inhibit Cell Proliferation and Progesterone Secretion in Ovarian Granulosa Cells and Mimic PCOS-like Symptoms. *Biomolecules*. 2019;9(8).
161. Leonova T, Popova V, Tsarev A, Henning C, Antonova K, Rogovskaya N, et al. Does Protein Glycation Impact on the Drought-Related Changes in Metabolism and Nutritional Properties of Mature Pea (*Pisum sativum* L.) Seeds? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(2):567.
162. Nie C, Li Y, Qian H, Ying H, Wang L. Advanced glycation end products in food and their effects on intestinal tract. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(11):3103-15.
163. Hull GLJ, Woodside JV, Ames JM, Cuskelly GJ. Nε-(carboxymethyl)lysine content of foods commonly consumed in a Western style diet. *Food Chemistry*. 2012;131(1):170-4.
164. Guilbaud A, Niquet-Leridon C, Boulanger E, Tessier FJ. How Can Diet Affect the Accumulation of Advanced Glycation End-Products in the Human Body? *Foods*. 2016;5(4).

165. Ravichandran G, Lakshmanan DK, Raju K, Elangovan A, Nambirajan G, Devanesan AA, et al. Food advanced glycation end products as potential endocrine disruptors: An emerging threat to contemporary and future generation. *Environ Int.* 2019;123:486-500.
166. Baye E, de Courten MP, Walker K, Ranasinha S, Earnest A, Forbes JM, et al. Effect of dietary advanced glycation end products on inflammation and cardiovascular risks in healthy overweight adults: a randomised crossover trial. *Sci Rep.* 2017;7(1):4123.
167. O'Brien J, Morrissey PA. Nutritional and toxicological aspects of the Maillard browning reaction in foods. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1989;28(3):211-48.
168. Mildner-Szkudlarz S, Siger A, Szwengiel A, Bajerska J. Natural compounds from grape by-products enhance nutritive value and reduce formation of CML in model muffins. *Food Chem.* 2015;172:78-85.
169. He C, Sabol J, Mitsunashi T, Vlassara H. Dietary glycotoxins: inhibition of reactive products by aminoguanidine facilitates renal clearance and reduces tissue sequestration. *Diabetes.* 1999;48(6):1308-15.
170. Semba RD, Ang A, Talegawkar S, Crasto C, Dalal M, Jardack P, et al. Dietary intake associated with serum versus urinary carboxymethyl-lysine, a major advanced glycation end product, in adults: the Energetics Study. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(1):3-9.
171. Koschinsky T, He CJ, Mitsunashi T, Bucala R, Liu C, Buening C, et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(12):6474-9.
172. Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation endproducts. *J Intern Med.* 2002;251(2):87-101.
173. Araki N, Higashi T, Mori T, Shibayama R, Kawabe Y, Kodama T, et al. Macrophage scavenger receptor mediates the endocytic uptake and degradation of advanced glycation end products of the Maillard reaction. *Eur J Biochem.* 1995;230(2):408-15.
174. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11):4006-11.
175. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981-1030.
176. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Patsouris E, Korkolopoulou P, Panidis D, Pawelczyk L, et al. Immunohistochemical localization of advanced glycation end-products (AGEs) and their receptor (RAGE) in polycystic and normal ovaries. *Histochem Cell Biol.* 2007;127(6):581-9.
177. Wang B, Li J, Yang Q, Zhang F, Hao M, Guo Y. Decreased levels of sRAGE in follicular fluid from patients with PCOS. *Reproduction.* 2017;153(3):285-92.
178. Garg D, Grazi R, Lambert-Messerlian GM, Merhi Z. Correlation between follicular fluid levels of sRAGE and vitamin D in women with PCOS. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(11):1507-13.
179. Irani M, Minkoff H, Seifer DB, Merhi Z. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):E886-90.

180. Mouanness M, Merhi Z. Impact of Dietary Advanced Glycation End Products on Female Reproduction: Review of Potential Mechanistic Pathways. *Nutrients*. 2022;14(5).
181. Chatzigeorgiou A, Kandaraki E, Piperi C, Livadas S, Papavassiliou AG, Koutsilieris M, et al. Dietary glycotoxins affect scavenger receptor expression and the hormonal profile of female rats. *J Endocrinol*. 2013;218(3):331-7.
182. Tatone C, Eichenlaub-Ritter U, Amicarelli F. Dicarbonyl stress and glyoxalases in ovarian function. *Biochem Soc Trans*. 2014;42(2):433-8.
183. Tatone C, Heizenrieder T, Di Emidio G, Treffon P, Amicarelli F, Seidel T, et al. Evidence that carbonyl stress by methylglyoxal exposure induces DNA damage and spindle aberrations, affects mitochondrial integrity in mammalian oocytes and contributes to oocyte ageing. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1843-59.
184. Chang YJ, Chan WH. Methylglyoxal has injurious effects on maturation of mouse oocytes, fertilization, and fetal development, via apoptosis. *Toxicol Lett*. 2010;193(3):217-23.
185. Sutton-McDowall ML, Gilchrist RB, Thompson JG. The pivotal role of glucose metabolism in determining oocyte developmental competence. *Reproduction*. 2010;139(4):685-95.
186. Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Rev Mol Med*. 2008;10:e3.
187. Liao Y, Huang R, Sun Y, Yue J, Zheng J, Wang L, et al. An inverse association between serum soluble receptor of advanced glycation end products and hyperandrogenism and potential implication in polycystic ovary syndrome patients. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):9.
188. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1223-36.
189. Hofmann SM, Dong HJ, Li Z, Cai W, Altomonte J, Thung SN, et al. Improved insulin sensitivity is associated with restricted intake of dietary glycoxidation products in the db/db mouse. *Diabetes*. 2002;51(7):2082-9.
190. Georgopoulos NA, Saltamavros AD, Vervita V, Karkoulas K, Adonakis G, Decavalas G, et al. Basal metabolic rate is decreased in women with polycystic ovary syndrome and biochemical hyperandrogenemia and is associated with insulin resistance. *Fertil Steril*. 2009;92(1):250-5.
191. Sandu O, Song K, Cai W, Zheng F, Uribarri J, Vlassara H. Insulin resistance and type 2 diabetes in high-fat-fed mice are linked to high glycotoxin intake. *Diabetes*. 2005;54(8):2314-9.
192. Cai W, Ramdas M, Zhu L, Chen X, Striker GE, Vlassara H. Oral advanced glycation endproducts (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(39):15888-93.
193. Picard F, Kurtev M, Chung N, Topark-Ngarm A, Senawong T, Machado De Oliveira R, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature*. 2004;429(6993):771-6.
194. Jia X, Chang T, Wilson TW, Wu L. Methylglyoxal mediates adipocyte proliferation by increasing phosphorylation of Akt1. *PLoS One*. 2012;7(5):e36610.
195. Thornalley PJ. Glyoxalase I--structure, function and a critical role in the enzymatic defence against glycation. *Biochem Soc Trans*. 2003;31(Pt 6):1343-8.

196. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Piperi C, Palioura E, Palimeri S, Korkolopoulou P, et al. Reduced ovarian glyoxalase-I activity by dietary glycotoxins and androgen excess: a causative link to polycystic ovarian syndrome. *Mol Med*. 2012;18(1):1183-9.
197. Gaens KH, Goossens GH, Niessen PM, van Greevenbroek MM, van der Kallen CJ, Niessen HW, et al. N ϵ -(carboxymethyl)lysine-receptor for advanced glycation end product axis is a key modulator of obesity-induced dysregulation of adipokine expression and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(6):1199-208.
198. Yamamoto Y, Yamamoto H. RAGE-Mediated Inflammation, Type 2 Diabetes, and Diabetic Vascular Complication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:105.
199. Ueno H, Koyama H, Shoji T, Monden M, Fukumoto S, Tanaka S, et al. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) regulation of adiposity and adiponectin is associated with atherogenesis in apoE-deficient mouse. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):431-6.
200. He CT, Lee CH, Hsieh CH, Hsiao FC, Kuo P, Chu NF, et al. Soluble form of receptor for advanced glycation end products is associated with obesity and metabolic syndrome in adolescents. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:657607.
201. Davis KE, Prasad C, Vijayagopal P, Juma S, Imrhan V. Serum soluble receptor for advanced glycation end products correlates inversely with measures of adiposity in young adults. *Nutr Res*. 2014;34(6):478-85.
202. Brix JM, Höllerl F, Kopp HP, Schernthaner GH, Schernthaner G. The soluble form of the receptor of advanced glycation endproducts increases after bariatric surgery in morbid obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(11):1412-7.
203. Merhi Z, Buyuk E, Cipolla MJ. Advanced glycation end products alter steroidogenic gene expression by granulosa cells: an effect partially reversible by vitamin D. *Mol Hum Reprod*. 2018;24(6):318-26.
204. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Alexandraki K, Katsilambros N, Kouroupi E, Papailiou J, et al. Short-term effect of orlistat on dietary glycotoxins in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2006;55(4):494-500.
205. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9588):685-97.
206. Talaei B, Amouzegar A, Sahranavard S, Hedayati M, Mirmiran P, Azizi F. Effects of Cinnamon Consumption on Glycemic Indicators, Advanced Glycation End Products, and Antioxidant Status in Type 2 Diabetic Patients. *Nutrients*. 2017;9(9).
207. Uribarri J, Cai W, Ramdas M, Goodman S, Pyzik R, Chen X, et al. Restriction of advanced glycation end products improves insulin resistance in human type 2 diabetes: potential role of AGER1 and SIRT1. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1610-6.
208. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1918;4(12):370.
209. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;51(2):241-7.
210. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Human Reproduction Update*. 2009;16(1):51-64.

211. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440-7.
212. Ferriman D, Purdie AW. The aetiology of oligomenorrhoea and/or hirsuties: a study of 467 patients. *Postgrad Med J.* 1983;59(687):17-20.
213. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. 1988.
214. Consultation W. Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO Expert Consultation Geneva: World Health Organization. 2008;2008:8-11.
215. Pekcan G. Beslenme durumunun saptanması. *Diyet El Kitabı.* 2008;726:67-141.
216. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-95.
217. Sağlam M, Arikan H, Savci S, Inal-Ince D, Bosnak-Guclu M, Karabulut E, et al. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Percept Mot Skills.* 2010;111(1):278-84.
218. Rakıcıoğlu N, Tek N, Ayaz A, Pekcan A. Yemek ve besin fotoğraf kataloğu ölçü ve miktarlar. 2010.
219. Merdol T. Standart yemek tarifeleri. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi. 2003.
220. Bakanlığı TS. Toplu beslenme sistemleri (toplu tüketim yerleri) için ulusal menü planlama ve uygulama rehberi. Sağlık Bakanlığı Yayın. 2020(1184).
221. Dehne LI, Klemm C, Henseler G, Hermann-Kunz E. The German Food Code and Nutrient Data Base (BLS II.2). *Eur J Epidemiol.* 1999;15(4):355-9.
222. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4):347-63.
223. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):812-9.
224. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Williams G, Norman RJ. Short-term meal replacements followed by dietary macronutrient restriction enhance weight loss in polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):77-87.
225. Gambineri A, Patton L, Vaccina A, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Cavazza C, et al. Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3970-80.
226. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;36(1):105-11.
227. Ornstein RM, Copperman NM, Jacobson MS. Effect of weight loss on menstrual function in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24(3):161-5.
228. Marzouk TM, Sayed Ahmed WA. Effect of Dietary Weight Loss on Menstrual Regularity in Obese Young Adult Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28(6):457-61.

229. Fruzzetti F, Perini D, Russo M, Bucci F, Gadducci A. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(1):39-42.
230. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil*. 1967;12(1 Pt 2):77-126.
231. Ostadmohammadi V, Jamilian M, Bahmani F, Asemi Z. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Ovarian Research*. 2019;12(1):5.
232. Heshmati J, Moini A, Sepidarkish M, Morvaridzadeh M, Salehi M, Palmowski A, et al. Effects of curcumin supplementation on blood glucose, insulin resistance and androgens in patients with polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine*. 2021;80:153395.
233. Fabry P, Hejl Z, Fodor J, Braun T, Zvolankova K. THE FREQUENCY OF MEALS. ITS RELATION TO OVERWEIGHT, HYPERCHOLESTEROLAEMIA, AND DECREASED GLUCOSE-TOLERANCE. *Lancet*. 1964;2(7360):614-5.
234. Schoenfeld BJ, Aragon AA, Krieger JW. Effects of meal frequency on weight loss and body composition: a meta-analysis. *Nutr Rev*. 2015;73(2):69-82.
235. Longo-Silva G, Bezerra de Oliveira PM, Pedrosa AKP, Ribeiro da Silva J, Bernardes RS, Egito de Menezes RC, et al. Breakfast skipping and timing of lunch and dinner: Relationship with BMI and obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2022;16(6):507-13.
236. Kulovitz MG, Kravitz LR, Mermier C, Gibson AL, Conn CA, Kolkmeier D, et al. Potential role of meal frequency as a strategy for weight loss and health in overweight or obese adults. *Nutrition*. 2014;30(4):386-92.
237. Baltar VT, Cunha DB, Santos RO, Marchioni DM, Sichieri R. Breakfast patterns and their association with body mass index in Brazilian adults. *Cad Saude Publica*. 2018;34(6):e00111917.
238. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(12):2504-12.
239. Marín-Guerrero AC, Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Eating behaviours and obesity in the adult population of Spain. *Br J Nutr*. 2008;100(5):1142-8.
240. den Hoed M, Westerterp KR. Body composition is associated with physical activity in daily life as measured using a triaxial accelerometer in both men and women. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(8):1264-70.
241. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28-38.e25.
242. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME--PART 1. *Endocr Pract*. 2015;21(11):1291-300.

243. Gugliucci A, Kotani K, Taing J, Matsuoka Y, Sano Y, Yoshimura M, et al. Short-term low calorie diet intervention reduces serum advanced glycation end products in healthy overweight or obese adults. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(3):197-201.
244. Rodríguez JM, Leiva Balich L, Concha MJ, Mizón C, Bunout Barnett D, Barrera Acevedo G, et al. Reduction of serum advanced glycation end-products with a low calorie Mediterranean diet. *Nutr Hosp.* 2015;31(6):2511-7.
245. Deo P, Keogh JB, Price NJ, Clifton PM. Effects of Weight Loss on Advanced Glycation End Products in Subjects with and without Diabetes: A Preliminary Report. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(12).
246. Bonneau GA, Pedrozo WR, Berg G. Adiponectin and waist circumference as predictors of insulin-resistance in women. *Diabetes Metab Syndr.* 2014;8(1):3-7.
247. Ornstein RM, Copperman NM, Jacobson MS. Effect of Weight Loss on Menstrual Function in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.* 2011;24(3):161-5.
248. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(7):883-96.
249. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):569-74.
250. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3299-306.
251. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(7):266-72.
252. Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal VK, Ramirez E, Margolis DJ, Sarma MK, et al. Hyperandrogenism Accompanies Increased Intra-Abdominal Fat Storage in Normal Weight Polycystic Ovary Syndrome Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4178-88.
253. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.* 2010;11(1):11-8.
254. Zheng SH, Li XL. Visceral adiposity index as a predictor of clinical severity and therapeutic outcome of PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(3):177-83.
255. Romualdi D, Versace V, Tagliaferri V, De Cicco S, Immediata V, Apa R, et al. The resting metabolic rate in women with polycystic ovary syndrome and its relation to the hormonal milieu, insulin metabolism, and body fat distribution: a cohort study. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(9):1089-97.
256. Tavares JF, Ribeiro PVM, Coelho OGL, Silva LED, Alfenas RCG. Can advanced glycation end-products and their receptors be affected by weight loss? A systematic review. *Obes Rev.* 2020;21(6):e13000.
257. Merhi Z, Irani M, Doswell AD, Ambroggio J. Follicular fluid soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE): a potential indicator of ovarian reserve. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):E226-33.
258. Horwitz D, Saunders JK, Ude-Welcome A, Marie Schmidt A, Dunn V, Leon Pachter H, et al. Three-year follow-up comparing metabolic surgery versus medical weight management in patients with type 2 diabetes and BMI 30-35. The role of sRAGE biomarker as predictor of satisfactory outcomes. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(7):1337-41.

259. Parikh M, Chung M, Sheth S, McMacken M, Zahra T, Saunders JK, et al. Randomized pilot trial of bariatric surgery versus intensive medical weight management on diabetes remission in type 2 diabetic patients who do NOT meet NIH criteria for surgery and the role of soluble RAGE as a novel biomarker of success. *Ann Surg.* 2014;260(4):617-22; 22-4.
260. Hagen I, Schulte DM, Müller N, Martinsen J, Türk K, Hedderich J, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products as a potential biomarker to predict weight loss and improvement of insulin sensitivity by a very low calorie diet of obese human subjects. *Cytokine.* 2015;73(2):265-9.
261. Lorenzi R, Pattou F, Beuscart JB, Grossin N, Lambert M, Fontaine P, et al. Anti-sRAGE autoimmunity in obesity: downturn after bariatric surgery is independent of previous diabetic status. *Diabetes Metab.* 2014;40(5):356-62.
262. Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin SP, et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun.* 2016;7:10055.
263. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. Anti-Müllerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(2):E238-43.
264. Sova H, Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Hippeläinen M, Perheentupa A, Tinkanen H, et al. Hormone profiling, including anti-Müllerian hormone (AMH), for the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) and characterization of PCOS phenotypes. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(7):595-600.
265. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, et al. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology.* 2002;143(3):1076-84.
266. Barbotin AL, Mimouni NEH, Kuchcinski G, Lopes R, Viard R, Rasika S, et al. Hypothalamic neuroglial plasticity is regulated by anti-Müllerian hormone and disrupted in polycystic ovary syndrome. *EBioMedicine.* 2023;90:104535.
267. de Bruin JP, Dorland M, Spek ER, Posthuma G, van Haaften M, Looman CW, et al. Age-related changes in the ultrastructure of the resting follicle pool in human ovaries. *Biol Reprod.* 2004;70(2):419-24.
268. Jinno M, Takeuchi M, Watanabe A, Teruya K, Hirohama J, Eguchi N, et al. Advanced glycation end-products accumulation compromises embryonic development and achievement of pregnancy by assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2011;26(3):604-10.
269. Kataoka J, Larsson I, Lindgren E, Kindstrand LO, Schmidt J, Stener-Victorin E. Circulating Anti-Müllerian hormone in a cohort-study of women with severe obesity with and without polycystic ovary syndrome and the effect of a one-year weight loss intervention. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20(1):153.
270. Tolino A, Gambardella V, Caccavale C, D'Ettore A, Giannotti F, D'Antò V, et al. Evaluation of ovarian functionality after a dietary treatment in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;119(1):87-93.
271. Nadjarzadeh A, Ghadiri-Anari A, Ramezani-Jolfaie N, Mohammadi M, Salehi-Abargouei A, Namayande SM, et al. 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. *Complement Ther Med.* 2021;56:102633.

272. Chao PC, Huang CN, Hsu CC, Yin MC, Guo YR. Association of dietary AGEs with circulating AGEs, glycated LDL, IL-1 α and MCP-1 levels in type 2 diabetic patients. *Eur J Nutr*. 2010;49(7):429-34.
273. Vlassara H, Cai W, Goodman S, Pyzik R, Yong A, Chen X, et al. Protection against loss of innate defenses in adulthood by low advanced glycation end products (AGE) intake: role of the antiinflammatory AGE receptor-1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4483-91.
274. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):137-45.
275. Mehrabani HH, Salehpour S, Amiri Z, Farahani SJ, Meyer BJ, Tahbaz F. 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. *J Am Coll Nutr*. 2012;31(2):117-25.
276. Barr S, Reeves S, Sharp K, Jeanes YM. An isocaloric low glycemic index diet improves insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113(11):1523-31.
277. Moghetti P, Tosi F. Insulin resistance and PCOS: chicken or egg? *J Endocrinol Invest*. 2021;44(2):233-44.
278. Deligeoroglou E, Vrachnis N, Athanasopoulos N, Iliodromiti Z, Sifakis S, Iliodromiti S, et al. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(12):974-8.
279. de Courten B, de Courten MP, Soldatos G, Dougherty SL, Straznicki N, Schlaich M, et al. Diet low in advanced glycation end products increases insulin sensitivity in healthy overweight individuals: a double-blind, randomized, crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(6):1426-33.
280. Mark AB, Poulsen MW, Andersen S, Andersen JM, Bak MJ, Ritz C, et al. Consumption of a diet low in advanced glycation end products for 4 weeks improves insulin sensitivity in overweight women. *Diabetes Care*. 2014;37(1):88-95.
281. Baye E, Kiriakova V, Uribarri J, Moran LJ, de Courten B. Consumption of diets with low advanced glycation end products improves cardiometabolic parameters: meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep*. 2017;7(1):2266.
282. Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M, et al. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113(4):520-45.
283. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):618-37.
284. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, Fitzgerald G, Bahri Khomami M, Joham AE, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev*. 2019;20(2):339-52.
285. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.
286. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000;102(18):2284-99.

287. Lau DC, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM, Ur E. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]. *Cmaj*. 2007;176(8):S1-S13.
288. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*. 2009;360(9):859-73.
289. Larsen TM, Dalskov SM, van Baak M, Jebb SA, Papadaki A, Pfeiffer AF, et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *N Engl J Med*. 2010;363(22):2102-13.
290. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, Kim S, Stafford RS, Balise RR, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *Jama*. 2007;297(9):969-77.
291. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril*. 2009;92(6):1966-82.
292. Marsh KA, Steinbeck KS, Atkinson FS, Petocz P, Brand-Miller JC. Effect of a low glycemic index compared with a conventional healthy diet on polycystic ovary syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;92(1):83-92.
293. Kasim-Karakas SE, Cunningham WM, Tsodikov A. Relation of nutrients and hormones in polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):688-94.
294. Katcher HI, Kunselman AR, Dmitrovic R, Demers LM, Gnatuk CL, Kris-Etherton PM, et al. Comparison of hormonal and metabolic markers after a high-fat, Western meal versus a low-fat, high-fiber meal in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1175-82.
295. Wang P, Holst C, Astrup A, Bouwman FG, van Otterdijk S, Wodzig WK, et al. Blood profiling of proteins and steroids during weight maintenance with manipulation of dietary protein level and glycaemic index. *Br J Nutr*. 2012;107(1):106-19.
296. Barrea L, Marzullo P, Muscogiuri G, Di Somma C, Scacchi M, Orio F, et al. Source and amount of carbohydrate in the diet and inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Nutr Res Rev*. 2018;31(2):291-301.
297. Varlamov O. Western-style diet, sex steroids and metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(5):1147-55.
298. Yamagishi S, Ueda S, Okuda S. Food-derived advanced glycation end products (AGEs): a novel therapeutic target for various disorders. *Curr Pharm Des*. 2007;13(27):2832-6.
299. Vlassara H, Cai W, Tripp E, Pyzik R, Yee K, Goldberg L, et al. Oral AGE restriction ameliorates insulin resistance in obese individuals with the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2016;59(10):2181-92.
300. Bazshahi E, Sheikhhossein F, Amini MR, Shab-Bidar S. The association of dietary energy density and the risk of obesity, type 2 diabetes and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14291.
301. Pekcan A, Şanlıer N, Baş M, Tek N, Gökmen Özel H. Türkiye Beslenme Rehberi 2022. 2022.
302. McAuley KA, Hopkins CM, Smith KJ, McLay RT, Williams SM, Taylor RW, et al. Comparison of high-fat and high-protein diets with a high-carbohydrate diet in insulin-resistant obese women. *Diabetologia*. 2005;48(1):8-16.

303. Gannon MC, Nuttall FQ. Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(9):2375-82.
304. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2074-81.
305. Shisheghar F, Ramezani Tehrani F, Mirmiran P, Hajian S, Baghestani AR. Comparison of energy-restricted high protein (HP) with standard-protein (SP) diets in women with polycystic ovary syndrome. *Medical Sciences Journal of Islamic Azad University*. 2015;25(2):95-104.
306. Skov AR, Toubro S, Rønn B, Holm L, Astrup A. Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(5):528-36.
307. Piatti PM, Monti LD, Magni F, Fermo I, Baruffaldi L, Nasser R, et al. Hypocaloric high-protein diet improves glucose oxidation and spares lean body mass: Comparison to hypocaloric high-carbohydrate diet. *Metabolism*. 1994;43(12):1481-7.
308. Campos-Nonato I, Hernandez L, Barquera S. Effect of a High-Protein Diet versus Standard-Protein Diet on Weight Loss and Biomarkers of Metabolic Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Obes Facts*. 2017;10(3):238-51.
309. Barr S, Hart K, Reeves S, Sharp K, Jeanes YM. Habitual dietary intake, eating pattern and physical activity of women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(10):1126-32.
310. Navarro-Lafuente F, Areense-Gonzalo JJ, Sánchez-Ferrer ML, Prieto-Sánchez MT, Cutillas-Tolín A, Mendiola J, et al. Fat intake pattern in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2022;44(1):93-103.
311. Teede HJ, Joham AE, Paul E, Moran LJ, Loxton D, Jolley D, et al. Longitudinal weight gain in women identified with polycystic ovary syndrome: results of an observational study in young women. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(8):1526-32.
312. Mendoza-Herrera K, Aradillas-García C, Mejía-Díaz MA, Alegría-Torres JA, Garay-Sevilla ME, Luevano-Contreras C. Association of Dietary Advanced Glycation End Products with Metabolic Syndrome in Young Mexican Adults. *Medicines (Basel)*. 2018;5(4).
313. Mirmiran P, Hadavi H, Mottaghi A, Azizi F. Advanced glycation end products and risk of general and abdominal obesity in Iranian adults: Tehran lipid and glucose study. *Med J Islam Repub Iran*. 2019;33:21.
314. Arslan S, Kıracı D, Kadayıfçılar S, Samur G. Diyabetik Makula Ödemi ile Diyet İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs) ve Oksidatif Stres Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Health Academy Kastamonu*. 2021;6(1):1-22.
315. Erim B. Üniversite Öğrencilerinde İleri Glikasyon Son Ürünleri Alım Düzeyinin Belirlenmesi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2021;6(3):75-9.
316. Macías-Cervantes MH, Rodríguez-Soto JMD, Uribarri J, Díaz-Cisneros FJ, Cai W, Garay-Sevilla ME. Effect of an advanced glycation end product-restricted diet and exercise on metabolic parameters in adult overweight men. *Nutrition*. 2015;31(3):446-51.
317. Kahleova H, Znayenko-Miller T, Uribarri J, Holubkov R, Barnard ND. Dietary advanced glycation products and their associations with insulin sensitivity and body weight: A 16-week randomized clinical trial. *Obes Sci Pract*. 2023;9(3):235-42.

318. Elobeid MA, Padilla MA, McVie T, Thomas O, Brock DW, Musser B, et al. Missing data in randomized clinical trials for weight loss: scope of the problem, state of the field, and performance of statistical methods. *PLoS One*. 2009;4(8):e6624.
319. Landers PS, Landers TL. Survival analysis of dropout patterns in dieting clinical trials. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(10):1586-8.

8. EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Polikistik Over Sendromlu Bireylerde Diyet Müdahalesinin Serum İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Metabolik Profil Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR KURULU 06100 Altındağ / ANKARA
	TELEFON	0312 305 34 98
	FAKS	0312 310 05 80
	E-POSTA	klinetik@hacettepe.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Sezcan MÜMÜŞOĞLU		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	H.Ü Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı		
	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: Diyet Müdahale Çalışması			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	02.08.2021	Ver. 2.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	02.08.2021	Ver. 2.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	06.07.2021	Ver. 1.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mutlu HAYRAN

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

AĞLI GİBİDİR

Songül ERSONMEZ
Bilgisayar İşletmeni
Hacettepe Üniversitesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Sekreteri

29.09.2021

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Polikistik Over Sendromlu Bireylerde Diyet Müdahalesinin Serum İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Metabolik Profil Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SIGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	06.07.2021 imza tarihli
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/19-13 (KA-21096)	Toplantı Tarihi: 20.08.2021

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınması gerekmektedir.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ 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. Mutlu HAYRAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım*	İmzası:
Prof. Dr. Mutlu HAYRAN Başkan	Preventif Onkoloji	Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Türkan ELDEN Başkan Yardımcısı	Farmasötik Biyoteknoloji	Hacettepe Ü. Ezc. F.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Erdem KARABULUT (Bildirimlerden Sorumlu Üye)	Biyoistatistik	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Murat YURDAKÖK	Çocuk Sağl. ve Hst. (Neonatoloji)	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ayşe KÜÇÜKDEVECİ	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Ankara Ü. Tıp F.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet UĞUR	Biyofizik	Ankara Ü. Tıp Fakültesi.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Hakan ÖZSOY	Ortopedi ve Travmatoloji	Memorial Ankara Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒	
Prof. Dr. M. Yıldırım SARA	Tıbbi Farmakoloji	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Abdullah Cevdet AKMAN	Periodontoloji	Hacettepe Ü. Dış Hekimliği F.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ömer DİZDAR	Medikal Onkoloji	Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ali DÜZÜVA	Çocuk Sağl. ve Hst. (Nefroloji)	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Nuket ÖRNEK BÜKEN	Tıp Tarihi ve Etik	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Pınar GÜNER	Halk Sağlığı/Ancestezi ve Reanimasyon	Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Av. Meltem ONURLU	Avukat	Hacettepe Ü. Hukuk Müşavirliği	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Tuğba YILMAZ	Sivil Üye	Hacettepe Üniversitesi	K	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	

*: Toplantıda Bulunma

İZİNLI

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mutlu HAYRAN

ASLI GİBİDİR

YONGA ERSONMEZ
Bilgisayar İşletmeni
Hacettepe Üniversitesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Sekreteri

29.09.2021

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı : E-66175679-514.11.01-560712
Konu : Klinik Araştırma [21-AKD-144]

08.10.2021

Sayın Doç. Dr. Sezcan MÜMÜŞOĞLU
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
ANKARA

İlgi : Kurum evrak kayıt 05.10.2021 tarih, E-85521274-000-1164251 evrak sayılı başvurunuz.

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Polikistik Over Sendromlu Bireylerde Diyet Müdahalesinin Serum İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Metabolik Profil Üzerine Etkisi.
Koordinatör:	Doç. Dr. Sezcan MÜMÜŞOĞLU
Koordinatör Merkez:	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi KAEK

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırma sırasında kullanılan araştırma ürünlerinden, araştırmada uygulanan işlemlerden ya da rutin tedavilerinde klinik araştırma gereğince uygulanacak kısıtlamalardan dolayı araştırmaya katılan gönüllülerde oluşabilecek zararlar ile araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

Çalışmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: S3k0Z1AxRG83YnUyZW56S3k0Z1Ax

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

Soğutozu Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA

Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60

e-Posta: halkla_iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.titck.gov.tr>

Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr





T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay İdari Dava Daireleri Kurulu YD İtiraz No: 2015/1239 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak yürütmeyi durdurma kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	02.08.2021	2
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	02.08.2021	2
Olgu Rapor Formu	06.07.2021	1
Bütçe	06.07.2021	
Etik Kurul Kararı	20.08.2021	Karar No: 2021/19-13 (KA-21096)

İlgi yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezlerde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

Yazımın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Elif İnci ERGÖNÜL
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı



EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Diyetisyenin Beyanı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü işbirliğinde “Polikistik Over Sendromlu Bireylerde Diyet Müdahalesinin Serum İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Metabolik Profil Üzerine Etkisi” isimli bir araştırma yürütmekteyiz. Bu araştırmanın amacı besinlerle ileri glikasyon son ürünleri alımının azaltılmasının polikistik over sendromlu bireylerde serum ileri glikasyon son ürünleri, hormonal, metabolik profil ve ağırlık kaybı üzerine etkisinin değerlendirilmesidir. En az 24 bireyin (S) katılımıyla gerçekleştirilmesi gereken bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

İleri glikasyon son ürünleri; proteinler, lipidler ve nükleik asitlerin enzimatik olmayan glikasyonundan endojen olarak üretilen heterojen bileşiklerdir. Vücut tarafından endojen olarak oluşturulabilir veya yüksek seviyelerde ileri glikasyon son ürünleri içeren besinlerle ve sigara ile vücuda alınabilirler. Besinlerin bileşimi, sıcaklık ve pişirme yöntemleri başta olmak üzere ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumunu etkileyen birçok etmen bulunmaktadır. Kavurma, fırında kızartma gibi yüksek ısı işlem görmüş et ürünlerinin veya yağların ileri glikasyon son ürünleri içeriği haşlanmış, güveçte pişirilmiş et ürünlerine göre oldukça yüksektir. Son yıllarda diyetle işlenmiş besinler, şeker ve yağ tüketimindeki artış beraberinde ileri glikasyon son ürünlerine maruziyeti de artırmıştır. İleri glikasyon son ürünlerinin oksidatif strese neden olarak diyabet, yaşlanma, alzheimer hastalığı, böbrek hastalıkları ve son zamanlarda PKOS gibi farklı hastalıkların oluşumu ve ilerlemesinde rol oynadığı bilinmektedir.

Araştırmaya katılmak isterseniz Doç. Dr. Sezcan Mümüşoğlu tarafından muayene edilecek, uygun görülürseniz çalışmaya dahil edileceksiniz. Bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz size öncelikle çalışma anketi uygulanacaktır. Çalışmaya katılmanız durumunda ilk muayene için doktor tarafından istenen rutin kanlarınıza ek 2 tüp (20 ml) tüp kan bu araştırma için sizlerden alınacaktır. Alınan kan örnekleriniz sadece bu çalışma için kullanılacak ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü araştırma laboratuvarında (U) araştırmacı tarafından ileri glikasyon son ürünleri (AGE) düzeyleri (CML, sRAGE), antioksidan ve oksidan kapasite, Tnf-a, hs-CRP (F,T) düzeyleri analizleri yapılacaktır. Sizden H.Ü Beslenme ve Diyetetik Bölümü Eğitim Ünitesi'ne üç ziyaret gerçekleştirmeniz istenecektir. İlk ziyaretinizde, Uzm.Dyt.Merve Özdemir tarafından boy uzunluğu, bel, kalça çevresi ölçümleri ile vücut kompozisyonu analiziniz yapılacak, genel bilgiler, beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite durumunu değerlendirmeye yönelik bir anket yine aynı araştırmacı tarafından yüzyüze uygulanacak, ardından size uygun diyetleriniz hazırlanacaktır. Bu diyetler haftada 500g ağırlık kaybı sağlamak amaçlı günlük enerji gereksiniminiz üzerinden 500-750 kkal düşüş yapılarak hazırlanacaktır. Çalışma kriterlerine uygun olarak belirlenen gönüllüler, tabakalı randomizasyon yöntemi kullanılarak diyet gruplarına atanacaklardır. Bir gruba enerjisi ve yağı azaltılmış zayıflama diyeti ile birlikte besinlerde oluşan ileri glikasyon son ürünlerini azaltmaya yönelik pişirme önerileri ve genel öneriler verilecektir, diğer gruba ise enerjisi ve yağı azaltılmış zayıflama diyeti verilecektir. Sizlerden bu diyetlere 12 hafta boyunca uymanız istenmektedir. Size her iki diyet grubundan birinin rast gelme olasılığı bulunmaktadır.

İkinci ziyaretinizde H.Ü Beslenme ve Diyetetik Bölümü Eğitim Ünitesi'nde tekrar vücut kompozisyon analiziniz ve antropometrik ölçümleriniz alınacak ve diyetle uyumunuz

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

değerlendirilecektir. Üçüncü ziyaretinizde ise (12.haftanın sonunda) sizlerden yine rutin muayene için alınan kanlarınıza bu araştırma için 2 tüp (20 ml) kan alınacak, araştırma diyetisyeni tarafından vücut kompozisyon analizleriniz yapılacak ve çalışma sonlandırılacaktır.

Görüşmeler, Covid-19 pandemisi nedeniyle sadece katılımcı ve Uzm.Dyt.Merve Özdemir'in bulunacağı odada yapılacaktır. Görüşme öncesi ve sonrasında, temas edilen yüzeyler ve ölçüm araçları (mezura ve BİA) dezenfekte edilecek, oda havalandırılacak, görüşme sırasında sosyal mesafe gözetilecek ve sık sık dezenfektan kullanılacaktır. Yapılacak olan ölçümler herhangi bir sağlık riski taşımamaktadır. Sadece kan alınırken iğne batması nedeniyle hafif bir acı duyabilirsiniz. Çok düşük bir ihtimal olsa da kanamanın uzaması ya da enfeksiyon gelişmesi riskleri olabilir. Uzm.Dyt.Merve Özdemir tarafından uygulanacak olan olgu rapor formu, ölçümler ve diyetinizin oluşturulması yaklaşık olarak 45 dk sürmektedir. Formun sonundaki ilgili alanı işaretlemeniz durumunda kendinize ilişkin veriler çalışma sonunda size bildirilebilecektir.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak; ancak kimlik belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçlar dışında kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir. Sadece çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak sizin açınızdan hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığı durumlarda araştırmacı tarafından gerekli bilgiler verilecektir.

Araştırmaya katılmak zorunda olmadığınız gibi araştırmaya katılmayı kabul ettiğinizde, istediğiniz anda ayrılma hakkına da sahipsiniz. Katılmak istemediğinizde şu anda sürdürülen tedavi işlemleri bundan etkilenmeyecektir.

Araştırma konusuyla ilgili araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde en kısa sürede araştırmacı tarafından gerekli bilgiler verilecektir.

Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında çalışmanın aksamaması, tarafınızdan yeterli ve doğru bilgi alınamaması vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir.

Katılımcının Beyanı

Polikistik Over Sendromlu Bireylerde Diyet Müdahalesinin Serum İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Metabolik Profil Üzerine Etkisi isimli araştırma hakkında bana bilgi verildi. Araştırmanın amacı, uygulama biçimi ile riskleri ve tıbbi bilgilerimle ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı.

Araştırma ile ilgili sorularım için araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Doç.Dr. Sezcan Mümüşoğlu'nu (iş) veya 0 (cep) no'lu telefonlardan veya Uzm.Dyt.Merve Özdemir'i (iş) veya (cep) no'lu telefonlardan ve H.Ü Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü adreslerinden ulaşabileceğim bana bildirildi.

Araştırmaya katılımımın tamamen gönüllü olduğu, katılmam ya da katılıp daha sonra araştırmadan çekildiğim durumda tedavi ve tetkiklerimin bundan etkilenmeyeceği belirtildi. Eğer bu araştırmaya katılırsam bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da sadece yol masraflarım için çalışma sonunda 3,5x 6 = 21 TL ödeme yapılacaktır (K)..

Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama altında kalmadan kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum (W).

Katılımcı(X)

Adı Soyadı

Doğum Tarihi

Adres/Tel

İmza

Görüşme tarih ve saati: :

Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri,

Öğrenmek istiyorum ()

Öğrenmek istemiyorum ()

Katılımcı ile görüşen diyetisyen (Y)

Adı soyadı, unvanı: Merve Özdemir, Arş. Gör.

Adres: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü 06100 Sıhhiye Ankara

Tel:

İmza:

Tarih:

EK-3: Olgu Rapor Formu

Katılımcı No:

I. GENELBİLGİLER

1. Doğum tarihi:	/...../..... veya yıl		
2. Eğitim Düzeyi:	1)Okuryazar değil	2) Okuryazar	3) İlkokul
	4) Ortaokul	5) Lise	6) Üniversite
	7) Yüksek Lisans/Doktora		
3. Eğitim süresi:	yıl		
4. Çalışma Durumu:	1) Ev Hanımı	2) Memur	3) İşçi
	4) Emekli	5) Serbest Meslek	6) Diğer.....
5. Kaç yaşında adet görmeye başladınız? 1) 11 ve altı 2) 12-15 3) 16 ve üstü			
6. Adet döngüleriniz 21-35 gün aralığında mıdır? 1) Evet. 2) Hayır			
7. Adet aralığınız, süresi ve miktarı nasıldır?/...../.....			
8. Hirsutizm tanınız var mı? 1)Evet 2) Hayır			
9. Belirtilen PKOS semptomlarından hangisi ya da hangileri sizde bulunmaktadır? ☐ Tüylene Akne-sivilce ☐ Saç dökülmesi ☐ Adet düzensizliği ☐ Polikistik overlar (ultrasonda) Hormon dengesizliği ☐ Kısırlık			
10.Vücut Ağırlığı Değişimi:	a) Şu anki ağırlık:		b)6 ay önceki ağırlık:
	c)1yıl önceki ağırlık:		d)3 yıl önceki ağırlık:

II. BESLENME DURUMUNA DAİR BİLGİLER

1. Genellikle günde kaç öğün yemek yersiniz?		Ana öğün Ara öğün																																																														
2.Genellikle ana öğün atlar mısınız?		1.Evet 2.Hayır																																																														
3.Cevabınız “evet” ise genelde hangi ana öğünü atlıyorsunuz?		1.Sabah 2.Öğle. 3.Akşam																																																														
4. Son bir ayda ev dışında kaç kez yemek yediniz?		 kez																																																														
5. Kullandığınız pişirme yöntemi ve yağ türü nedir?		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Besin grubu</th> <th>Yöntem</th> <th>Yağ türü</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1. Sebze yemekleri</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>2.Kurubaklagiller</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>3.Pilav</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4.Makarna</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>5.Kırmızı et</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>6.Tavuk</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>7.Balık</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>8.Yumurta</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>9.Börek-hamurışı</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>10.Çorbalar</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <tbody> <tr><td>1.Kendi suyunda</td><td>1.Tereyağı</td></tr> <tr><td>2.Yağda kızartma</td><td>2.Margarin</td></tr> <tr><td>3.Izgara (yağsız, teflon)</td><td>3.Ayçiçek</td></tr> <tr><td>4.Kavurma</td><td>4.Mısırözü</td></tr> <tr><td>5.Fırında pişirme</td><td>5.Soya yağı</td></tr> <tr><td>6.Mangalda pişirme</td><td>6.Zeytinyağı</td></tr> <tr><td>7.Haşlama</td><td>7.Fındık yağı</td></tr> <tr><td>8.Haşlayıp suyunu dökme</td><td>8.Kuyruk yağı/iç yağ</td></tr> <tr><td>9.Doğramadan yıkama</td><td>9.Kanola yağı</td></tr> <tr><td>10.Doğrayıp yıkama</td><td>10.Margarin</td></tr> <tr><td>11.Yağı yakarak ekleme</td><td></td></tr> <tr><td>12.Yağı doğrudan ekleme</td><td></td></tr> <tr><td>13.Buharda pişirme</td><td></td></tr> <tr><td>14.Düdüklü/basınçlı tencerede pişirme</td><td></td></tr> </tbody> </table>		Besin grubu	Yöntem	Yağ türü	1. Sebze yemekleri			2.Kurubaklagiller			3.Pilav			4.Makarna			5.Kırmızı et			6.Tavuk			7.Balık			8.Yumurta			9.Börek-hamurışı			10.Çorbalar			1.Kendi suyunda	1.Tereyağı	2.Yağda kızartma	2.Margarin	3.Izgara (yağsız, teflon)	3.Ayçiçek	4.Kavurma	4.Mısırözü	5.Fırında pişirme	5.Soya yağı	6.Mangalda pişirme	6.Zeytinyağı	7.Haşlama	7.Fındık yağı	8.Haşlayıp suyunu dökme	8.Kuyruk yağı/iç yağ	9.Doğramadan yıkama	9.Kanola yağı	10.Doğrayıp yıkama	10.Margarin	11.Yağı yakarak ekleme		12.Yağı doğrudan ekleme		13.Buharda pişirme		14.Düdüklü/basınçlı tencerede pişirme	
Besin grubu	Yöntem	Yağ türü																																																														
1. Sebze yemekleri																																																																
2.Kurubaklagiller																																																																
3.Pilav																																																																
4.Makarna																																																																
5.Kırmızı et																																																																
6.Tavuk																																																																
7.Balık																																																																
8.Yumurta																																																																
9.Börek-hamurışı																																																																
10.Çorbalar																																																																
1.Kendi suyunda	1.Tereyağı																																																															
2.Yağda kızartma	2.Margarin																																																															
3.Izgara (yağsız, teflon)	3.Ayçiçek																																																															
4.Kavurma	4.Mısırözü																																																															
5.Fırında pişirme	5.Soya yağı																																																															
6.Mangalda pişirme	6.Zeytinyağı																																																															
7.Haşlama	7.Fındık yağı																																																															
8.Haşlayıp suyunu dökme	8.Kuyruk yağı/iç yağ																																																															
9.Doğramadan yıkama	9.Kanola yağı																																																															
10.Doğrayıp yıkama	10.Margarin																																																															
11.Yağı yakarak ekleme																																																																
12.Yağı doğrudan ekleme																																																																
13.Buharda pişirme																																																																
14.Düdüklü/basınçlı tencerede pişirme																																																																

III. FİZİKSEL AKTİVİTE DURUMU

1. Düzenli spor/egzersiz yapıyor musunuz? (son bir hafta içinde en az 3 kez günde 30dk ve üzeri aktivite yaptınız mı?) 1. Hayır 2. Evet (Egzersiz/spor türü: Süresi: dk/ gün)

GÜNLÜK ENERJİ HARCAMASI (SON 24 SAAT)				
Aktivite Türü (K)	PAR değeri (katsayı)	Ortalama süre (saat/gün)	BMH/24	Enerji harcaması (kkal)
Uyku	1			
Günlük Aktiviteler				
Uzanarak yapılan işler (dinlenme, TV izleme, kitap-gazete okuma, müzik dinleme)	1,2			
Oturarak yapılan işler (TV izleme, pc başında, okulda ders dinleme, sebze ayıklama, örgü örme, dikiş dikme, ütü yapma, resim yapma, müzik aleti çalma, kağıt oynama vb.)	1,75			
Ayakta yapılan HAFİF aktiviteler (yavaş yürüme, ev temizleme, yemek pişirme, çamaşır yıkama, bulaşık yıkama vb.)	2,75			
Ayakta yapılan ORTA aktiviteler (orta hızda yürüme, bahçe işleri vb.)	3			
Ayakta yapılan AĞIR aktiviteler (yük taşıma, inşaat işleri, tarla işleri, hamallık vb.)	5			
Spor faaliyetleri				
HAFİF egzersiz/spor faaliyetleri (aerobik yapma, hızlı yürüme)	3,5			
ORTA egzersiz/spor faaliyetleri (voleybol, tenis, dans, bilardo vb.)	5,5			
AĞIR egzersiz/ spor faaliyetleri (basketbol, futbol, kürek çekme, yüzme, squah, uzun mesafe koşu, uzak doğu sporları, vücut geliştirme)	7			
TOPLAM		24 SAAT		TEH:

IV. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

	Başlangıç	6.Hafta	12.Hafta
Boy uzunluğu (cm)			
Vücut ağırlığı (kg)			
Yağsız vücut kütlesi (kg)			
Vücut yağ kütlesi (kg)			
Vücut yağ oranı (%)			
Beden kütle indeksi (BKİ) (kg/m ²)			
Viscan			
Viscan Bel Çevresi			
İç Yağlanma			
Karın içi yağ yüzdesi			
Bel çevresi (cm)			
Kalça çevresi (cm)			
Kan Basıncı			
Sistolik KB			
Diastolik KB			
Nabız			

V. BESİN TÜKETİM KAYDI

TARİH..... //2021

1. Hafta içi 2. Hafta Sonu

ÖĞÜN	Tüketilenler	İçindekiler	Ölçü	Miktar
SABAH				
KUŞLUK				
ÖĞLE				
İKİNDİ				
AKŞAM				
GECE				

SU: Su bardağı

VI. ULUSLARARASI FİZİKSEL AKTİVİTE ANKETİ (KISA FORM)

Günlük yaşayış içerisinde yaptığınız aktiviteler hakkında bilgi edinmek istiyoruz. Aşağıda son 7 gün içerisinde fiziksel olarak harcanan zaman hakkında sorular bulunmaktadır. Lütfen kendinizi çok hareketli, bir kişi olarak görmesiniz dahi her soruyu cevaplayın. Ev ve bahçe işlerinizi, iş yerinde 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 üzerinde süren nefesini hızlandıran, kuvvet gerektiren tüm yoğun faaliyetleri göz önünde bulundurun.

1. Son bir hafta içinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız?

- ☐ Haftada.....gün
- ☐ Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. (Bu şıkkı işaretlediyseniz 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 derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir.

3. Son bir hafta içinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya tenis gibi orta dereceli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız? (Yürüme hariç.)

- ☐ Haftada..... gün
- ☐ Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. (Bu şıkkı işaretlediyseniz 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
- ☐ Yürümedim (Bu şıkkı işaretlediyseniz 5. Soruya geçiniz.)
6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz? 0 Bilmiyorum / Emin değilim
- ☐ Günde..... dakika
- ☐ Günde..... saat

Son soru, son bir hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7. Son bir hafta içinde oturarak günde ne kadar zaman harcadınız?
- ☐ Bilmiyorum / Emin değilim
- ☐ Günde..... dakika
- ☐ Günde..... saat

DIYETE İLİŞKİN BİLGİLER

BMH:

Enerji gereksinimi:

Diyetin Enerjisi:

CHO (%):

Protein (%):

Yağ (%)

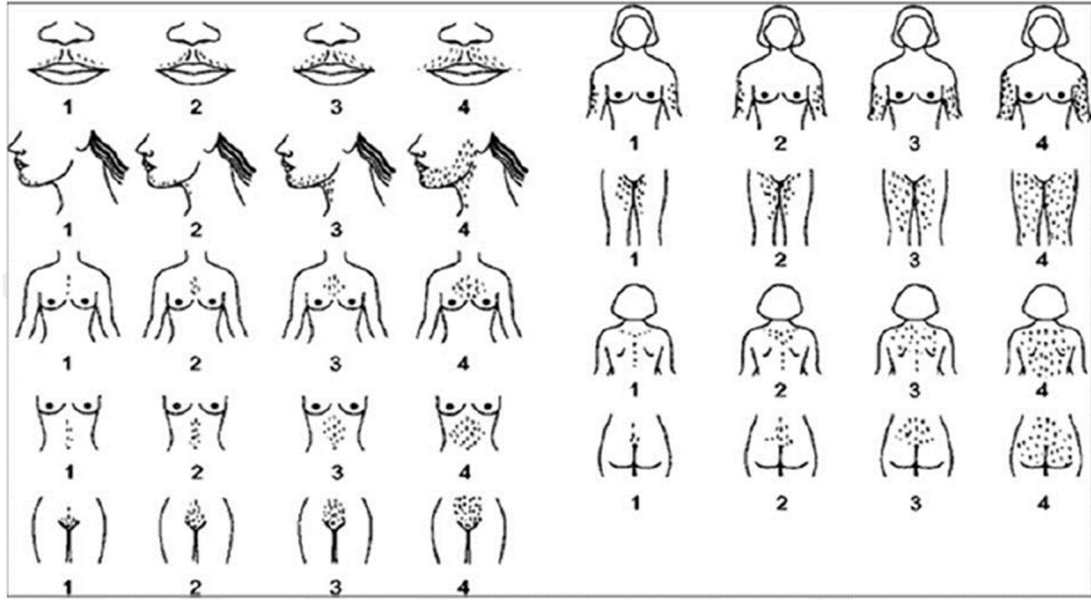
Değişimler	Miktar
Süt	
Et	
EYG	
Sebze	
Meyve	
Yağ	

Düşük AGE Diyet Grubu Önerileri

- Kızartma, Izgara, Kavurma **yerine, mutlaka** Haşlama, güveç veya buharda pişirme yöntemleri kullanılmalı.
- Fırında pişirme sıcaklığı 180°C'yi geçmemeli
- Kırmızı et, tavuk ve balık haftada bir kez tüketilmeli,
- Etler pişirilmeden önce limon ve/veya sirke ile en az 10dk marine edilmelidir.
- Yumurta tavada yağ ile pişirmekten ziyade haşlanarak tercih edilmeli
- Kaşar peynir, işlenmiş beyaz peynir yasak mümkün olduğunca az yağlı peynirler
- Haşlanmış sebzeler ve baklagiller daha çok tercih edilmelidir
- Kuruyemişler mutlaka çiğ olacak. (Çiğ badem,fındık, fıstık..)

Özellikle fast food restoranlarda yapılan hamburger ve patates kızartmaları yasak. Paketli bisküviler, kurabiyeler, kuru incir yasak, Cips, Hazır meyve suyu, Tost ve ekmekleri kızartmak özellikle yasak besinler arasındadır.

VII. MODİFİYE FERRİMAN-GALLWEY SKORLAMASI



Puan:

EK-4: Rutin Tetkiklere Ait Referans Aralıkları.

Biyokimyasal Parametre	Referans Aralıkları
Açlık glukoz	70-100 mg/dL
Açlık insülin	1,9-23 µIU/mL
Trigliserit	<150 mg/dL <1,695 mmol/L
Total kolesterol	<200 mg/dL <5,18 mmol/L
LDL-K	<130 mg/dL <3,367 mmol/L
HDL-K	>50 mg/dL >1,295 mmol/L
VLDL-K	<40 mg/dL <1,036 mmol/L
Total testosteron	7,2-79 ng/dL
SHBG	18,2-135,7 nmol/L
DHEA-SO ₄	134,2-407,4 µg/dL
AMH	0,17-7,37 ng/mL

LDL- K: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol; HDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol; VLDL-K: çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol.
 SHBG: Cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin; DHEA-SO₄: Dehidroepiandrosteron sülfat; AMH: Antimüllerian Hormon

EK-5: Tez Çalışması Orijinallik Raporu

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU BİREYLERDE DİYET
MÜDAHALESİNİN SERUM İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ VE
METABOLİK PROFİL ÜZERİNE ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 14	% 13	% 7	% 6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	openaccess.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	% 1
5	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
6	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
7	turkish.elisatest-kit.com İnternet Kaynağı	% 1
8	acikerisim.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1

EK-6: Dijital Makbuz

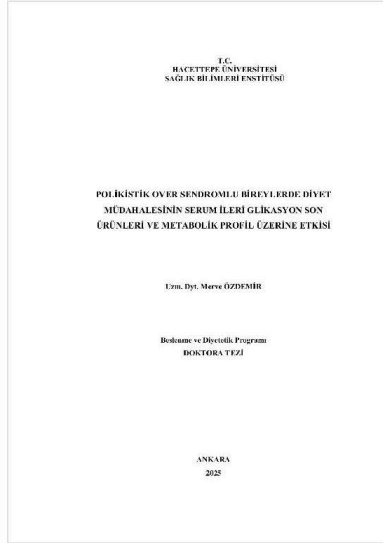


Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Merve Özdemir
 Ödev başlığı: mrvtez
 Gönderi Başlığı: POLİKİSTİK OVER SENDROMLU BİREYLERDE DİYET MÜDAHALE...
 Dosya adı: Merve_O_ödemir-Tez.docx
 Dosya boyutu: 1.11M
 Sayfa sayısı: 92
 Kelime sayısı: 23,017
 Karakter sayısı: 160,190
 Gönderim Tarihi: 05-Mar-2025 12:02ÖS (UTC+0300)
 Gönderim Numarası: 2574634305



9. ÖZGEÇMİŞ