



Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi

Journal of Cumhuriyet University Health Sciences Institute

PKOS 'ta Ketojenik Beslenmenin Etkileri

Gülşen DELİKANLI AKBAY

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Trabzon

Geliş Tarihi	Kabul Tarihi	Yayın Tarihi
15.12.2020	18.06.2021	30.08.2021

Özet: Polikistik Over Sendromu etiyolojisi bilinmeyen, premenopozal kadınlarda infertilite, hirsutizm ve anovülasyonun önemli nedenlerinden biri olan sağlık sorunudur. Bu sorun doğurganlık çağındaki kadınlarda insülin direnci, Tip II Diyabet, Gestasyonel Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, uyku apnesi ve inme gibi birçok sağlık sorununa neden olabilmektedir. Ketojenik Diyet yağ oranı yüksek, karbonhidrat oranı düşük olan ve yeterli protein ile enerji içeren bir beslenme türüdür. Ketojenik Diyet günümüzde obezite, epilepsi, kanser gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu derlemenin amacı Polikistik Over Sendromu' nda Ketojenik Diyetin etkisini incelemektir. Araştırmalarda Ketojenik Diyetin Polikistik Over Sendromu' nun tedavisinde farmakolojik olmayan değerli bir tedavi olabileceği görülmüş olup, doğru sonuç alabilmek için geniş çaplı uzun süreli insan çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Diyet, Ketojenik, Over, Polikistik.

Effects of Ketogenic Nutrition on PCOS

Abstract: Polycystic Ovary Syndrome is a health problem that is one of the important causes of infertility, hirsutism and anovulation in premenopausal women with unknown etiology. This problem can cause many health problems such as insulin resistance, Type II Diabetes, Gestational Diabetes, cardiovascular diseases, hypertension, sleep apnea and stroke in women of childbearing age. The Ketogenic Diet is a type of diet that is high in fat and low in carbohydrate, and contains sufficient protein and energy. Ketogenic Diet is currently used in the treatment of diseases such as obesity, epilepsy, and cancer. The purpose of this review is to review the Ketogenic Diet in Polycystic Ovary Syndrome. Studies have shown that the ketogenic diet can be a valuable non-pharmacological treatment in the treatment of Polycystic Ovary Syndrome, and large-scale and long-term human studies are needed to obtain accurate results.

Keywords: Diet, Ketogenic, Ovary, Polycystic.



GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PKOS) androjenlerde artış, ovülasyonda bozukluk ve ovaryumlarda kistik yapıları içeren düzensizlik durumudur (Sirmans ve Pate, 2013). Hastalık üreme çağındaki kadınların %4- 8' inde görülmekte ve yumurtlama bozukluğuna bağlı olarak PKOS' lu kadınların yarıya yakınında infertilite gelişmektedir (Diamanti-Kandarakis ve Dunaif, 2012). Medikal tedavinin yanında diyet tedavisi PKOS için en önemli tedavi yöntemlerindedir. Diyet tedavisi ile ağırlık kaybı, kan glikozunun dengelenmesi ve insülin direncinin azaltılması hedeflenmektedir (Ak, 1377). Polikistik Over Sendromu' nun tedavisinde kullanılan çeşitli diyetler bulunmaktadır. Bu diyetlerden Ketojenik Diyetin (KD) vücut ağırlığı ve beden kütle indeksi (BKİ) üzerine anlamlı etkileri görülmüştür. Bu derleme, çalışmanın amacı KD' nin PKOS üzerindeki olumlu etkisini göstermektir.

Açlık metabolizması ve keton cisimcikleri

Açlık; yeterli beslenmeme, travma, operasyon, yanma veneoplazi gibi durumlarda açığa çıkan fizyolojik durumdur. Açlık merkezi lateral hipotalamusta yer alır (Harvey, 2007). Açlıkta vücutta hızlı ağırlık kaybının yanı sıra plâzma glikoz, aminoasit, trigliserit düzeyleri ve insülin sekresyonu azalırken glukagon düzeyi artmaktadır. İnsülin / glukagon oranının düşmesi dolaşımdaki substratların azalıp katabolik periyodun başlamasını uyarmaktadır. Katabolik periyotta dokularda enerji metabolizmasının devamı için gerekli olan glikoz ise yağ asitlerinin mobilizasyonu ve keton cisimciklerinin kullanımı ile sağlanmaktadır. (Aksoy, 2000). Yemekten sonraki 2- 4 saat içinde gelişen erken açlık durumunda glikoz ve insülin azalmaktadır. Glikojen depolarında sentez durmakta ve glikojen yıkımı artmaktadır. Uzamış açlıkta karaciğerde glikojen deposu tükenir, kanda glikoz düşer, yağ asitleri ve keton cisimcikleri artar. Yemek öncesi açlık durumunda mideden salgılanan ghrelin hormonu açlık hissi oluşturarak yemek yeme arzusunu artırır (Yalçın, 2018). Ghrelin, Nöropeptit Y (NPY) ve Aguti ilişkili Peptid

(AgRP) ifadelerini ve besin alımını uyarmaktadır (Öztürk ve Arpacı, 2018). Tüketilen ilk lokma ghrelin salınımını azaltmaya başlar (Yalçın, 2018). Adipoz dokudan ifade edilen ve ghrelin ile antagonist etki gösteren leptin hormonu, AgRP ve NPY etkisini inhibe ederken hipotalamusta bulunan pro-opiomelanokortin (POMC), kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkriptin (CART) ve melanosit uyarıcı hormonun (aMSH) aktive ederek iştahı baskılar (Öztürk ve Arpacı, 2018; Akat, 2018).

Keton cisimcikleri metabolizmanın normal işleyişi sırasında üretilen ve dokular tarafından enerji metaboliti olarak kullanılan maddelerdir. Açlık, uzun süre şiddetli spor ve kontrolsüz diyabet durumlarında keton cisimciklerinin (asetoasetat, aseton ve β OH bütirat) üretimi artmaktadır (Akın, 2014). Enerji metabolizmasının önemli bir ara ürünü olan asetil-CoA keton cisimciklerinin biyosentezi için öncül moleküldür (Akın, 2014). Yağ asitleri karaciğer mitokondirisinde β oksidasyon ile sırasıyla asetil-CoA' ya ve keton cisimciklerine çevrilmektedir (Aksoy, 2000; Baranano ve Hartman, 2008). Açlık durumunda glukoneogenezde kullanılmak üzere sitrik asit döngüsünden çekilen oksaloasetat tüketildiğinde karaciğer mitokondirisinde asetil-CoA' nın büyük bölümü keton cisimcikleri oluşumunda kullanılır (Harvey, 2017). Lösin, izolösin, lizin, fenilalanin, tirozin ve triptofan aminoasitlerinden de keton cisimleri sentezlenmektedir (Akın, 2014). Karaciğerde sentezlenen keton cisimcikleri beyin, kaslar ve böbreklere gönderilerek enerji kaynağı olarak kullanılır. Keton cisimcikleri lipitlere göre suda daha fazla çözünmekte ve taşınmaları için lipoprotein/albumine gereksinim duymamaktadır (Aksoy, 2000; Akın, 2014).

Ketojenik diyet

Ketojenik Diyet (KD) ilk olarak 1921'de Russel Wilder tarafından pediatrik epilepsi tedavisinde kullanılan, yüksek yağ, düşük karbonhidrat, yeterli protein ve enerji içeren bir beslenme türüdür (Wilder, 1921; Masood ve ark., 2020). Diyetin makronutrient örüntüsü yağ, protein ve karbonhidrat için sırasıyla yaklaşık; %70, %25

ve % 5' tir (Fan ve ark., 2018). Bu beslenme türünde vücut enerji elde etmek için glikoz yerine yağları kullanmaktadır. Dokuların enerji ihtiyacını karşılayabilmek için yağ dokudan yağ asitleri ayrılarak karaciğerde keton cisimciklerinin yapımı ve salgılanması gerçekleştirilir (Tunca, 1996; Akın, 2014).

Ketojenik diyetin biyokimyası

Temelde, vücut dokularında enerji üretimi için başlıca enerji kaynağı karbonhidratlardır. Karbonhidrat alımı 50 g/ gün' den az olduğunda, insülin sekresyonu düşer ve katabolik süreç başlar. Glikojen depoları tükenir; glikoneogenez ve ketogenez başlar (Jagadish ve ark., 2019; Mohorko ve ark., 2019). Protein yıkımını engellemek adına vücut enerji için depoladığı yağları kullanmaya başlar (Neal ve Cross, 2010; Kossoff ve ark., 2011). Yağların yıkımı ile oluşan yağ asitleri asetil-CoA ve sonrasında keton cisimciklerine dönüşür (Baranano ve Hartman, 2008). Kan beyin bariyerini geçebilen keton cisimciklerinin kandaki düzeyleri arttığında enerji için kalp, kas ve beyin dokularında kullanılabilir (Bough ve Rho, 2007). Ketogenez sırasında insülin sekresyonundaki düşme yağ ve glikoz depolanması için uyarıyı keskin bir şekilde azaltırken; diğer hormonal değişiklikler ise yağların yağ asitlerine parçalanmasına neden olmaktadır. Vücut karbonhidrattan mahrum kaldığı sürece metabolizma ketotik durumda kalmaktadır. Keton cisimcikleri kan pH' ında herhangi bir değişiklik olmadan küçük konsantrasyonlarda üretildiği için beslenme ketozisi güvenlidir (Masood ve ark., 2020). Ciddi açlık ve diyabette ketonemi ve ketonüri görülür. Glikozüri ve ketonüri hücrelerde su kaybına, ketonemi ise asidoza neden olmaktadır (Akın, 2014). Ketoasidoz tanı kriterleri ketonemi (plazma keton değeri > 3 mmol/L) ve belirgin ketonüridir (idrarda 2+ keton) (Savage ve ark., 2011). Keton cisimcikleri enerji üretimi için kalp, kas doku ve böbreklerde kolaylıkla kullanılmasının yanında kan beyin bariyerini geçerek beyine alternatif bir enerji kaynağı olarak da kullanılmaktadır. Tiyoforaz enzimi eksikliğinden dolayı karaciğerde (Akın, 2014; Masood ve ark., 2020)

ve mitokondri eksikliğinden dolayı kırmızı kan hücrelerinde keton cisimcikleri kullanılamamaktadır (Masood ve ark., 2020). Keton cisimciklerinin üretimi dinlenme bazal metabolizma hızı (BMR) ve vücut yağ yüzdesi gibi faktörlere bağlıdır. Süper yakıt olarak adlandırılan keton cisimcikleri glikoza kıyasla daha fazla adenozin trifosfat (ATP) üretmekte; böylece vücudun enerji açığı sırasında bile verimli yakıt üretimini sürdürmesi sağlanmaktadır. Keton cisimciklerinin serbest radikal hasarını azaltma ve antioksidan kapasitesini artırma özellikleri de bulunmaktadır (Masood ve ark., 2020).

Ketojenik diyet türleri

Uygulayacak kişiye göre değişmekle birlikte yağların diğer besin öğelerine oranı ile farklı KD türleri oluşmaktadır. Ketojenik Diyet oranları genellikle yağ/ protein/ CHO olmak üzere 2/1/1' den 6/1/1' e kadar değişmektedir (El-Mallakh ve Paskiti., 2001). Son yıllarda özellikle epilepsili çocukların tedavisinde Modifiye Atkins Diyeti (MAD), Düşük Glisemik İndeks Tedavisi (LGITT) ve Orta Zincirli Yağ Asiti (MCT) Diyeti olumlu sonuçlar sağlamaktadır (Gümüş ve Yardımcı, 2018). Modifiye Atkins Diyeti klasik KD ile aynı şekilde düşük CHO ve yüksek yağ içermesine (Kossoff ve ark., 2018) rağmen MAD' de protein, sıvı ve enerji kısıtlaması yoktur (Kumru ve Dai, 2019). LGIT, klasik KD' ye oranla daha fazla CHO (düşük glisemik indeksli CHO' lar, enerjinin yaklaşık %10'u) ve protein (enerjinin %25'i) alımına yani daha fazla besin tüketimine imkân sağlamaktadır (Ilgaz ve ark., 2019). Orta Zincirli Yağ Asiti (MCT) Diyeti klasik KD' ye göre daha az yağ, daha fazla protein ve CHO içermektedir; bu da MCT Diyetini daha uygulanabilir hâle getirmektedir (Gümüş ve Yardımcı, 2018). Ketojenik diyetin kontraendikasyonları nedeniyle gebe ve emzikli kadınların, diyabet hastalarının, çocuk ve adölesanların, böbrek hastalarının, kırık riski olan yaşlıların, ketoasidoz hikayesi veya riski olanların ve dehidrate kişilerin uygulaması sakıncalı olabilir (Kalra ve ark., 2018). Bu nedenle mutlaka bir sağlık profesyoneli gözetiminde uygulanmalıdır.

Ketojenik diyetin kontraendikasyonları

Ketojenik Diyetin sağlığa kısa vadeli etkileri iyi belirlenmesine rağmen uzun vadeli etkileri literatür eksikliği nedeni ile iyi bilinmemektedir (Broom ve ark., 2019; Ma ve Suzuki, 2019; Oh ve ark., 2020). Kanda optimum keton seviyesinde, normal yaşamda, vücudun yağ depolaması azalmaktadır. Ketojenik beslenme modelinde leptin, grelin, kortizol hormonları artmakta; trigliseridler insülin ve inflamasyon azalmaktadır (Thio LL, 2012). Ketojenik diyetin en yaygın ve kısa vadeli minör yan etkileri bulantı, kusma, baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi, uykusuzluk, egzersiz toleransında zorluk ve bazen keto gribi olarak adlandırılan konstipasyon gibi bir dizi semptomu içermektedir (Duchowny, 2005; Masood ve ark., 2020). Gastrointestinal semptomlar genelde aşırı ketozise bağlı görülmektedir. Konstipasyon, sıvı ve posa alımının arttırılması veya laksatif kullanılması ile çözümlenebilmektedir (Furth ve ark., 2000). Bir çalışmada KD'nin kesin kontraendikasyonları pirüvat karboksilaz yetersizliği ve porfirya olarak bildirilmiştir (Freeman ve Vining, 1999). Erken başlangıçlı diğer komplikasyonlar hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, çeşitli enfeksiyon hastalıkları, semptomatik hipoglisemi, hipoproteinemi, hipomagnezemi ve hiponatremidir (Duchowny, 2005). Yeterli sıvı ve elektrolit alımının sağlanması ile minör semptomların birkaç günden birkaç haftaya kadar düzelmesi beklenmektedir (Masood ve ark., 2020). Geç başlangıçlı komplikasyonlar arasında osteopeni, böbrek taşları, kardiyomiyopati, sekonder hipokarnitinemi ve demir eksikliği anemisi bulunmaktadır (Duchowny, 2005). Beslenme düzeni içindeki yağ oranı artışının plazma lipitlerini olumsuz etkilediğini gösteren bir çalışmada (Kwiterovich ve ark., 2003a) LDL, VLDL, non-HDL kolesterol, trigliserit ve total apoB' nin arttığı, HDL kolesterolün anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada KD ile dislipidemi gelişiminin bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (Kwiterovich ve ark., 2003b). Diyabet hastası olan ve insülin/oral hipoglisemik ajan alan kişilerin ilaçları KD'ye başlamadan önce

uygun şekilde ayarlanmadıysa ciddi hipoglisemi oluşma riski bulunmaktadır (Masood ve ark., 2020). KD uygulayan bireylerde kemik yoğunluğundaki azalma ilerleyen zamanlarda osteoporoz gelişimine ve karbonhidrat alımındaki azalmaya bağlı olarak lif alımında azalmaya neden olmaktadır (Ding ve ark., 2019). Lif alımında azalmanın sindirim sistemi bozukluklarına (Ünalp ve ark., 2018) neden olması muhtemeldir.

Ketojenik diyet uygulanan hastalıklar

Pediyatrik epilepsi tedavisi için kullanılmaya başlanan KD günümüzde de geçerliliğini sürdürmektedir. Ketojenik Diyet, açlığın biyokimyasal etkisini artırmakta, oksidasyon ve ketogenezi stimüle ederek dirençli epilepsi, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, travmatik beyin hasarına karşı faydalı etki sağlamaktadır (Ding ve ark., 2019). Keto durumunu sinir sisteminin savunması ile gelişimini ve mitokondriyal gelişimi sağlamanın yanı sıra antioksidan görevi görmektedir (Qian ve ark., 2018). Beyinde enerji için glikoz yerine keton cisimciklerinin kullanılmasının epileptik nöbetleri azaltan mekanizma olduğu düşünülse de KD'nin nöbetleri azaltıcı etkisi tam olarak açıklanamamıştır (Murphy ve ark., 2005). Düşük karbonhidratlı beslenmek metabolik değişiklik sağlamaktadır; bu değişiklik vücutta yağ asidi oksidasyonunu başlatmakta ve böylece KD bireylerin yaşam süresini uzatmaktadır (Roberts ve ark., 2017). Yakın zamanlı çalışmalarda astım, PKOS, obezite, nörolojik sorunlar ile kronik solunum ve kalp hastalıkları gibi medikal bozukluklar için KD'nin terapötik etkinliği gösterilmiştir (Innosa ve ark., 2019; Alharbi ve Al-Sowayan, 2020).

Polikistik Over Sendromu

Androjen Fazlalığı ve PKOS Topluluğu (Androgen Excess and PCOS Society- AEPCOS) PKOS' u en yaygın androjen fazlalığı bozukluğu olarak tanımlamaktadır. Tipik olarak aşırı androjen ve polikistik yumurtalıklarla kombinasyon halinde düzensiz veya hiç olmayan menstruasyon dönemlerinin varlığı PKOS' u işaret etmektedir (<http://www.ae-society.org/>).

PKOS doğurgan kadınlarda en yaygın görülen endokrin bozukluktur. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 diyabet prevelansındaki artış PKOS ile ilişkilidir. Hastalığın gelişiminde kalıtsal ve çevresel birçok etken bulunmasına rağmen ana patojenik faktörün insülin direnci olduğu düşünülmektedir (Paoli ve ark., 2020). PKOS' taki hiperandrojenizm veya androjen duyarlılığında artış genellikle hirsutizm, akne veya alopesiye yol açmaktadır. PKOS' a ayrıca santral obezite eşlik etmektedir (Yıldız ve ark., 2012). Tamı kriterlerine dâhil edilmeyen yaygın PKOS belirtileri insülin direnci, FSH/LH oranında değişiklik ve önemli bir klinik özellik olan obezitedir. Obezite, PKOS' un metabolik özelliklerini açıklamada önemli bir rol oynamaktadır. Hastalarda düşük yoğunluklu lipoprotein, trigliserit ve kolesterol seviyelerindeki artış ile yüksek yoğunluklu lipoprotein seviyelerindeki azalmayla ilişkili aterosklerotik lipit profili, obezitenin rolünü açıklamaktadır (Palomba ve ark., 2014).

PKOS' ta beslenme tedavisi

Obezite PKOS için beklenen; fakat kesin olmayan bir bulgu olmakla birlikte PKOS' lu kadınların %40-60' ı hafif şişman veya şişmandır (Farschi ve ark., 2007; Moran ve ark., 2008). Bu kadınlarda medikal tedaviye destek olarak genel beslenme alışkanlıkları ile yaşam şeklinin değiştirilmesi ve vücut yağ ağırlığının azalması sonucunda hastalığın komplikasyonları uzun süreli olarak önlenmektedir. Sendroma bağlı gelişen obezite, menstrual siklus bozukluğu, hiperkolesterolemi, hirsutizm, cilt ve iştah sorunları, artmış kan glikoz düzeyi ve hormon dengesizliği gibi tipik semptomların beslenme tedavisi ile düzeldiği belirlenmiştir (Şahin, 2010). Hastalığın tedavisi mutlaka bireyin bulgularına göre düzenlenmeli; ilaç ve diyet tedavisi başlıca tedavi yöntemi olmalıdır (Pabuççu, 2001). Tedavide uygulanacak ilk adım beslenme, düzenli egzersiz ve davranış tedavilerinin birlikte olduğu yaşam şekli değişikliğidir (Şahin, 2010). Hormon dengesizliği PKOS' ta hem endikasyon hem de komplikasyondur. Hormon dengesizliği

şişmanlığa bağlı gelişmektedir (Marsh ve Brand, 2005). Yüksek yağ miktarının infertilite, düşük ve zorlu doğurganlık dönemlerini tetiklemesi nedeni ile hastalığın tedavisinde temel amaç vücutta ağırlık kaybının ve uzun dönemde ağırlık kontrolünün sağlanmasıdır (Şahin, 2010). Bu amaçla yapılan çalışmalarda (Azziz, 2007; Badawy ve Elnashar, 2011) anovülasyonun gerçekleştiği PKOS' lu kadınlarda vücut ağırlığının % 2-5 arasında azalmasının ovülasyonun başlamasında ve insülin duyarlılığının artmasında yeterli olduğu belirtilmiştir. Orta düzeydeki vücut ağırlık kaybının (% 5-10) ovülasyon ve menstrual işlevlerde düzelme, hiperandrojenizm, kalp damar hastalığı ve tip 2 diyabet gelişme riskinde azalma (Diabetes Prevention Program Research Group, 2002; Azziz, 2007; Motta, 2012) hirsutizmde düzelme/ sabit kalma ile gestasyonel diyabet ve düşük riskinde azalma sağladığı gözlenmiştir (Diabetes Prevention Program Research Group, 2002).

PKOS' ta ketojenik diyetlerin rolü

Ketojenik Diyetin PKOS' lu kadınlarda vücut ağırlığı ve yağ yüzdesinde, insülin direncinde, kan lipitlerinde ve hormonlarda belirgin iyileşme sağladığı, infertilite gelişen kadınların bir kısmının gebe kalabildiği gözlenmiştir. Çalışmalar (Gambineri ve ark., 2006; Thomson ve ark., 2008; Al, 2009; Sim ve ark., 2014; Palomba ve ark., 2014; Alwahas ve ark., 2018; Paoli ve ark., 2020) KD' nin ağırlık kaybı sağladığını ve bu kaybın PKOS' lu kadınlarda metabolik belirteçleri iyileştirdiğini göstermektedir. Başka bir çalışmada (Mavropoulos ve ark., 2005) KD' nin ağırlık kaybı ve LH/FSH oranında iyileşme sağladığı; fakat kan lipit değerlerinde anlamlı değişiklik oluşturmadığı belirlenmiştir. Palomba ve ark. (2006), KD' nin PKOS' lu bireylerde hirsutizm ve OGTT değerlerini azaltmaya katkısı olduğunu belirlemiştir. Başka bir çalışmada KD' nin PKOS' lu kadınlarda bel çevresi, subkutan adipoz doku ve HOMA-IR' de azalma sağladığını göstermiştir (Gambineri ve ark., 2006). KD' nin PKOS' lu bireylerde etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada belirgin ağırlık kaybı ile BKİ,

visseral ve subkutan adipoz doku ile HOMA-IR' de azalma gözlenmiştir (Van Dam ve ark., 2004).

PKOS' ta düşük enerjili diyetlerin rolü

Düşük enerjili diyetin PKOS' lu kadınlarda ağırlık kaybı sağladığını gösteren bir çalışmada beslenme türünün hormon ve üreme anomalilerine olumlu etkisi belirlenmiştir (Gower, 2009). Düşük enerjili diyetin değerlendirildiği başka bir çalışmada insülin direncindeki gelişmenin kardiyovasküler, endokrin ve metabolik parametreler ile üreme sağlığında olumlu etkiler oluşturduğu gözlenmiştir (Moran ve ark., 2008) ağırlık. Başka

bir çalışmada düşük enerjili kontrollü diyetin antropometrik indekslerde iyileşme sağladığı ve ovülasyon döngüsünün geri geldiği belirlenmiştir (Crosignani ve ark., 2003). Bununla birlikte Paoli ve ark. (2004), düşük enerjili beslenmenin vücut ağırlığında azalma (%6,8) ve menstrual döngüde düzelme sağlamasına rağmen diyet insülin, glikoz ve OGTT'si ile hirsutizmde değişiklik oluşturmadığını belirlemiştir.

PKOS' lu bireylerde KD ve düşük enerjili diyetin etkilerini gösteren bazı çalışmalar Tablo 1 ve Tablo 2' de yer almaktadır.

Tablo 1. PKOS' ta Ketojenik Diyetlerin Etkileri

Çalışma	n	Süre	Yöntem	Sonuç	Yorum
Paoli, 2020	14	12 Hafta	KD	İnsülin direnci, vücut ağırlığı ve vücut yağında belirgin azalma, hormon ve kan lipitlerinde düzelme	KD, metabolik belirteçleri geliştirir.
Alwahab, 2018	4	6 ay	KD 20 g CHO+ 50 g yağ+1.5 g/kg protein	Vücut ağırlığında azalma ve düzenli menstrual periyod, gebe kalma oranında artış.	KD, PKOS' lu kadınlarda ağırlık kaybını ve ovülasyonu kolaylaştırarak umut verici fayda sağlar.
Gower, 2009	13	8 hafta	%41 CHO+%19 protein+%40 yağ	Açlık insülin, glikoz, HOMA-IR, total testosteronda azalma, insülin duyarlılığı ve β hücre yanıtında artış	KD ağırlık, hormon ve risk faktörlerinde belirgin gelişme sağlar.
Palomba, 2014	96	6 hafta	%45 CHO+%35 protein+%20 yağ, ~790 kcal/gün	Vücut ağırlığında azalma, BKİ ve bel çevresinde belirgin azalma.	KD, PKOS' lu kadınlarda üreme hormonları ve ovülasyon oranında gelişme sağlar.
Mavropoulos, 2005	5	6 ay	≤ 20 g/gün CHO	Vücut ağırlığında azalma (5 kg-%12), BKİ, serbest testosteron, LH/FSH oranı, açlık serum insülininde azalma; kan lipitlerinde değişiklik anlamlı değil	KD, PKOS semptomlarında düzelme sağlar.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Premenopozal kadınlar arasında yaygın görülen PKOS, insülin direncinden inmeye kadar birçok sağlık sorununa yol açmaktadır. Etiyolojisi bilinmeyen hastalık için medikal tedavinin yanında diyet tedavisi uygulanmaktadır. Diyet tedavisi PKOS' lulara ağırlık kaybı, menstrual döngünün devamı, yağ dokuda azalma ve glikoz metabolizmasında iyileşme sağlamaktadır. PKOS tedavisinde kullanılan diyetler KD ve düşük enerjili diyetlerdir. Ketojenik Diyet yeterli enerji

ve protein alınmasını sağlarken içerdiği yağ miktarının yüksek olması bireylerin lipid profilini olumsuz etkileyebilir. PKOS gibi vücut yağ oranında artış görülebilen bir sağlık sorunu için KD çok iyi bir tercih olmayabilir. Sağlıklı beslenme düzeni içinde alınması gereken makro besin öğelerinin oranı önemlidir. Ketojenik Diyetler önerilen oranların dışına çıktığı için mutlaka sağlık profesyonelleri gözetiminde ve medikal tedaviye destek olarak uygulanmalıdır. Düşük enerjili diyetler bireyin

gereksinmesinden daha az enerji içerebileceğinden yetersiz beslenme sorunlarına yol açabilir. PKOS tedavisi için düşük enerjili diyetler ve klasik KD yerine makro besin öğeleri

oranları iyileştirilmiş, yeterli enerji içeren, bireyselleştirilmiş programlar beslenme uzmanları gözetiminde uygulanmalıdır.

Tablo 2. PKOS' ta Düşük Enerjili Diyetlerin Etkileri

Çalışma	n	Süre	Yöntem	Sonuç	Yorum
Tang, 2006	66	6 ay	~500 kcal/gün, yüksek karbonhidrat/düşük yağ	Vücut ağırlığında azalma (1,5 kg-%1,4), bel çevresi ve bel/kalça oranında değişiklik yok	Diastolik kan basıncında azalma sağlar; insülin, glikoz, kolesterol, TG ve sistolik kan basıncında değişiklik olmaz.
Gambineri, 2006	19	12 ay	%50 CHO+ %20 protein+%30 yağ, ~1200-1405 kcal/gün	Vücut ağırlığında azalma (5 kg-%5,1), bel çevresi, visseral adipoz doku ve subkutan adipoz dokuda azalma	Hirsutizm, insülin ve OGTT'de azalma, HDL-C'de artma sağlar. LDL-C, TG ve glikozda değişiklik olmaz.
Thomson, 2008	94	20 hafta	%40 CHO+ %30 protein+ %30 yağ, 1195-1535 kcal/gün	Vücut ağırlığında azalma, yağ doku, TG, total-C ve açlık glikozunda azalma.	Diyet ve egzersiz PKOS' lu kadınlarda ovülasyonu ve vücut kompozisyonunu iyileştirir.
Sim, 2014	49	12 hafta	Düşük enerjili beslenme (~600 kcal/gün, %34 CHO)	Vücut ağırlığında azalma, gebe kalma oranında artış	Diyet, egzersiz ve davranış değişikliği PKOS' lu kadınlarda belirgin değişiklik sağlar.

KAYNAKLAR

Ak G (2017) Polikistik over sendromu olan kadınlarda farklı diyet uygulamalarının vücut bileşimi ve bazı biyokimyasal bulgular üzerine etkisi. PhD, Başkent Üniversitesi, Ankara, Türkiye.

Akın O (2014) Keton Cisimleri. <https://www.slideserve.com/sef/keton-cisimleri>. Accessed 11 October 2020.

Aksoy M (2000) Keton Cisimcikleri. Beslenme Biyokimyası, 1st. Hatipoğlu Yay. Ankara, pp 158–9.

Alharbi A, Al-Sowayan NS (2020) The effect of ketogenic-diet on health. Food and Nutrition Sciences 11(04): 301–313.

Alwahab UA, Pantalone KM, Burguera B (2018) A ketogenic diet may restore fertility in women with polycystic ovary syndrome: a case series. AACE Clinical Case Reports 4(5):427–431.

Azziz R (2007) The polycystic ovary syndrome: current concepts on pathogenesis and clinical care. Springer Science & Business Media, Almanya.

Badawy A, Elnashar A (2011) Treatment options for polycystic ovary syndrome. International Journal of Women's Health 3(1):25–35.

Baranano KW, Hartman AL (2008) The ketogenic diet: uses in epilepsy and other neurologic illnesses. Curr Treat Options Neurol 10(6):410–419.

Bough KJ, Rho JM (2007) Anticolvulsant mechanisms of the ketogenic diet. Epilepsia 48(1): 43–58.

Broom GM, Shaw IC, Rucklidge JJ (2019) The ketogenic diet as a potential treatment and prevention strategy for Alzheimer's disease. Nutrition (60): 118–121.

Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A (2003) Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. Hum Reprod 18(9): 1928–32.

Diabetes Prevention Program Research Group (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. N Engl J Med 346(6):393–403.

Diamanti-Kandarakis E ve Dunaif A (2012) Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. Endocrine Reviews 33(6):981–1030.

- Ding J, Xu X, Wu X, Huang Z, Kong G, Liu J (2019)** Bone loss and biomechanical reduction of appendicular and axial bones under ketogenic diet in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine* 17:2503–2510.
- Duchowny MS (2005)** Food for thought: the ketogenic diet and adverse Effects in Children. *Epilepsy Currents* 5(4):152–154.
- El-Mallakh RS ve Paskitti ME (2001)** The ketogenic diet may have mood-stabilizing properties. *Medical Hypothesis* 57(6):724-6.
- Fan Y, Meng HM, Hu GR, Li FL (2018)** Biosynthesis of nervonic acid and perspectives for its production by microalgae and other microorganisms. *Applied Microbiology and Biotechnology* 102(7):3027–3035.
- Farschi H, Rane A, Love A, Kennedy RL (2007)** Diet and nutrition in polycystic ovary syndrome (PCOS): Pointers for nutritional management. *J Obstet Gynaecol* 27(8):762–773.
- Freeman JM, Vining EPG (1999)** Seizures decrease rapidly after fasting: preliminary studies of the ketogenic diet. *Arch Pediatr Adol Med* (153):946–949
- Furth SL, Casey JC, Pyzic PL, Neu AM, Docimo SG, Vining EP, Freeman JM, Fivuch BA (2000)** Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Ped Nephrol* 15(1-2):125–128.
- Gambineri A, Patton L, Vaccina A, Cacciari M, Cavazza C, Pagotta U (2006)** Treatment with flutamide, metformin and their combination added to a hypocaloric diet in over-weight obese women with PCOS: a randomised, 12- month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* (91): 3970–80.
- Gower AB, Chandler-Laney PC, Ovalle F, Goree LL, Azziz R, Desmond RA Granger WM, Goss AM, Bates BW (2009)** Favourable metabolic effects of a eucaloric lower carbohydrate diet in women with PCOS. *Clin Endoc* 79(4): 550-7.
- Gümüş Bayındır A ve Yardımcı H (2018)** Bazı kronik hastalıklarda orta zincirli yağ asitlerinin kullanımı. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 3(3): 25-29.
- Harvey RA, Champe PC, Denise RF (2007)** Beslenme açlık döngüsü. In: Harvey RA, Champe PC (ed) *Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya*. 3rd edn. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, pp 319-335.
- Ilgaz F, Günbey C, Ardıçlı D, Yalnızoğlu D, Topçu M (2019)** Dirençli epilepside düşük glisemik indeksli diyet tedavisi: olgu sunumu. *Journal of Nutrition and Dietetics* 47(2):108-113.
- Innosa D, Ianni A, Palazzo F, Martino F, Bennato F, Grotta L, Martino G (2019)** High temperature and heating effect on the oxidative stability of dietary cholesterol in different real food systems arising from eggs. *European Food Research and Technology* 245:1533–1538.
- Jagdish S, Payne ET, Wong-Kisiel L, Nickels KC, Eckert S (2019)** The ketogenic and modified atkins diet therapy for children with refractory epilepsy of genetic etiology. *Pediatr Neurol* (94):32–7.
- Kalra S, Singla R, Rosha R, Dhawan M, Khandelwal D, Kalra B (2018)** The ketogenic diet. *US Endocrinology* 14(2):62-4.
- Kossoff EH, Freeman JM, Turner Z (2011)** *Ketogenic diets: treatment for epilepsy and other disorders*. new york.
- Kwiterovich PO, Vining EPG, Freeman JR (2003b)** *Lipid Research Atherosclerosis Research*. John Hopkins Medicine. <https://www.hopkinsmedicine.org/johns-hopkins-childrens-center/what-we-treat/specialties/lipid-research-atherosclerosis/research.html>. Accessed 10 October 2020.
- Kwiterovich PO, Vining EPG, Pyzic P, Skolasy R, Freeman JR (2003a)** Effect of a high fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA* 290(7):912–20.
- Ma S, Suzuki K (2019)** Keto-Adaptation and endurance exercise capacity, fatigue recovery, and exercise-induced muscle and organ damage Prevention: A Narrative Review. *Sport* 13(7): 2.
- Marsh K, Brand M (2005)** The optimal diet for women with polycystic ovary syndrome. *Br J Nutr* 94(2):154–65.
- Masood W, Annamaraju P, Uppaluri KR (2020)** *Ketogenic Diet*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Mavropoulos JC, Yancy WS, Hepburn J, Westman EC (2005)** The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: A pilot study. *Nutrition and Metabolism* 2:35.
- Mohorko N, Černelič-Bizjak M, Poklar-Vatovec T, Grom G, Kenig S, Petelin A, Jenko-Pražnikar Z (2019)** Weight loss, improved physical performance, cognitive function, eating behavior, and metabolic profile in a 12-week ketogenic diet in obese adults. *Nutr Res* 62:64–77.
- Moran LJ, Brinkworth GD, Norman RJ (2008)** Dietary therapy in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 26(1):85–92.

Motta AB (2012) The role of obesity in the development of polycystic ovary syndrome. *Curr Pharm Des* 18(17):2482-91.

Murphy P, Likhodii SS, Hatamian M, Burnham WM (2005) Effect of the ketogenic diet on the activity level of wistar rats. *Pediatric Research* 57(3):353-357.

Neal EG, Cross JH (2010) Efficacy of dietary treatments for epilepsy, *J Human Nutr Diet* 23(2):113-9.

Oh R, Gilani B, Uppaluri KR (2020) Low Carbohydrate Diet. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

Öztürk AS ve Arpacı A (2018) Obezite ve ghrelin leptin ilişkisi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi* 9(35):136-51.

Pabuççu R (2001) Polikistik Ovaryan Sendrom Hiperandrojenizm ve Hirsutizm. Atlas yayıncılık, İstanbul.

Palomba S, Falbo A, Chiossi G, Muscogiuri G, Fornaciari E, Orio F (2014) Lipid profile in nonobese pregnant women with polycystic ovary syndrome: A prospective controlled clinical study. *Steroids* 88:36-43.

Palomba S, Giallauria F, Falbo A, Russo T, Oppedisano R, Tolino A (2006) 'Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study. *Human Reproduction* (21):80-9.

Paoli A, Mancin L, Giacona MC, Bianco A, Caprio M (2020) Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome, *Journal of Translational Medicine* 18(1):1-11.

Qian J, Li K, Wang P, Wang C, Liu J, Tian X, Lu B, Guan W (2018) Unraveling adsorption behavior and mechanism of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on aging aquatic sediments contaminated with engineered nano-TiO₂. *Environmental Science and Pollution Research* 25:17878-17889.

Roberts MN, Wallace MA, Tomilov AA, Thou Z, Marcotte GR, Tran D (2017) A Ketogenic Diet Extends Longevity and Healthspan in Adult Mice. *Cell Metabolism* 26(3): 539-546.

Sim IK, Dezarnaulds GM, Denyer GS, Skilton MR, Catterson ID (2014) Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. *Clin Obes* 4(2):61-8.

Sirmans SM ve Pate KA (2013) Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Epidemiology* 6(1):1-13.

Şahin H (2010) Polikistik Over Sendromunda Beslenme Yaklaşımı. In:7. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi Bildiri Kitabı. İstanbul, pp. 244-6
Şahin L, Aygün B (2013) Adölesanda polikistik over sendromu. *Fırat Medical journal* 18(2):66-74.

Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH (2006) Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with PCOS. A randomised, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Human Reproduction* 21: 80-9.

Thio LL (2012) Hypothalamic Hormones and Metabolism. *Epilepsy Res* 100(3):245-251.

Thomson RL, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Brinkworth GD (2008) The effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile, and reproductive function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93(9):3370-80.

Tunca M (1996) Uzun süren açlıklarda karşılaşılan sorunlar ve tedavileri. *STED* 5.

Ünalp A, Gürbüz G, Edizer S, Toklu Baysal B, Akışın Z, Köse M, Çalık T, Yılmaz Ü (2018) Experience of the ketogenic diet therapy of the ketogenic diet team in a third-line children's hospital. *The journal of Dr. Behcet Uz Children s Hospital* 8(354):175-83.

Van Dam EWC, Roelfsema F, Veldhuis JD, Hogendoorn S, Westernberg J, Helmerhorst FM, Frölich M, Krans HMJ, Meinders AE, Pijl H (2004) Retention of estradiol negative feedback relationship to LH predicts ovulation in response to caloric restriction and weight loss in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and Metabolism* 286(4):49-4.

Wilder RM (1921) The Effects of Ketonemia on the course of Epilepsy. *Mayo Clin Proc* (2):207-8.

Yalçın E (2018) Açlık- tokluk ve etkili hormonlar. <https://akupunkturvetamamlayicitiip.org/2018/05/aclik-tokluk-hormonlari.pdf>. Accessed 20 May 2021.

Yıldız BO, Bozdağ G, Yapıcı Z, Esinler İ, Yaralı H (2012) Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human Reproduction* 27(10):3067-3073.