

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇÖLYAK HASTALARINDA DİYET UYUMU İLE
PREMENSTURAL SENDROM İLİŞKİSİ

Dr. Laden JAFERİ

Adolesan Sağlığı Programı
DOKTORA TEZİ

ANKARA

2024

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇÖLYAK HASTALARINDA DİYET UYUMU İLE
PREMENSTURAL SENDROM İLİŞKİSİ

Dr. Laden JAFERİ

Adolesan Sağlığı Programı
DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sinem AKGÜL

ANKARA
2024

ÇÖLYAK HASTALARINDA DİYET UYUMU İLE PREMENSTURAL SENDROM İLİŞKİSİ

Laden Jaferi

Danışman: Prof. Dr. Sinem Akgül

Bu tez çalışması. 28.8.2024 tarihinde jürimiz tarafından “Adolesan Sağlığı Programı”
nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Ödül Eğritaş Gürkan
Gazi Üniversitesi, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Da

Üye: Doç. Dr. Melis Pehlivan Türk Kızıllan
Hacettepe Üniversitesi, Ergen Sağlığı Bilim Dalı

Üye: Doç. Dr. Hayriye Hızarcıoğlu Gülşen
Hacettepe Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Üye: Doç. Dr. Yusuf Aytaç Tohma
Atılım Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum

Üye: Doç. Dr. Ersin Gümüş
Hacettepe Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

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

Prof. Dr. Müge YEMİŞCİ 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 tezim 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... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

28/08/2024

Laden Jaferi

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 danışmanının 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 danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik 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 danışmanının 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, Prof. dr, Sinem AKGÜL danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Laden JAFERİ

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde bana destek olan herkese en içten teşekkürlerimi sunarım. Öncelikle, sadece arkadaşım değil ailemden biri olan ve beni de aile bireylerinden bir gibi hissettiren Doç. Dr. Melis Pehlivanürk'e, ergen sağlığı konusunda, hem işimde hem de hayatımda rehberim olduğu için çok şanslı olduğumu belirtmek isterim. Sabrı ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, pediatrist olmamda en büyük rol modelim olan Prof. Dr. Sinem Akgül'e sonsuz teşekkür ederim. İlham veren kişiliği ve yol göstericiliği, mesleki gelişimimde büyük bir rol oynamıştır. Ergen sağlığı konusunda beni yüreklendirdiği ve cesaretlendirdiği için Prof. Dr. Nuray Kambur'a minnettarım.

Desteklerini hep hissettiğim Prof. Dr. Orhan Derman'a içtenlikle teşekkür ederim. Beni her zaman motive eden ve cesaretlendiren sözleri için minnettarım.

Son olarak, tüm Ergen Sağlığı Ekibi 'ne teşekkür ederim. Hep birlikte çalışarak, gençlerin sağlığına katkıda bulunmak ve onların yaşam kalitesini artırmak için gösterdiğiniz çaba, benim için büyük bir onur kaynağı olmuştur.

ÖZET

Laden Jaferi Çölyak Hastalarında Diyet Uyumu ile Premenstrual Sendrom İlişkisi Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adolesan Sağlık Programı Doktora Tezi, Ankara, 2024. Premenstrual sendrom (PMS), menstruasyon öncesi görülüp menstruasyon ile kaybolan, yaygın görülen ve yaşam kalitelerini olumsuz etkileyen, ruhsal, davranışsal ve fiziksel belirtilerle kendini gösteren bir sağlık sorunudur. Çölyak hastalığı (ÇH) ise, gluten tüketimi sonucu ince bağırsakta hasara ve inflamasyona yol açan ve besin emilimini bozan bir hastalıktır. Oksidatif stresin PMS patogenezindeki bilinen rolü ve diyetin PMS üzerindeki kanıtlanmış etkisi göz önüne alındığında, bu çalışma ÇH PMS semptomları üzerindeki potansiyel etkisini araştırmak için tasarlanmıştır. Bu hipotez, tedavi uyumu optimal olmadığında malabsorbsiyon ve artan oksidatif stres potansiyeli ile birlikte kendine özgü diyet kısıtlamaları olan ÇH'nin PMS'nin ortaya çıkmasına ve şiddetine katkıda bulunabileceği anlayışından kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda ÇH'lerin diyet uyumu ve PMS arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır. Bu çalışmanın gücünü artırmak amacıyla diyet uyumu farklı yöntemlerle ölçülmüştür. Diyet uyumu, transglutaminaz IgA düzeyleri, ÇH olan bireylerin kendi beyanları ve 72 saatlik diyet listesi verilerine göre değerlendirilmiştir. Bu ölçütlere dayanarak, diyet uyumlu ve uyumsuz ÇH bireyler ile sağlıklı kontrol bireyler karşılaştırılmıştır. PMS değerlendirilmesi, çalışmaya katılan ergenlere Gençdoğan ve arkadaşları tarafından geliştirilen premenstrual sendrom ölçeği (PMSÖ) ile yapılmıştır. Toplamda 50 ÇH ve 42 sağlıklı kontrol değerlendirilmiştir. ÇH grubunda 31 hasta kontrol grubunda ise 31 hasta PMSÖ'ye göre PMS olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, diyet uyumsuz ÇH olan bireylerin PMS skorlarının, diyet uyumlu ve kontrol grubundaki bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, her üç yöntemle karşılaştırılan gruplarda tutarlı olarak elde edilmiştir. PMSÖ'nün psikolojik, davranışsal ve fiziksel alt ölçeklerinde de diyet uyumsuz ÇH bireylerin daha yüksek puanlar elde ettiği görülmüştür. ÇH olan bireylerin diyet uyumamaları durumunda bağırsaktaki inflamasyon ve dolayısıyla vücutta artan oksidatif strese bağlı PMS'nin arttığı düşünülmüştür. Ayrıca diyet uyumsuzluğunun besin emilimini bozarak da bu PMS skorlarına etki ettiği düşünülmüştür. ÇH olan bireylerin gluten içermeyen bir diyet sıkı bir şekilde uymaları, PMS semptomlarını hafifletebilir. Bu nedenle, hastaların diyet uyumlarına dikkat etmeleri gerektiği vurgulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Premenstrual sendrom, çölyak, diyet uyumu, oksidatif stres

ABSTRACT

Laden Jaferi The Relationship Between Diet Compliance and Premenstrual Syndrome in Celiac Disease Hacettepe University Institute of Health Sciences, Adolescent Health Program Doctoral Thesis, Ankara, 2024. Premenstrual syndrome (PMS) is a common health problem that occurs during the luteal period of the menstrual cycle and disappears with menstruation, and manifests itself with mental, behavioral and physical symptoms that negatively affect quality of life. Celiac disease (CD) is a disease that causes damage and inflammation in the small intestine and impairs nutrient absorption as a result of gluten consumption in genetically predisposed individuals. Given the known role of oxidative stress in the pathogenesis of PMS and the proven impact of diet on PMS, this study was designed to investigate the potential impact of CD on PMS symptoms. This hypothesis stems from the understanding that CD with its unique dietary restrictions, combined with the potential for malabsorption and increased oxidative stress when treatment adherence is not optimal, may contribute to the occurrence and severity of PMS. Our study aimed to investigate the relationship between dietary adherence and PMS in CDs. Dietary adherence was measured by different methods to increase the power of this study. Dietary adherence was assessed based on transglutaminase IgA levels, self-reports of individuals with CD and 72-hour diet list data. Based on these criteria, diet-compliant and non-compliant CD subjects were compared with healthy control subjects. PMS was assessed in the adolescents participating in the study using the premenstrual syndrome scale (PMSS) developed by Gençdoğan et al. In total, 50 CD and 42 healthy controls were evaluated. In the CD group, 31 patients and in the control group, 31 patients were evaluated as PMS according to the PMSS. As a result, it was found that the PMS scores of individuals with diet-incompliant CD were higher than those of diet-compliant individuals in the control group. This result was obtained consistently in the groups compared by all three methods. In the psychological, behavioral and physical subscales of the PMSS, it was observed that individuals with diet-incompliant CD had higher scores. It was thought that if individuals with CD do not comply with the diet, PMS increases due to inflammation in the intestine and thus increased oxidative stress in the body. In addition, dietary non-compliance was thought to affect these PMS scores by impairing nutrient absorption. Strict adherence to a gluten-free diet in individuals with CD may alleviate PMS symptoms. Therefore, it should be emphasized that patients should pay attention to their dietary compliance.

Keywords: Premenstrual syndrome, celiac, dietary adherence, oxidative stress

İÇİNDEKİLER

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Premenstrual Bulgular	3
2.1.1. Premenstrual Sendrom Tanımı	3
2.1.2. Premenstrual Sendrom Disforik Bozukluk Tanımı	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Ergenlerde Premenstrual Sendrom	5
2.4. Premenstrual Sendrom Patofizyolojisi	5
2.4.1. Nörotransmitter Patofizyolojisi	6
2.4.2. Hormonal Patofizyoloji	7
2.4.3. Genetik	9
2.4.4. Çevresel Etmenler	9
2.4.5. Oksidatif Stres	10
2.5. Premenstrual Sendrom Risk Faktörleri	10
2.5.1. Sosyo-demografik Risk Faktörleri	10
2.5.2. Menstrual Özellikler ile İlişkili Risk Faktörleri	11
2.5.3. Sağlık Davranışları ile İlgili Risk Faktörleri	12
2.5.4. Diğer Nöropsikiyatrik Durumlar ile İlgili Risk Faktörleri	13
2.5.5. Beslenme ile İlişkili Risk Faktörleri	13
2.6. Premenstrual Sendromun Klinik Bulguları	14
2.7. Premenstrual Sendrom Tanısı	15
2.8. Premenstrual Sendrom Ayırıcı Tanı	16

2.9. Premenstrual Sendrom Tedavisi	16
2.9.1. Farmakolojik Tedavi	17
2.9.2. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	20
2.9.3. Alternatif Tedaviler	21
2.10. Çölyak Hastalığı (ÇH)	22
2.11. Tanım	22
2.12. Çölyak Hastalığı Epidemiyolojisi	22
2.13. Çölyak Hastalığı Tanısı	23
2.13.1 Serolojik Testler	25
2.13.2. İntestinal Biyopsi	26
2.14. Çölyak Hastalığında Ayırıcı Tanı	27
2.15. Patogenez	27
2.15.1 Genetik Etmenler	27
2.15.2. Çevresel Etmenler	28
2.15.3. İmmünolojik Etmenler	28
2.16. Klinik Bulgular	29
2.17. Çölyak Hastalığı Sınıflaması	29
2.17.1. Klinik Sınıflandırma:	29
2.17.2. Histolojik Sınıflandırma:	30
2.17.3. Serolojik Sınıflandırma:	30
2.17.4. Genetik Sınıflandırma	31
2.18. Çölyak Hastalığı Komplikasyonları	31
2.19. Çölyak Hastalığının Tedavi Yöntemleri	31
2.19.1. Diyetle Uyumun Değerlendirilmesi	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1. Çalışmanın Tasarımı ve yapıldığı Yer	33
3.2. Çalışmanın Evreni	33
3.2.1. Çalışma Grubu İçin Aranılan Kriterler	33
3.2.2. Kontrol Grubu İçin Aranılan Kriterler	33
3.3. Etik Kurul	34
3.4. Katılımcıların Değerlendirilmesi	34
3.4.1. Katılımcıların Menstrual Özellikleri	34

3.4.2. Katılımcıların Antropometrik Ölçümleri	34
3.4.3. Laboratuvar Testleri	34
3.4.4. PMS Değerlendirmesi	34
3.4.5. Beslenmenin Değerlendirilmesi	35
3.4.6. Tedavi Uyumu	36
3.4.7. İstatistiksel Değerlendirme	36
4. BULGULAR	38
4.1. Klinik Veriler	38
4.2. Menstural Özellikler Açısından Değerlendirme	39
4.3. Premenstural Sendrom Varlığı Ve Özellikleri Açısından İki Grubun Değerlendirmesi	40
4.4. Çölyak Hastalarının Doku Transglutaminaz IgA Düzeylerine Göre Değerlendirilen Tedavi Uyumlarına Göre Premenstural Sendrom Açısından Değerlendirilmesi	41
4.5. Çölyak Hastalarının Kendi Beyanlarına Göre Değerlendirilen Tedavi Uyumlarına Göre Premenstural Sendrom Açısından Karşılaştırılması	43
4.6. Çölyak Hastalarının Diyet Listelerine Göre Değerlendirilen Tedavi Uyumlarına Göre Premenstural Sendrom Açısından Değerlendirilmesi	45
4.7. Diyet Listelerine Göre Besin Öğelerinin Değerlendirmeleri	47
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	83
7. KAYNAKLAR	87
8. EKLER	101
EK 1. Premenstural Sendrom Ölçeği (GENÇDOĞAN-2006)	101
EK 2. Hasta Veri Giriş Formu	103
EK 3. Orjinallik Ekran Çıktısı	105
Ek 4. Dijital Makbuz	
Ek 5. Etik Kurul	
9. ÖZGEÇMİŞ	108

SİMGELER VE KISALTMALAR

ÇH	: Çölyak Hastalığı
DDS	: Daily Severity of Symptoms
DSM-5	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, beşinci basakı
DUK	: Disfonksiyonel Uterin Kanama
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
GABA	: γ - amino bütirik asit
GnRH	: Gonadotropin- geri alım inhibitörü
HHG	: Hipotalamus Hipofiz Gonad
İBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları IBH
MR	: Manyetik Rezonans
OKS	: Kombine oral kontraseptifler
PMB	: Premenstrual Bozukluk
PMDB	: Premenstrual Disforik Bozukluk
PMS	: Premenstrual Sendrom
PMSÖ	: Premenstrual Sendrom Ölçeği
SNRİ	: Serotonin-Norepinefrin
SSRI	: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
4.1. Çalışma Popülasyonu Akış Şeması	38



TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. PMS klinik bulguları	14
2.2. ÇH belirti ve bulguları	24
2.3. ÇH şüphesi ile ilk basamak tetkiklerin yapılacağı durumlar	25
2.4. Çölyak Hastalığında Marsh Sınıflaması	30
4.1. Çölyak ve kontrol grubunun antropometrik ve pubertal gelişim verileri	39
4.2. Çölyak ve kontrol gruplarının menstural özellikler açısından karşılaştırılması	40
4.3. Çölyak ve kontrol gruplarının premenstural sendrom varlığı ve özellikleri açısından karşılaştırılması	41
4.4. Doku transglutaminaz IgA düzeylerine göre diyet uyumlu ve uyumsuz çölyak hastalığı grupları ile kontrol grubunun premenstural sendrom puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması	42
4.5. Kendi beyanlarına göre diyet uyumlu ve uyumsuz ÇH grupları ile kontrol grubunun premenstural sendrom puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması	44
4.6. Diyet listesine göre diyet uyumlu ve uyumsuz çölyak grupları ile kontrol grubunun premenstural sendrom puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması	46
4.7. Diyet listesine göre yeterli protein alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması (miktar)	47
4.8. Diyet listesine göre yeterli protein alan ve almayan çölyak grupları ile PMS anları ve özellikleri açısından karşılaştırılması (oran)	48
4.9. Diyet listesine göre yeterli karbonhidrat alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması (miktar)	49
4.10. Diyet listesine göre yeterli karbonhidrat alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması (oran)	49
4.11. Diyet listesine göre yeterli lif alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması	50
4.12. Diyet listesine göre Vitamin A alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması	51
4.13. Diyet listesine göre Vitamin E alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması	52
4.14. Diyet listesine göre Vitamin B1 alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması	53

4.15.	Diyet listesine göre Vitamin B2 alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması	54
4.16.	Diyet listesine göre yeterli pantotenik asit (PA) alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması	55
4.17.	Diyet listesine göre Vitamin B6 alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması	56
4.18.	Diyet listesine göre yeterli biotin alan ve almayan çölyak grupları ile PMS ölçek puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması	57
4.19.	Diyet listesine göre yeterli vitamin B12 alan ve almayan çölyak grupları ile premenstural sendrom puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması	58
4.20.	Diyet listesine göre yeterli vitamin C alan ve almayan çölyak grupları ile PMS ve özellikleri açısından karşılaştırılması	59
4.21.	Diyet listesine göre yeterli magnezyum alan ve almayan çölyak grupları ile premenstural sendrom puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması	60
4.22.	Diyet listesine göre yeterli fosfor alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması	61
4.23.	Diyet listesine göre yeterli demir alan ve almayan çölyak hastaları ile PMS ölçeği puanları ve alt ölçekler açısından karşılaştırılması	62
4.24.	Diyet listesine göre Kalsiyum alan ve almayan çölyak grupları ile premenstural sendrom puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması	63
4.25.	Diyet listesine göre yeterli çinko alan ve almayan çölyak hastalarının PMS puanları ve alt ölçekler açısından karşılaştırılması	64
4.26.	Diyet listesine göre yeterli bakır alan ve almayan çölyak hastalarının PMS puanları ve alt ölçekler açısından karşılaştırılması	65

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Premenstural belirtiler, pek çok adet gören bireyin menstruasyon dönemi öncesinde ortaya çıkan ve birkaç gün içinde gerileyen fiziksel, duygusal ve davranışlar belirtiler kümesidir. Bu belirtiler, adet döngüsünün ikinci yarısında, ovulasyondan adet başlamasına kadar geçen süre boyunca, luteal fazda ortaya çıkar ve menstruasyon ile kaybolur (1).

Premenstural belirtiler ile ilgili her bireyin deneyimi farklı olabilir; bazı kadınlar bu belirtileri hafif ve sorunsuz yaşarken, diğerleri için daha şiddetli, rahatsız edici ve işlevselliği bozan bir hal alabilir. Adet gören pek çok kadın bu belirtilerin bir veya bir kaçını yaşayabilir ancak sayıca çok ve şiddetli belirtiler bireyin akademik, sosyal işlevselliğini bozmaya neden olur ve bu durum premenstural bozukluk (PMB) olarak tanımlanır. PMB başlığı altında premenstural sendrom (PMS) ve premenstural disforik bozukluk (PMDB) yer almaktadır. PMS daha sık gözlenmekte ancak PMDB bireyin işlevselliğini belirgin şekilde etkilemekte ve daha nadir gözlemlenmektedir (2).

PMS için herhangi bir test veya fizik muayene bulgusu bulunmamakta ve tanı genellikle klinik değerlendirmeler sonucunda konulmaktadır. PMS ve PMDB, çeşitli etkenlerden etkilenen ve multifaktöriyel bir belirti kümesine sahip olan durumlardır. Bu nedenle, bu etmenlere yönelik değiştirilebilir unsurlara müdahale, bireylerin işlevselliğini artırabilir (2, 3). Pek çok çalışmada PMS ve PMDB’da saptanan belirti kümesinin beslenme, makro ve mikro nutreintler ile ilintili olduğunu göstermiştir (4). Ergenlerde diyetin PMS varlığını ve şiddetini değiştirdiği, PMS’nin yiyecek seçimlerini ve davranışlarını yönlendirdiğini gösteren çalışmalar vardır (5).

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerin, gluten içeren gıdaları tüketmesi sonucunda ortaya çıkan immün aracılı kronik inflamasyonla karakterize sistemik bir hastalıktır (6). Hastalık herhangi bir yaşta, değişken şiddette intestinal veya ekstraintestinal belirtiler ya da bulgularla ortaya çıkabilir (7). Büyük çocuklar ve ergenlerde ekstraintestinal belirtiler daha sıktır (8). Sıkı ve ömür boyu glutensiz diyet, ÇH tedavisinde temel yaklaşımdır (9). Gluten, buğday, çavdar, arpa ve kontaminasyon riski taşıyan yulaf benzeri tahıllarda bulunan bir protein karışımıdır. ÇH’nin ömür boyu süren gluten içermeyen bir beslenme düzenine uyma gereksinimi, normal popülasyona göre farklı bir yaşam düzeni oluşturmalarını gerektirir. Beslenme

düzeninin planlamak ve ÇH'ye uygun diyet, her yaş ve gelişim evresinde farklı etkiler ortaya koyabilir (9).

ÇH'de özel diyet uygulanması, karbonhidrat tüketiminin sağlıklı popülasyona göre farklı olması ve bazı vitamin ve mineral eksikliklerinin oluşma riski gibi durumlar PMS'ye yatkınlık yaratan diyet değişikliklerine yol açabilir. ÇH'de diyet uyumsuzluğu PMS sıklığını ve şiddetini arttırıcı yönde etki edebilir. Benzer şekilde PMS, ÇH olan ergenlerde diyet uyumunu bozucu yönde etki edebilir. Bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmada ÇH olan ergenlerde çölyak diyeti ve PMS arasındaki iki yönlü ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır (4, 5). Literatürde erişkinlerde veya ergenlerde bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Premenstrual Bulgular

Premenstrual belirtiler, menstruasyon döngüsünde ovulasyon ile başlayan luteal fazda tetiklenen, menstruasyon başladıktan sonra birkaç gün içinde gerileyen ve yok olan fiziksel, duygusal bilişsel ve davranışsal değişikliklerin bir bütünüdür. Bu belirtiler bireyin akademik, sosyal ve veya bireysel işlevselliğini bozacak düzeyde ise Premenstrual sendrom (PMS) ve Premenstrual disforik bozukluk (PMDB)'den bahsedilebilir (2).

2.1.1. Premenstrual Sendrom Tanımı

PMS ilk olarak 1930'lu yıllarda Frank ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu tanımda kilo artışı, duygu durum değişikliği ve baş ağrısı temel öğeler olarak belirlenmiştir (10). Daha sonra bu tanım geliştirilmiştir. Amerikan Jinekolojik ve Obstetrik Hekimler Birliği (ACOG) tanımına göre PMS tanısı, önceki üç ardışık menstruasyon döngü boyunca, menstruasyondan önceki beş gün içinde duygusal ve fiziksel belirtilerden, en az bir tanesinin bulunması ve bu belirtiler menstruasyon sonrasındaki dört gün içinde gerilemesi gerekmektedir. Ayrıca bu belirtiler diğer menstural döngüde en erken 13. güne kadar tekrarlamamalıdır. Bu belirtiler ve bulgular farmakolojik, hormonal ve ya madde, alkol kullanımı ile ilgili açıklanamıyor olmalıdır. Birey sosyal, akademik veya iş hayatında işlevsel anlamda belirgin bozukluk yaşamalıdır (11).

2.1.2. Premenstrual Sendrom Disforik Bozukluk Tanımı

Günlük işlevselliğin bozulduğu ağır PMS, Amerikan Psikiyatri Derneğinin, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5. baskıda (DSM-5) PMDB olarak tanımlanmaktadır. PMDB'nin klinik tanısı için en az beş fiziksel veya psikolojik belirtinin birçok döngüde görülüp, menstural döngünün son haftasında adetten önce görülüp menstruasyonla kaybolması, menstruasyonun başlangıcı ile düzelmeye başlaması ve adetten sonraki haftada azalıp tamamen kaybolması gerekmektedir (12).

2.2. Epidemiyoloji

PMS prevalansı, çeşitli etmenlere bağlı olarak değişebilir ve toplumlar arasında farklılık gözlemlenebilir. Net bir oran verilememesinin nedeni tanı ölçütlerinin farklı ve toplum temelli çalışmalarının eksik olması ile ilişkilendirilmiştir (13). Yapılan çalışmalarda adet gören bireylerin neredeyse %80'inde adet öncesi başlayan fiziksel ve duygusal değişiklikler olduğu, %20-40 arası sosyal ve iş konusunda işlevselliğin etkilendiği, %5'e kadar işlevselliğin bozulduğu gösterilmiştir (14). Bir çalışmada PMS yaygınlığının genel toplumda %20-30 arasında olduğu saptanmıştır. Bu belirti ve bulguların adet gören ergenler arasında da sık gözlemlendiği ancak atlandığı ve tedavisiz kaldığı düşünülmektedir (15). Ergenlerde yapılan çalışmalarda PMS tanısı alan bireylerin oranının %42-78 arasında değiştiği gösterilmiştir (16, 17). Literatüre bakıldığında prevelansın Fransa'da (%12) ile en düşük bulunmuştur, en yüksek yaygınlık ise İran'da (%98) saptanmıştır. Bir meta analizde 18,803 kadını kadın incelenmiş ve PMS'nin genel prevalansı %47,8 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada PMS prevalansının Asya'da diğer kıtalara göre daha fazla araştırıldığını vurgulanmıştır (18). İsviçre'de 2001 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada, PMS'nin klinik bulguları değerlendirilmiş ve adet göre bireylerin %30.6'sında hafif, %8.1'inde ise ciddi belirtiler olduğu saptanmıştır (19). Bu konu ile ilgili prospektif yapılan başka bir çalışmada ise adet gören bireylerin %4.7'sinde ciddi belirtiler tespit edilmiştir (20).

Türkiye'de, farklı popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda PMS prevalansı için çeşitli sonuçlar bildirilmiştir. Aba ve arkadaşlarının 617 üniversite öğrencisi üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada prevalans %65,2 olarak bulunmuştur. Poyrazoğlu ve arkadaşları, Kayseri'de 15-49 yaş aralığındaki 1019 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada %39,8, Akmalı ve arkadaşları ise Bursa'da 15-49 yaş aralığındaki 520 kadın üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada prevalansın %51,0 olduğunu saptamışlardır (21).

Bir çalışmada, tüm üreme çağındaki kadınlardan oluşan popülasyona dayalı bir örnekleme PMS belirtilerine ilişkin sorulara yaşları 15 ile 54 arasında değişen toplam 3.913 adet gören birey katılmıştır. Katılımcıların yüzde 91'i en az bir belirti bildirdiği, %10,3'ü PMS hastası olduğu ve %3,1'nin PMDB kriterlerini karşıladığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada evli olmayan kadınlarda, 35-44 yaş arası kadınlarda ve İsviçre'nin İtalyanca konuşulan bölgesindeki kadınlarda PMS prevalansı daha yüksek

bulunmuştur (22). Ergenlerdeki PMS ve PMDB oranlarına ilişkin veriler erişkinlerle benzer bulunmuştur (17).

2.3. Ergenlerde Premenstrual Sendrom

Ergenlik çocukluktan erişkinliğe bir geçiş dönemidir ve pek çok yeniliği beraberinde getirir. PMS tanı kriterleri erişkinlerden farklı olmamakla birlikte, ergenler için bazı zorluklar söz konusu olabilmektedir. Psikososyal ve bedensel değişiklikler ile başa çıkmak zorunda olan, diğer yandan bireyselleşme savaşı veren ergenlerin kaygılarının arttığı bu dönemde yaşanan premenstrual belirtiler normal algılanabilir ve veya ebeveyn ve akranlar tarafından yanlış mesaj verilebilir. Erişkinlerde bile belirgin işlevsellik kaybı olmasına rağmen, bu konuyla ilgili sağlık arayışının kısıtlı olduğu gösterilmiştir (23).

Ergenlerde menstural döngünün 25 ila 45 gün arası olması normal olarak kabul edilir; bu nedenle luteal fazdaki belirtilerin sorgulaması sağlık hizmeti veren ve alan kişiler arasında bir yanlış anlamaya neden olabilir. Diğer yandan her döngüde ovulasyon olmayabilir. Ovulasyon olmayan döngülerde PMS belirti ve bulguları gelişmediği düşünülmektedir. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG)'e göre iki menstural döngüde belirti kaydı ile tanı konulabilir. Bu şartlar göz önünde bulundurulduğunda ergenler için tanı zorlaşabilir (24). Bu durumda ergenlerle yapılacak psikososyal değerlendirme görüşmesi önem kazanmaktadır. Bu görüşmenin ayrıntılı olması önemlidir. Adet gören bir ergende ilk adet tarihi (menarş), adetlerin düzeni (adet döngüsü sıklığı), menstural kanamanın miktarı ve gün sayısı, dismenore bulguları ve PMS belirtileri sorgulanmalıdır (23).

2.4. Premenstrual Sendrom Patofizyolojisi

Son yıllarda PMS'nin patofizyolojisi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır, çokça bilgi elde edilse de patofizyoloji konusunda kesin bir netlik yoktur (25). PMS patofizyolojisinde östrojen ve progesteron gibi gonadal hormonların aynı zamanda serotonin ve γ - amino bütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterlerin dalgalanmaları yer almaktadır (26, 27). Ayrıca genetik etmenlerin de rol oynadığı belirtilmiştir. Vücuttaki oksidatif stres düzeyi ile ilgili pek çok yeni çalışma vardır, beslenme ve çevresel etmenler de tartışılan diğer konulardır (23, 28).

2.4.1. Nörotransmitter Patofizyolojisi

Çalışmalar PMS'nin duyarlı kadınlarda, luteal fazda gonadal steroidlerdeki değişiklikler tarafından tetiklenen bir bozukluk olduğunu göstermektedir. PMS'ye özgü semptomların merkezi sinir sistemi ile karmaşık bir ilişkisi olduğu konusunda geniş bir bilgi birikimi bulunmaktadır. Östrojen ve progesteron hormonları lipofilik özellikleri nedeniyle beyin bariyerini kolayca aşabilirler. Seks hormonlarının düzeyindeki değişikliklerin veya reseptör düzeyindeki duyarlılıkların, bu belirtilere neden olabileceği düşünülmüştür. Üreme çağındaki ve postmenopoz dönemlerindeki kadınlar üzerinde gerçekleştirilen postmortem çalışmalar, beyinde östrojen ve progesteron kalıntılarına rastlanmış olduğunu gösterilmiştir (29). Özellikle progesteronun amigdala bölgesinde daha fazla biriktiği kanıtlanmıştır. Üreme fonksiyonları, duygu durumu ve bilişsel işlevlerden sorumlu olan hipotalamus ve limbik sistemde östrojen ve progesteron reseptörleri yoğun olarak bulunur; bu durum, söz konusu birikimin nedenini açıklamaktadır (30).

PMS patogenezinde en sık araştırılan nörotransmitterlerden biri serotonin olmasına rağmen, beta-endorphin, GABA ve otonom sinir sistemi de PMS'nin patogenezinin bir parçası olarak tartışılmıştır. Hayvan çalışmalarına dayanarak, dolaşan östrojen ve progesterondaki döngüsel değişikliklerin, opioid, GABA, ve serotonin sistemlerinde belirgin değişikliklere neden olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır (31-33). GABA ve serotonin, beyindeki iki kilit nörotransmitterdir ve her ikisi de, özellikle ruh halini, ağrı algısını ve uyku döngülerini düzenleme gibi önemli işlevlerde rol oynarlar.

GABA'nın temel etkisi, bir klor sistem aracılığıyla hücrel uyandırılabilirliği azaltmaktır ve böylece inhibe edici bir nörotransmitter olarak işlev görür. Östrojen ve progesteron, GABA ve serotonin etkinlikleri üzerinde doğrudan ve dolaylı olarak etkili olabilir. GABA, sinirlilik, öfke ve dikkat gibi durumların düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Hayvan çalışmaları, fazla progesteron metabolitlerine maruz kalan beyinde GABA duyarlılığının ve agonist etkinliğinin azaldığını göstermektedir. Progesteronun GABAergik sistemde düzenleyici bir rolü öne süren hipotez, GABAergik aktiviteyi artıran benzodiazepin ve alprazolam gibi maddelerin kullanılmasıyla gözlemlenen PMS semptomlarındaki iyileşme tarafından

desteklenmektedir. Progesteron metaboliti allopregnanolonun düşük seviyelerinin benzer bir anksiyolitik etki üretebildiği gösterilmiştir (29, 34, 35).

Serotonin, genellikle ruh halinin düzenlenmesinde kilit bir rol oynar, uyku, duygu durum, iştah, ağrı ve vücut sıcaklığını düzenleyen bir nörotransmitter maddedir. Östrojenin serotoninin sinir hücreleri üzerindeki etkilerini modüle ettiği bilinir. Östrojen, serotonin yapımını ve salınımını etkileyebilir; ayrıca serotonin reseptörlerinin duyarlılığını artırabilir veya azaltabilir. Bu durum, östrojen seviyelerindeki değişikliklerin kadınlarda gözlenen değişen ruh hali ve davranışa katkıda bulunduğunu düşünülmüştür (29, 30). PMS'li olan ve olmayan kadınlar üzerinde yapılan bir çalışma sonucunda, geç luteal ve luteal faz ortasındaki östrojen seviyeleri PMS'li kadınlarda önemli derecede düşük bulunmuştur. Foliküler ve ovulasyon fazlarında herhangi bir fark belirlenmemiştir (36). Bir çalışmada PMS'li kadınların luteal fazlarında bakılan serotonin, platelet serotonin düzeylerinin düşük seviyede olduğu gösterilmiştir (37). Brzezinski, Menkes ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, serotonin agonisti fenfluraminin kullanımıyla PMS semptomlarında iyileşme sağlanmış, serotonin öncülü triptofanın akut azaltılmasıyla semptomlar kötüleşmiştir (38, 39). Ayrıca, beyinde serotonin seviyesini artıran fluoksetin gibi selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), PMS tedavisinde etkili ilaçlardan biridir(40).

2.4.2. Hormonal Patofizyoloji

PMS Belirtilerin menstural siklus sırasındaki östrojen ve progesteron hormon düzeylerindeki değişimine karşı artan duyarlılığa bağlı olabileceği de düşünülmüştür. PMS belirtileri, ovulasyon sonrası başlayan luteal fazda progesteron düzeyinin artması ile oluşur. Luteal faz boyunca yüksek seviyede kalan progesteron düzeyleri menstruasyonla birlikte düşmeye başlar ve birkaç gün içinde belirtiler tamamen geriler (41).

Ovulasyonu baskılayan tedavilerin kullanımında PMS belirtilerde belirgin gerilme olmaktadır bu belirti ve bulguların iyileşmesi luteal fazda progesteron seviyelerinde aşırı artışın önlenmesiyle ilişkilendirilmiştir. Sıklık progesteron tedavisi alan kadınlarda PMS bulgularının ortaya çıkması da yine luteal fazda dominant olan progesteron etkisiyle açıklanmıştır. Ayrıca menstural döngünün anovulatuvar olması

durumunda PMS bulgu ve belirtilerinin görülmemesi de bu tartışmayı desteklemektedir. Ergenlerde menarş sonrası ilk iki yılda hipotalamus, hipofiz gonad (HHG) aksın olgunlaşmamasından kaynaklı anovulatuvar döngüler sık görülür. Bu nedenle PMS belirtileri gözlenmez. Genellikle düzenli adet kanaması olan ovulatuvar döngüsü olan bireylerde ise progesteronun etkin olduğu luteal fazda PMS belirti ve bulguları saptanır (42).

PMS menarş öncesinde, bilateral oofektomi sonrasında veya menopoz başlangıcından sonra gözlemlenmez. Bu durum gonadal hormonların PMS etkisi olarak yorumlanabilir. Ayrıca, kombine oral kontraseptif ilaçlar ve GnRH agonistleri gibi ilaçların ovulasyonu önleyerek hedefe yönelik tedavinin sağlandığı anlaşılabılır (43, 44).

PMS belirti ve bulguları ve hormon seviyeleri arasında ilişki olduğu düşünülse de PMS olan kadınlarda bakılan östrojen ve progesteron düzeyleri normal aralıkta bulunmuştur. Bu durum bazı kadınlarda reseptör düzeyinde veya postreseptör yolaklarda duyarlanmanın daha fazla olabileceğini düşündürmektedir (45) .

Hormon tedavisi alan bireylerde, bu tedavinin ilk ayında belirtiler devam ederken sonraki iki ayda belirti ve bulguların gerilediği gözlemlenmemiştir. Bu durum belirtileri tetikleyen etmenin hormonların seviyesinden ziyade adet döngüsünün luteal fazı sırasında hormonlardaki dalgalanmalara karşı duyarlılık olabileceği şeklinde yorumlanmıştır(46).

Östrojen hormonu ovulasyon sırasında artar ve bu artış, kan kalsiyum, parathormon ve D vitamini düzeylerinde dalgalanmalara neden olmaktadır. Kalsiyum düzeyindeki düzensizlikler luteal fazda, D vitamini eksikliğine ve hiperparatiroidiye yol açarak; depresyon, kas krampları, gerginlik ve migren gibi PMS belirtilerinin gelişimine katkıda bulunabileceği tartışılmıştır (47-49).

Bir çalışmada fonksiyonel manyetik rezonans (MR) görüntülemesi çalışmalarında yeterli hormonal uyarı varlığında PMS olan kadınlarda frontal korteksin amigdala üzerindeki kontrolünün azaldığı gösterilmiştir (50).

Ovulasyon sırasında prolaktin hormonu artış göstermekte, ancak luteal faz boyunca miktarında belirgin bir değişiklik olmamaktadır. Prolaktin düzeyindeki artışın fazlalığı; menstural düzensizlik, libidoda azalma, depresyon ve gergin duygu durumu ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, PMS'ye sahip olan ve olmayan kadınların

luteal dönemde prolaktin düzeylerine bakıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (51-53).

Ovulasyonun başlamasıyla aldosteron seviyeleri artar ve luteal faz boyunca sürekli yüksek kalır. Luteal fazdaki yüksek aldosteron seviyeleri, karın ve ekstremitelerde su ve sodyum tutulumuna neden olarak PMS belirtilerine katkıda bulunabilir (54).

2.4.3. Genetik

Genetik yatkınlığın da PMS varlığına zemin hazırladığı çalışmalarda gösterilmiştir. Annesinde PMS olan ergenlerin olmayanlara göre daha fazla premenstrual belirtiye sahip olduğu gösterilmiştir (55). PMS prevalansı, sırasıyla tek yumurta ikizlerinde %43,0 ve çift yumurta ikizlerinde %46,8 olarak bulunmuştur (56). Aile öyküsünde depresyon, duygu durum bozukluğu veya doğum sonrası depresyon olan kadınlarda PMS'nin daha sık gözlemlendiği tartışılmıştır ancak PMS'nin çok faktörlü bir durum olduğu sadece genetik etmenler değil, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin bileşkesi olduğu düşünülmektedir (57). Östrojen reseptörü alfa (ESR1) geni ile olası bir ilişkiyi öne sürülen çalışmalar vardır. ESR1 östrojen geninin A-351G geninin polimorfik varyantı, PMS'nin bir belirteci olarak düşünülebilir (58).

2.4.4. Çevresel Etmenler

PMS patofizyolojisinde, mikrobeyinlerin, oksidatif stresin ve inflamatuvar süreçlerin belirti ve bulgularını etkileyebileceği tartışılan diğer alanlardır. Beslenme ile ilgili çalışmalarda magnezyum alımı, B6 desteğinin etkili olabileceği tartışılmıştır. Kalsiyumdan zengin beslenmenin bu dönemde iyi yönde etkili olduğu öne sürülmüştür (49, 59, 60). Literatürde serotonin prekürsörü olan triptofanı içermesine bağlı olarak karbonhidrat tüketiminin psikolojik belirtileri iyileştirebileceği ve bu dönemdeki karbonhidrat düşkünlüğünün bu durumla ilgili olduğu tartışılmıştır. Ergenlerde diyetin PMS varlığını ve şiddetini değiştirdiği, PMS'nin yiyecek seçimlerini ve davranışlarını değiştirdiğini gösteren çalışmalar vardır (4, 23, 61, 62).

2.4.5. Oksidatif Stres

Oksidatif stres ve PMS'deki rolü üzerine yapılmış doğrudan araştırmaların sayısı sınırlıdır; ancak oksidatif stresin birçok hastalığın patogeneğinde yer aldığı bilinmesi, PMS belirtilerinin oksidatif stres ile ilişkili olabileceği düşüncesini uyandırmıştır. Oksidatif stres, serbest radikallerin (reaktif oksijen türleri) vücuttaki antioksidan savunma mekanizmalarını aşacak şekilde arttığı durumları ifade eder. Serbest radikaller, vücudun normal metabolik süreçleri sonucunda üretilir ve aşırı miktarda birikmedikleri sürece, çeşitli biyolojik işlevler için gereklidirler. Ancak radikallerin üretimi çok artarsa veya antioksidan savunma yetersiz kalırsa, bu durum hücrelere ve dokulara zarar verebilir(28).

PMS belirtileri ve bulgularının oksidatif stresten etkilenebileceği düşünülmüştür. Bu durum, oksidatif stresin hücre hasarını artırabilmesi ve inflamatuvar yanıtları tetikleyebilmesi nedeniyle ortaya konulmuştur (63).

Bir sistemik inceleme, 652 PMS'li kadın ve 678 kontrol grubunu içermekte olup, 36 uygun belirteç belirlenmiştir. Sınırlı kanıtlar, PMS'li kadınlarda artmış inflamatuvar parametre düzeylerini göstermekte ve antioksidan durumun azaldığını öne sürmektedir. Yetersiz ve tutarsız sonuçlar, oksidatif stresin PMS oluşumundaki katkısına dair kesin bir sonuç çıkarmayı imkansız kılmaktadır (28).

2.5. Premenstrual Sendrom Risk Faktörleri

2.5.1. Sosyo-demografik Risk Faktörleri

PMS'de sosyo-demografik risk faktörleri pek çok çalışmada irdelenmiştir. PMS'nin temel olarak hormon duyarlılığı ve değişkenliği ve nörotransmitterler olduğu düşünülse de belirtiler bireyler arasında büyük farklılık göstermektedir; bu nedenle farklı etmenleri riski değiştirdiği düşünülmüştür.

Yaş dikkate alındığında, PMS'nin en yaygın olarak 20'li yaşlarda bir yakınma olarak belirtildiği ve 20-40 yaş arasındaki bireylerde daha yüksek oranda görüldüğü tespit edilmiştir (43). 18-30 yaş arası kadınlar üzerinde yapılan bir araştırmada, 21-30 yaş aralığındaki bireylerin %56.4'ünde ve 30 yaş üstü kadınların %70.8'inde PMS tanısı konulduğu belirlenmiştir (22, 64). Bu verilere dayanarak, yaş ilerledikçe belirtilerin arttığı söylenebilir. PMS'nin ovulasyonla birlikte başladığı ve anovulatuvar

döngülerde belirtilerin azaldığı düşünülmektedir. Bu nedenle, adet başladıktan sonraki iki yıl içinde anovuluar döngüler nedeniyle belirtilerin daha az gözlemlenebileceği, ancak yaş ilerledikçe belirtilerin arttığı saptanmıştır (1).

Eğitim, PMS üzerinde etkisi tartışılan başka bir faktördür. Yüksek eğitim düzeyine sahip kadınlarda PMS belirtilerinin daha hafif veya daha yönetilebilir olduğu öne sürülmüştür; ancak bu ilişki net değildir. Bazı çalışmalar, düşük sosyoekonomik durumun daha şiddetli PMS semptomları ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bu durum, muhtemelen beslenme yetersizlikleri, sağlık hizmetlerine erişim eksikliği ve artan stres faktörleri gibi etmenlerden kaynaklanabilir. Diğer yandan eğitim seviyesi, semptomları algılama ve onlara müdahale etme becerisini arttırabildiği tartışılmıştır (22, 65).

Gelir düzeyi ve ırk ile PMS arasında anlamlı bir fark bulunmayan çalışmalar da mevcuttur. Bir meta-analizde, 18,803 kadını kapsayan, PMS yaygınlığı araştırılmıştır. Yaygınlığın farklı bölgelerde benzer olduğu ancak yaygınlığının Asya'da diğer kıtalara kıyasla daha fazla incelendiğini vurgulamıştır. Güney Amerika, Avrupa ve Asya'dan 7,226 kadını içeren küresel bir çalışma, PMS semptomlarının sıklığını inceleyerek, ülkeler ve bölgeler arasında frekansın paralel olduğunu, ancak bazı ülkelerde, örneğin Pakistan'da, kadınların Avrupa kadınlarına kıyasla PMS terimi hakkında daha az bilgi sahibi olduklarını bulmuştur. (18, 22, 66).

2.5.2. Menstrual Özellikler ile İlişkili Risk Faktörleri

Menoraji, dismenore, anormal uterin kanama, oligomenore, amenore ve düzensiz menstruasyon gibi çeşitli adet bozuklukları PMS ile ilişkili bulunmuştur (67). Menarş yaşı ile PMS arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların bir kısmında menarş yaşı daha küçük olan bireylerde PMS riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır (68). Düzenli adet olan kadınların PMS görülme sıklığı, düzensiz olan kadınlara göre daha az olarak bulunmuştur. Ayrıca menstruasyon süresi 6 günden uzun süren kadınlarda PMS sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Türkiye’de, Ordu’da bir üniversitede yapılan çalışmada katılanların yaklaşık yarısında PMS bulunmuştur. Bu çalışmada PMS'nin dismenore ile ilişkili bulunmuştur (69).

2.5.3. Sağlık Davranışları ile İlgili Risk Faktörleri

Literatürde vücut ağırlığı ve PMS ilişkisine baktığımızda, PMS/PMDD ile yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) arasında (özellikle 30 kg/m² üzerinde olanlar) doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır. VKİ arttıkça, vücutta ödem, karında kramp, bel ve sırt ağrısı daha fazla gözlemlenirken, PMS belirtilerinin sayı ve şiddetinde artış saptanmıştır. Kadınlarda VKİ, 1kg/m² artışın PMS riskini %3 oranında artırdığı bildirilmiştir (70). PMS'li kadınlarda, toplam mineral düzeyi ve kemik mineral yoğunluğunun daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (71).

Çeşitli egzersizlerle ilgili yapılmış çalışmalarda, egzersizin endorfinler, östrojen, dopamin, endojen opiat peptidler gibi pek çok nörotransmitterin salınımını artırdığı, ayrıca hormon salgısı ve üretimini olumlu yönde değiştirdiği, prostaglandin salınmasını baskıladığı bulunmuştur. Tüm bunlar endometriyal proliferasyonu ve kasılmaları azaltabilir (72, 73). Egzersizin biyokimyasal değişiklikleri dışında, bu bağlamda, dikkati dağıtma, rahatsız edici düşüncelerden uzaklaştırma ve olumlu düşünceler konusunda teşvik edici olduğu tartışılmıştır (74).

Sedanter bir yaşam tarzı, PMS belirtileri için olumsuz bir faktör olabilir. Bir grup kadında, Sekiz haftalık aerobik eğitimi sonrasında PMS belirtilerinin etkili bir şekilde azaldığı ve egzersizin bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir (73, 75). Bir çalışmada bir aylık düzenli aerobik, egzersiz ve yoga hareketlerinin PMS'li kadınlarda hem ağrı yoğunluğunu hem de PMS belirtileri azalttığını göstermiştir, ayrıca aerobik egzersizle karşılaştırıldığında yoga hareketlerinin PMS belirtilerini hafifletmede daha etkili olduğu gösterilmiştir (76).

Alkol tüketimine erken yaşlarda başlamanın PMS riskini arttırdığı gösterilmiştir (77). Bir derlemede alkol tüketiminin PMS riskinde artışına yol açtığı, bu durumun ağır alkol alımı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (78).

Nikotinin ödüllendirici etkileri düşünüldüğünde, sigara içme davranışının PMS'nin duygusal belirtilerini hafifletebilecek bir mekanizma olarak akla gelebilir; ancak, sigara içmenin PMS belirti ve bulgularını kötüleştirdiğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Nikotinin, sinir devrelerini çevresel stres faktörlerine karşı daha duyarlı hale getiren etkileri nedeniyle bu olumsuz etkilere yol açtığı gösterilmiştir (79).

Yaşam tarzını inceleyen bir çalışmada, PMS'nin şiddeti ile beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı faktörleri (yüksek kalorili/ tuzlu/ yağlı/ şekerli gıda alımı)

arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş; ayrıca, meyve tüketiminin PMS'ye karşı koruyucu olduğu gözlemlenmiştir (80).

2.5.4. Diğer Nöropsikiyatrik Durumlar ile İlgili Risk Faktörleri

Bir çalışmada PMS'li kadınların olumsuz duygulanımlarının daha yüksek, olumlu duygulanımları ise daha düşük bulunduğu, stresli koşullar altında, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, PMS'li kadınların daha belirgin EEG alfa aktivitesine ve daha düşük solunum hızlarına sahip olduğu saptanmıştır. Sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında PMS'den muztarip kadınların adet döngüsünden bağımsız olarak duygusal durumlarında ve stres tepkilerinde sürekli bir anormallik saptanmıştır (81). Başka bir araştırmada da, PMS şiddeti yüksek olan kadınların düşük olanlara göre daha stresli olduklarını bildirmiştir (82).

2.5.5. Beslenme ile İlişkili Risk Faktörleri

Hastalığın ele alınmasında ve yönetiminde stratejilerde dikkate alınması gereken en önemli parametrelerden biri beslenme faktörleridir, ancak belirli gıdalar ve yeme alışkanlıkları hakkında çok az bilgi bulunmaktadır (4).

Menstrual döngüdeki hormonal dalgalanmaların iştah değişimine neden olduğu ve sonuçta yeme davranışını etkilediği düşünülmektedir. Buna ek olarak beslenme tarzı, PMS gelişimine zemin hazırlamaktadır. Karbonhidrat tüketimi, serotonin düzeyi ile ilişkili olup, pek çok çalışmada beyindeki düşük serotonin düzeyinin PMS'ye neden olabileceği belirtilmiştir (4, 83). PMS'li kadınların premenstrual dönemdeki besin tüketimleri incelendiğinde, şeker oranı yüksek içecekler ile atıştırmalıkların tüketiminin premenstrual dönemde arttığı görülmüş (4, 80). PMS'li kadınlarda vitamin E, vitamin A veya vitamin B6 düzeylerinin normal popülasyondan farklı bulunmayan çalışmalar olsa da tartışmalar devam etmektedir (84, 85). PMS için terapötik ajanlar olarak birçok vitamin ve diyet takviyesi araştırılmıştır; bunlar arasında vitamin E, B, vitex agnus castus, kalsiyum, çinko ve magnezyum bulunmaktadır. Ancak, bu maddelerden herhangi birinin plasebodan daha etkili olduğunu gösteren kanıtlar sınırlıdır. Ayrıca, demir, magnezyum, çinko, çinko/potasyum oranı ve kalsiyumla ilgili birçok çalışma literatürde mevcut olmasına

rağmen, bunların PMS/PMDD tedavisi ve etiyolojisi üzerindeki rolü hala tartışmalıdır (4, 86-88).

Vitamin B1 ve B2'den zengin bir besin planının PMS insidansını %35 oranında azaltabileceğini gösteren çalışmalar vardır; bu nedenle B vitaminlerini içeren tahıl ürünleri, süt, et ve baklagiller gibi besinlerin PMS'li kadınlar tarafından tüketilmesi önerilmektedir. Bazı çalışmalarda yeterli yumurta, balık ve kalsiyum bakımından zengin süt ve süt ürünlerinin PMS semptomlarını azaltma olasılığı bulunduğu dikkat çekilmektedir. Balık yağı desteklerinin özellikle dismenore yaşayan kadınlarda anti-inflamatuar özelliği taşıdığından PMS oranını azaltmada etkili olabileceği düşünülmektedir (89, 90). Besinler ile Triptofan alımı serotonin hormonu miktarını etkilemektedir. Rasgon ve arkadaşları PMS'si olan ve olmayan kadınlara bir aydan daha fazla intravenöz olarak triptofan yüklemesi yapmıştır. Sonuç olarak foliküler fazda iki grupta da serotonin seviyelerinde bir artış görülmüştü (84, 85, 91, 92)

2.6. Premenstrual Sendromun Klinik Bulguları

PMS'nin rapor edilmiş belirtileri sayıca çoktur. Ancak sıklıkla karşılaşılan karakteristik belirtiler duygusal, fiziksel, davranışsal ve bilişsel başlığı altında tartışılır (2, 93). Bu belirtilerin en sık görülenleri Tablo 2. 1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. PMS klinik bulguları

Duygusal	Fiziksel	Davranışsal	Bilişsel
Üzgün hissetme Kaygı Sinirlilik	Memelerde hassasiyet ve ödem Baş ağrısı Eklem ağrısı Kas ağrısı Ekstremitelerde şişlik Kilo alımı	Sosyal geri çekilme İrritabilite Öfke patlamaları İştahda artış Uyku isteğinde artış	Kafa karışıklığı Dalgınlık Dikkati toplayamama

Bir çalışmada en sık yakınmanın kadınların %74'ü tarafından bildirilen fiziksel belirtiler olduğu, bunu %68 ile “yorgunluk/enerjisizlik” ve %67 ile “ağlamak/ ruh hali değişiklikleri” ve “öfke/sinirlilik” takip etmekte olduğu saptanmıştır (22).

2.7. Premenstrual Sendrom Tanısı

PMS tanısı için standartlaştırılmış bir ölçüm aracı bulunmamaktadır. Bu hastalığın tanısı hastanın ifadesi, hekimin doğru değerlendirme ve tanı koyma becerisi, hastanın hayat kalitesi ve etkilenme durumuna göre konur (94).

Tanıyı doğrulayan üç konu dikkate alınmalıdır:

(1) Belirtilerin PMS ile uyumlu olması.

(2) Menstrual döngünün yalnızca luteal fazında tutarlı bir şekilde ortaya çıkması.

(3) Hastanın işlevselliği ve hayat kalitesi üzerindeki olumsuz etkisi.

Hekimin tanı konusunda şüpheye düşmesi halinde, hastalara adet döngüsündeki değişkenliği değerlendirmek amacıyla ardışık aylar boyunca adet öncesi belirtilere ilişkin bir günlük tutmaları önerilmelidir. Bu amaçla "Daily Severity of Symptoms" (DDS) (Günlük Semptom Şiddeti) ölçeği kullanılabilir. DDS ölçeği, genellikle adet öncesi ve adet dönemi süresince yaşanan semptomların günlük şiddetini değerlendirmek için kullanılan bir araçtır. Bu ölçek, PMS veya PMDD gibi durumların tanı ve tedavi süreçlerinde yardımcı olabilir. DDS'nin uygulanması genellikle hastalar tarafından adet döngüsünün belirli günlerinde tamamlanır. Kadınlar, her gün kendi deneyimlerine dayanarak belirli semptomları derecelendirirler. Bu ölçek klinikte sık kullanılan, güvenilir bir ölçüm aracıdır. PMDB tanısında değerlendirilen 11 kriteri içermektedir ve belirtilerin şiddetine göre puanlandırılmaktadır. Bu ölçekler aynı zamanda tedavinin etkisinin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Ayrıca, 'Adet Öncesi Gerilim Sendromu Derecelendirme Ölçeği' ve 'Adet Öncesi Duygu durum Semptomları için Görsel Analog Ölçekler' dahil olmak üzere, PMDB'nin teşhisi için birkaç semptom derecelendirme ölçeği daha doğrulanmıştır. Retrospektif bir tarama aracı olan Premenstrual Semptom Tarama Aracı (PSST), ilk değerlendirme sırasında yardımcı olabilir ve ergenlerde kullanım için modifiye edilmiştir (95).

PMS için klinisyenin kararı önerilsede PMDB tanısı için Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, beşinci basakı kriterlerinin karşılanması gerekmektedir (DSM-5)(2). DSM-5'e göre PMDD tanı kriterleri adet döngüsünün son haftasında tekrarlayan duygusal ve fiziksel belirtiler, İntihar düşünceleri veya kendine zarar verme düşünceleri gibi şiddetli duygusal semptomlar, öfke, irritabilite, gerginlik ve

huzursuzluk gibi duygusal belirtilerdir. En az beş duygusal semptom veya fiziksel semptomlardan en az birinin bulunması gerekmektedir. Semptomların adet döneminde başlaması ve adet döneminin sonunda hızla azalması gerekmektedir. Belirtilerin kadının adet döngüsünün son haftasında tekrar etmesi gerekmektedir. Belirtilerin adet döngüsünün başka dönemlerinde bulunmaması önemlidir. Semptomların kadının günlük yaşamını bozması ve işlevselliği ciddi derecede etkilemesi gerekmektedir. Diğer psikiyatrik bozukluklar veya tıbbi durumlar nedeniyle semptomların açıklanamaz olması gerekmektedir. PMDD tanısı konabilmesi için bu kriterlerin tamamının karşılanması gerekmektedir. Bu nedenle, PMDD şüphesi olan bir kişi bir uzmana danışmalı ve gerekli değerlendirmelerin yapılmasını sağlamalıdır (2, 43).

2.8. Premenstrual Sendrom Ayırıcı Tanı

Ayrıntılı öykü ve fizik muayene, olası fiziksel ve psikiyatrik diğer hastalıkların dışlanması için önemlidir. Belirtilerin özellikle menstural döngünün luteal fazı sırasında görülmesi, adet kanaması başladığında hafifleyip kaybolması beklenir. Bulgu ve belirtilerin süreklilik göstermesi farklı bir hastalığı düşündürebilir (2). Ayırıcı tanıda fiziksel belirtilerde dismenore, migren, anemi, otoimmün hastalıklar, fibromiyalji, kollajen ve vasküler hastalıklar, hipotiroidizm, diabetes mellitus, nörolojik hastalıklar, konik pelvik ağrı, enfeksiyon, endometriozis gibi hastalıklar düşünülmelidir. Bilişsel ve duygusal belirtilerin daha belirgin olduğu durumlarda kaygı bozukluğu ve depresyon ön planda olmak üzere diğer psikiyatrik hastalıklar dikkate alınmalıdır (23, 43, 96).

2.9. Premenstrual Sendrom Tedavisi

PMS olan hastaların tanı ve tedavisinde amaç bireyin fiziksel, psikolojik ve bilişsel olarak işlevselliğini ve yaşam kalitesini arttırmaktır. PMS toplumda çok sık görülmesine rağmen bu tıbbi arayış çok sınırlıdır. MS tedavisinde farmakoterapi her zaman ilk seçenek olmuştur, ancak son araştırmalar kombinasyon tedavisinin üstün faydalarını ortaya koymuştur (23). Farmakoterapilerin yanı sıra başta bilişsel ve davranışsal terapiler, egzersizler, masaj terapisi, bunlarla birlikte beslenmenin düzenlenmesi ve egzersizin önerilmesinin faydalı olduğu gösterilmiştir (76, 97).

Ergenlerde, erişkinlerde kullanılan tedavilerin bir kısmı uygulansa da, bu yaş grubunda yeterli kontrollü randomize çalışma yoktur. Belirti ve bulguların şiddeti, bireysel farklılıklar ve hastanın tercihinine göre tedavi şekillendirilebilir. Ergenlik yaş grubunda da PMS tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri, psikolojik terapiler, farmakolojik ve alternatif tedaviler kullanılabilir (98).

Hastaların jinekolojik sorunları konusunda eğitilmesi iyi bir hasta-hekim ilişkisi ile mümkün olur. Hastanın bilgilendirilmesi kaygıyı azaltır ve iletişimi kolaylaştırır. Ergene zaman ayırmak, iyi bir öykü ve fizik muayene, belirtileri dinlemek bu bireylerin sorunlarını anlatması ve tedavi için arayışta olmasına neden olur. Aynı derecede önemli bir diğer etmen kişileri ve aile üyelerini PMS semptomlarını azaltan destekleyici davranışlar konusunda eğitmektir. Davranışçı terapilerin başa çıkma mekanizmaları güçlendirdiği bilinmektedir. Yaygın bir sorun olan, PMS'nin tanısı ve etkin tedavisi konusunda radyo, televizyon veya dijital platformlar aracılığıyla da destek sağlanabilir (2).

2.9.1. Farmakolojik Tedavi

Tedavide amaç ovulasyonun baskılanması ve patofiyolojide rolü olduğu düşünülen seks steroidlerinin hızlı dalgalanmalarının önlenmesidir, bir başka yol, patofizyolojide rol aldığı düşünülen nörotransmitterlerin kontrolü hedeflenmektedir. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve kombine oral kontraseptifler (OKS) ilk basamak tedavi ajanlarıdır (2, 23, 99).

Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

SSRI'lar, PMS tedavisinde etkili bir yöntem olabilir, ancak bu ilaçların ergenlerdeki etkinliği hakkında sınırlı veriler bulunmaktadır. Öte yandan, östrojen ve progesteron gibi hormonların serotonin düzeylerini etkileyebileceği ve PMS tanısı konmuş kadınlarda serotonin iletim reseptörlerinin sayısının az olduğu ve bu nedenle serotonin iletiminin bozulduğu gösterilmiştir. SSRI'lar, nöronal sinapta serotonin geri alımını engelleyerek sinaptik yarıktaki serotonin seviyelerini artırarak çalışır (100). Fluoksetin, sertralin ve paroksetin, PMDB tedavisi için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Essitalopram, sitalopram ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü (SNRI) venlafaksin de endikasyon dışı kullanılmış ve PMDB tedavisinde

etkinlik göstermiştir. Bu ilaçların sadece psikiyatrik değil aynı zamanda fiziksel belirti ve bulguları azalttığı gösterilmiştir. SSRI kullanımı sürekli, aralıklı, yarı-aralıklı ve sadece belirtiler ortaya çıktığında şeklinde, hastaya göre ve duruma göre düzenlenebilir (23, 100).

Sürekli Kullanım: Foliküler fazda hafif belirtilerin devam ettiği hastalarda veya eşlik eden duygu durum bozukluğu mevcut olduğunda tercih edilmesi gereken bir tedavi yöntemidir. Ayrıca düzensiz menstural döngüler nedeniyle döngü dönemlerinin sağlıklı bir şekilde tahmin edilemediği durumlarda, SSRI tedavisinin hızlı başlama ve kesilmesine bağlı yan etkiler yaşayan kişilere sürekli kullanım önerilmektedir (101).

Yarı Aralıklı Kullanım: Luteal fazda dozun artırılması gerektiği durumlarda tercih edilir (100). **Aralıklı Yöntem:** Ovulasyon dönemi tahmin edilen dönemde tedaviye başlanması ve menstruasyonun başladıktan birkaç gün sonra kesilmesi şeklinde aralıklı bir yaklaşımı içermektedir. Bu prosedür, sürekli ilaç kullanmak istemeyen ve düzenli adet gören ergenler için uygun bir alternatif olarak düşünülebilir (100).

Belirtiler Ortaya Çıktığında Kullanım: Belirtilerle ilaç hemen kullanılmaya başlanır ve menstruasyon başladıktan sonra kesilir. Bu yöntem, bireysel tedavi gereksinimleri açısından önemlidir, ancak ergen yaş grubunda uygulaması zor olabilir. Çünkü ergenlerin normal siklus süreleri 20-45 gün arasında değişebilir ve düzensiz olabilir. Bu nedenle, ovulasyonun ne zaman başladığını tahmin etmek zor olabilir. Ergenlerde menarş sonrası genellikle ilk 2 yıl nadiren ilk 4-5 yıl boyunca anovulatuvar sikluslar görülebilir ve bu nedenle PMS semptomları düzensiz bir şekilde gözlemlenebilir. Bu tedavi yönteminin ergenlerde uygulanması zorluğunu göz önünde bulundurarak değerlendirilmelidir (2, 102).

Hormon Tedavisi

PMS tedavisinde ovulasyon ve buna bağlı hormonun hızlı dalgalanmalarını önceleyecek bir diğer yöntem de OKS kullanımıdır. Yapılan araştırmalar, OKS kullanımının fiziksel belirtiler üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, duygusal ve bilişsel belirtiler konusundaki araştırmaların sonuçları daha karmaşıktır ve çeşitlilik göstermektedir. Bazı çalışmalar OKS'nin duygusal ve bilişsel

belirtilerde olumlu etkilerini desteklerken, diğerleri farklı sonuçlar elde etmiştir. Bu nedenle, PMS tedavisi ve OKS kullanımının duygusal ve bilişsel belirtiler üzerindeki etkilerini değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (2, 23, 99).

Drosperinon ve etinil östrodiol içeren formların, duygudurum ve somatik belirtilerin kontrolü konusunda plaseboya göre belirgin bir etki sağladığı tespit edilmiştir. Drosperinon, antiandrojenik ve diüretik özelliklere sahip olan bir spiranolakton grubu progestindir. Şişkinlik, meme hassasiyeti, irritabilite ve öfke kontrol gücü gibi belirtilerin bu özelliklerle ilişkilendirilmesi yapılmıştır (103).

FDA, PMDB tedavisi için 3 mg drospirenon ve 20 µg etinil estradiol içeren kombine bir OKS'nin 24 gün kullanım ve dört gün ara şeklinde kullanımını, birden fazla çalışmanın PMDB'li hastalarda belirtilerde iyileşme olduğunu gösterdikten sonra, 2006 yılında onaylamıştır. Bu ilacın etkinliği Drospirenonun spironolakton benzeri aktivitesi, daha düşük etinil estradiol dozu ve daha kısa hormonsuz dönem (geleneksel 7 gün yerine 4 gün olması), daha fazla foliküler baskılama ve daha stabil bir hormonal durum sağladığı düşünülmüştür (103-105).

Kontraseptif olmayan estradiol türevleri PMS tedavisi için kullanılmıştır, ancak bu kullanım için güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Danazol, ovulasyonun baskılanması amacıyla kullanılabilir, ancak hiperandrojenik etkileri nedeniyle tercih edilen bir tedavi yöntemi değildir(105).

PMS/PMDB tedavisi için araştırılan diğer hormonal tedaviler arasında GnRH agonistleri, bulunmaktadır. GnRH agonistleri, şiddetli PMS/PMDB için üçüncü basamak tedavi olarak kabul edilir. Fiziksel ve psikolojik belirtileri etkili bir şekilde tedavi ettikleri bilinmekle birlikte, kemik yoğunluğu üzerinde olumsuz etkileri olabileceği bulunmuştur. Bu tedavi yöntemi kemik yoğunluğu üzerine olan kötü etkisi ve ergenliği büyüme gelişmeyi baskılayıcı etkisi nedeni ile ergenler için kullanılmamaktadır (2).

Non Steroid Anti İnflamtuar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ arasında Mefenamik asit ile çalışmalar yapılmış ve bu tedavinin PMS üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. NSAİİ'ler siklooksijenazı enzimini inhibe ederek, adet öncesi dismenore, mide bulantısı, kusma, ishal ve yorgunluk belirtilerinden sorumlu olan prostaglandinlerin yapımını azaltırlar (2).

2.9.2. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Hafif-orta şiddetteki PMS varlığında ya da farmakolojik tedavi istemeyen hastalarda hastalık hakkında bilgilendirme, beslenme ve uyku konusunda eğitim ve egzersiz önerilmektedir (2, 96, 106). Egzersizin düzenli yapılması luteal fazda endorfin salınımının azalmasını engellediği için, PMS belirtilerini azalttığı düşünülmektedir (107). Egzersiz yapmak, yoga, yüzme, esneme hareketlerinin PMS belirtilerini belirgin azalttığı gösterilmiştir (106, 108). Bir çalışmada, kadınların 8 haftalık aerobik egzersiz eğitiminin ardından PMS belirtilerinde gerileme gösterilmiştir (73). American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), yalnızca belirtilerin olduğu zaman dilimi değil, her gün düzenli olarak en az 30 dakika egzersiz programı önermektedir (11). Kompleks karbonhidratlardan zengin, düşük yağ ve tuz içerikli beslenmenin, alkol ve madde kullanımının önlenmesinin belirtilerin önlenmesinde fayda sağladığı bildirilmiştir. Diyetteki potasyum miktarının azaltılmasının da yararlı olduğu gösterilmiştir (2, 4, 80). afif PMS belirti ve bulguları gösteren kadınlara, besin tüketiminde düzen değişikliği (az ve sık yemek), yağ ve tuz oranı düşük besinleri tercih etme, alkol ve kafeini azaltma, kompleks karbonhidrat bakımından zengin gıdalarla beslenme önerilmiştir. Karbonhidrat içeren besinlerin, serotonin seviyelerini artırarak PMS belirtilerini azaltabileceği düşünülmektedir (109).

Bir çalışmada, üç farklı diyet yaklaşımının karşılaştırılması yapılmıştır. Geleneksel diyet (yüksek oranda yumurta, domates sosu, meyve ve kırmızı et içeren), sağlıklı diyet (kurutulmuş meyve, baharatlar ve kuruyemişler açısından zengin) ve batılı diyet (hazır ve işlenmiş gıdalar, yüksek miktarda gazlı içecek tüketimi). Bu çalışma sonuçlarına göre, Batılı diyet ile PMS arasında bir ilişki bulunmuş, yani Batılı diyet PMS ile ilişkilendirilmiştir. Öte yandan, sağlıklı ve geleneksel beslenme alışkanlıkları ile PMS arasında ters bir korelasyon gözlenmiştir (109). Başka bir araştırmada kısa süreli olarak uygulanan aralıklı orucun PMS belirtilerini azalttığı görülmüştür. Bu durumun düşük luteal kortizol seviyelerine ve daha iyi bir parasempatik aktiviteye neden olacağı ve sonuç olarak stres kırıcı bir etki yaratacağı düşünülmüş (110).

Mikronutrienler ile ilgili pek çok çalışma ve hipotez öne sürülmüştür. Çinkonun birden fazla yararlı etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Anti-inflamatuar, antioksidan etkisi olan çinko PMS'lu kadınlara 12 hafta boyunca verildiğinde, fiziksel

ve psikolojik belirtiler üzerinde olumlu bir etkisi olduğu gösterilmiştir (86). Kalsiyum miktarının PMS'li bireylerde daha düşük olduğu saptanmış, bu nedenle kalsiyum tüketiminin arttırılması da önerilmiştir (111). Vitamin D kullanımı ile ilgili de çalışmalar vardır ve iyi vitamin düzeyinin olumlu etkileri gösterilmiştir (112). Magnezyum takviyesinin etkili olduğu düşünülmektedir. Magnezyum ve B6 vitamini kullanımının dismenore, PMS ve adet öncesi tetiklenen migreninin önlenmesi konusunda etkili olduğu bildirilmiş, kombine kullanımda kaygıyı da belirgin azalttığı gözlemlenmiştir(113).

2.9.3. Alternatif Tedaviler

PMS tedavisinde pek çok alternatif yöntem denenmiştir. Geleneksel tıpta sıkça kullanılan zerdeçal (*Curcuma longa*) ile yapılan çalışmalarda antinflatuar etkisi gösterilmiştir. Randomize çift kör kontrollü bir çalışmada PMS hastalarında kullanılmış ve belirtileri azaltmada faydalı bulunduğunda, bu etkinin anti-inflatuar ve nöromodülatör etkilere bağlanmıştır (114). Bilimsel yayınlarda bitkisel tedaviler arasında, özellikle Vitex agnus castus'un yanı sıra ginkgo biloba ve gecese fası bitkisinin de, etki düzeyleri düşük olmakla birlikte plasebo ile karşılaştırıldığında daha etkili oldukları gösterilmiştir (2, 88). Akupunkturun faydalı olduğu gösterilen çalışmalar olsada 2018 yılında yayınlanan metaanalizde etkisi olmadı tartışılmıştır (115).

Terapi yöntemleri arasında en çok çalışılan ve sağladığı fayda ispat edilen bilişsel davranışçı terapidir. Erişkinlerde bir SSRI olan fluoksetin tedavisi ile bilişsel davranışçı terapiyi karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada, her iki yöntemin de birbirine üstünlük sağlamadığı; ancak birlikte kullanıldıklarında en iyi sonuçları elde ettikleri gösterilmiştir. (116).

PMS'nin farmakolojik olmayan tedavisinde etkili olduğu düşünülen bir diğer tedavi şekli de aromaterapidir. Aromaterapi, uçucu yağlar kullanılarak uygulanan ve tedavi edici olduğuna inanılan bir yöntemdir. Yağların koku ve etkilerinin, parasempatik sinir merkezini uyardığı ileri sürülmüştür. Lavanta yağı, tatlı portakal ve bergamot çalışmaları yapılmış ve PMS belirtilerini azalttığı gösterilmiş yağlardır (4, 117).

2.10. Çölyak Hastalığı (ÇH)

2.11. Tanım

ÇH genetik yatkınlığı olan bireylerde, gluten adı verilen belirli proteinlere karşı kalıcı bir intolerans olarak tanımlanır. Bu intolerans immün aracılıklı, kronik inflamasyon ile karakterize edilen, ince bağırsak mukozasının hasar görmesiyle seyreden sistemik bir hastalıktır. Gluten, buğday, arpa, çavdar ve yulafın bazı çeşitlerinde bulunan bir protein karışımıdır. ÇH olan bireylerde, glutenin sindirimi sırasında ince bağırsağın iç yüzeyini kaplayan villuslar zarar görür ve bu durumun sonucunda emilim sorunu ile birlikte pek çok belirti ve bulgu ortaya çıkar. Çölyak enteropatisinin gelişimi, gluten proteinlerine karşı karmaşık bir otoimmün yanıtı dayanmaktadır ve bu tepki hem adaptif hem de doğuştan gelen mekanizmaları içermektedir. Bu hastalık, yaşamın herhangi bir evresinde, farklı belirtiler ve bulgularla ve değişken şiddetlerde ortaya çıkabilir. ÇH Geleneksel olarak bir bağırsak hastalığı olarak tanımlanır ancak son yıllarda gastrointestinal olmayan belirtilerin de tanımlanmasıyla birlikte multisistemik bir hastalık olarak da kabul edilmektedir. Ayrıca, bazı hastalar belirgin klinik semptomlar sergilemeden, hastalığın sessiz bir halini gösterebilirler. Bu durum, ÇH'nin belirti ve bulgularının heterojenliğini vurgulamakta ve tanı sürecini zorlaştırmaktadır (6, 118)

2.12. Çölyak Hastalığı Epidemiyolojisi

ÇH, genetik yatkınlık ile beraber çevresel etmenlerin etkileşimi ile ortaya çıktığı için dünya genelinde farklı prevalanslarda görülen bir hastalıktır. ÇH, özellikle Kuzey Avrupa kökenli popülasyonlarda daha sık görülse de diğer etnik gruplarda da rapor edilmiştir. ÇH toplumda yaklaşık %0,3-1'inde gözlemlenebilir. Ancak, birçok durumda tanı almayabilir çünkü belirtiler bazı bireylerde hafif olabilir veya tamamen farklı sağlık sorunlarıyla karıştırılabilir (119). ÇH'nin gelişimini etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler arasında çevresel tetikleyiciler, beslenme alışkanlıkları, enfeksiyonlar ve mikrobiyom çeşitliliği yer almaktadır. Özellikle Çin, Japonya gibi Asya ülkelerinde, pirincin temel bir besin kaynağı olduğu ve buğdayın tüketiminin daha düşük olduğu bölgelerdir. Bu nedenle, bu tür toplumlarda ÇH'ye daha az rastlanması, genetik etmenler ile birlikte beslenme alışkanlıklarının bir faktör

olduğunu göstermektedir (120). Prevelans Asya’da %0.5, batı dünyasında %1-3 oranında bildirilmiştir (121). Yapılan çalışmalar, ÇH prevalansının yaşla birlikte giderek arttığını göstermektedir (122).

ÇH görülme sıklığı artmakta olduğu söylenebilir. Bunun kısmen hastalığın daha iyi tanınması ve test edilmesiyle ilişkilendiği belirtilmektedir. Görülme sıklığındaki bu artış, hastalığın tespitinden bağımsız olarak, bu immün temelli bozukluğun gerçek bir artışını içermektedir. Bu artışın nedenleri bilinmemekle birlikte, çevresel faktörlerin değişmesi ve özellikle glutene karşı toleransın kaybına neden olan etkilerin rol oynayabileceği düşünülmektedir (123).

Ülkemizde ÇH sıklığına dair yapılan araştırmalarda elde edilen verilere göre, 2-18 yaş grubundaki 1000 sağlıklı çocuk üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada ÇH prevalansı %0.9 olarak belirlenmiştir. Benzer bir şekilde, 7-18 yaş grubundaki 20190 sağlıklı çocuk katılımcıyla gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise ÇH’nin prevalansı %0.47 olarak tespit edilmiştir. (124, 125).

2.13. Çölyak Hastalığı Tanısı

ÇH, klinik belirtileri açısından oldukça değişken bir tabloya sahiptir ve hastanın durumuna, yaşına ve hastalığın şiddetine bağlı olarak farklılık gösterebilir. Bazı hastalar hiç bir semptom göstermezken, diğerleri ciddi belirtiler ile başvurabilir. ÇH intestinal bir hastalık olarak bilinsede çokça barsak dışı belirti ve bulgular ile ortaya çıkabilir. Başta gelen bu belirti ve bulgular Tablo 2.2’de verilmiştir.

Tablo 2.2. ÇH belirti ve bulguları

Sindirim Sistemi Belirtileri
- İshal, yağlı veya kötü kokulu dışkı - Karın şişkinliği ve gaz - Karın ağrısı ve krampları - Bulantı ve kusma - Kabızlık - Laktoz intoleransı
Sindirim Sistemi Dışındaki Belirtiler
Dermatolojik Belirtiler - Dermatitis herpetiformis (intense kaşıntılı ve kabarcıklı döküntü) Hematolojik Belirtileri - Demir eksikliği anemisi - Vitamin ve mineral emilim bozuklukları (örneğin, B12, D vitamini, folat eksiklikleri) Nörolojik Belirtiler - Yorgunluk ve halsizlik - Baş ağrısı - Nöropati (sinir hasarı) gibi uyuşma veya karıncalanma hissi Muskuloskeletal Sistemi Belirtileri - Osteopeni veya osteoporoz - Kemik veya eklem ağrıları Endokrin Sistem Belirtileri - Menstruasyon bozuklukları - İnfertilite - Büyüme geriliği - Pubertenin gecikmesi İmmün Sistemi - Sık hastalanma ve enfeksiyonlara yatkınlık, bağışıklık sistemi zayıflığı Diğer -Büyüme ve gelişme geriliği -Boy kısalığı -Malnütrisyon

ÇH'nin tanı ve yönetimi, semptomların ciddiyetine, hastanın genel sağlık durumuna ve yaşına göre bireyselleştirilmelidir. ÇH tanısı genellikle kapsamlı bir yaklaşım gerektirir ve serolojik testler, genetik analizler ve histopatolojik değerlendirmelerin birleşimini içerir. Bu yöntemlerin uyumlu bir şekilde kullanılması, doğru tanının konulmasına ve hastanın uygun tedaviye yönlendirilmesine yardımcı olur (126).

Çocuklar için ÇH tanı kriterleri 1969'da Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Birliği (ESPGHAN) tarafından belirlenmiştir. Bu kriterlere daha sonra eklemeler olmuş ve değiştirilmiştir. ESPGHAN tarafından yayınlanan son

rehber (2020) hangi hastalara testlerin yapılması gerektiği belirlenmiştir (127). Bazı belirti ve bulguların varlığında ÇH şüphesi ile tetkik yapılması önerilmektedir. Bu durumlar tablo 2.3’de verilmiştir.

Tablo 2.3. ÇH şüphesi ile ilk basamak tetkiklerin yapılacağı durumlar

Gastrointestinal	Gastrointestinal dışı bulgular	Özel durumlar
-kronik veya aralıklı ishal/ kabızlık/ karın ağrısı - karın şişliği -tekrarlayan bulantısı ve/ veya kusma	-kilo kaybı/ kilo alamama -gecikmiş puberte, amenore - sinirlilik, kronik yorgunluk - nöropati -artrit/artralji -kronik demir eksikliği anemisi -kemik mineralizasyonunun azalması (osteopeni/osteoporoz), -tekrarlayan kırıklar -tekrarlayan aftöz stomatit -dermatit herpetiformis tipi döküntü -diş minesini kusurları -anormal karaciğer biyokimyası	- ÇH olan bireyin birinci derece akrabaları • otoimmün durumlar: Tip 1DM, tiroid hastalıkları, karaciğer hastalığı • Down Sendromu • Turner sendromu • Williams-Beuren sendromu • IgA eksikliği

2.13.1 Serolojik Testler

ÇH tanısında serolojik testler önemli bir yer tutmaktadır. Hastanın detaylı bir öykü alımı ve fizik muayenesi sonrasında, belirti ve bulgular göz önünde bulundurularak ÇH düşünüldüğünde, tercih edilecek ilk basamak tetkikler serolojik belirteçlerdir. Doku transglutaminaz IgA antikoru (tTG-IgA) testi, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle yaygın olarak

kullanılmaktadır. Dieterich tarafından tanımlanan bu test (1997), ÇH tanısında önde gelen yöntemlerden biri haline gelmiştir; İki yaşın üstündeki bireylerde, tTG-IgA testi ÇH varlığını tespit etmede en yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip tek test olarak önerilmektedir. EMA testi ise teknik olarak daha karmaşık, sübjektif bir değerlendirmeye dayalı ve özel donanım gerektiren bir yöntemdir. Bu sebeplerde n dolayı, son yıllarda EMA testli yapılan yanılsamalara karşı daha objektif ve güvenilir bir seçenek olarak dTG testi öne çıkmaktadır (128-130).

Serolojik testlerin ve endoskopik biyopsi tekniklerinin gelişmesi sayesinde, ÇH yalnızca klasik semptomları ile değil, aynı zamanda atipik, sessiz veya potansiyel formları ile de varlığı anlaşılmıştır. Bu durum, hastalığın tanısında farkındalığın artmasına ve daha çeşitli klinik durumların tanınmasına olanak tanımıştır (130).

Tüm bunlara ek olarak, serolojik testler ÇH izlenmesinde de yararlıdır. Tanıdaki başlangıç test sonuçlarının, glutensiz bir diyetin başarıyla uygulanmasıyla nasıl değiştiğini izlemek, hastalığın kontrol altında olduğunu doğrulamak ve tedaviye uyumun değerlendirilmesine yardımcı olabilir (123, 131, 132).

2.13.2. İntestinal Biyopsi

ÇH tanısında biyopsi, serolojik testlerin pozitif olduğu durumlarda hastalığın varlığını doğrulamak için kullanılan altın standarttır yöntemdir. Serolojik testleri negatif ancak klinik olarak ÇH düşünülen vakalarda da biyopsi önerilir (130).

ÇH tanısında üst gastrointestinal sistemden, özellikle duodenumdan endoskopi yoluyla doku örnekleri alınır. Histolojik değerlendirmede ÇH'ye özgü histolojik değişiklikler saptanır:

1. Villus Atrofisi: İnce bağırsak villuslarının yassılaşması veya tamamen kaybı.
2. Kript Hiperplazisi: İnce bağırsak kriptlerinin (villusların arasındaki oluklar) derinleşmesi ve büyümesi.
3. İntraepitelyal Lenfositlerin Artması: İnce bağırsak epitelinde lenfosit sayısının normalden fazla olması.

Marsh Sınıflandırması: Histolojik bulgular genellikle Marsh sınıflandırması kullanılarak değerlendirilir. Bu sınıflandırmada hasarın düzeyi 0'dan (normal mukoza) 4'e kadar (ağır atrofi ile karakterize edilmiş mukoza) derecelendirilir (133, 134).

2.14. Çölyak Hastalığında Ayırıcı Tanı

ÇH ayırıcı tanısında bu belirti ve bulgulara neden olan ve veya villus atrofinine neden olan diğer hastalıklar düşünülmelidir. ÇH, buğday, arpa çavda alerjisi, irritabl bağırsak sendromu, non-çölyak gluten hassasiyeti, enfeksiyöz enterokolitler, laktoz intoleransı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBH), giyardiyazis, radyasyon enterokoliti, kistik fibrosis, eosinofilik enterit gibi pek çok hastalıkla karışabilir (134).

2.15. Patogenez

ÇH'nin ortaya çıkışında genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim önemli bir rol oynamaktadır. Hastalık, gluten içeren besinlerin tüketilmesiyle ilişkilidir ve bu yiyecekler arpa, buğday ve çavdar gibi tahıllarda bulunan bir protein grubudur. ÇH olan bireylerde, genellikle gluten proteinini küçük peptid parçalarına ayrıştırıldıktan sonra, bu peptidler bağırsak mukozası içinde anormal bir bağışıklık yanıtını tetikler. Gluten peptidleri, bağırsak epitel hücrelerinin yüzeyine tTG sayesinde bağlanır. tTG, bu bağ gluten peptidlerini bağışıklık sisteminin tepki vereceği şekilde değiştirir (deamidasyon yapar) ve bu peptidler antijen prezentasyon hücreleri tarafından tanınabilir hale gelir (135, 136).

2.15.1 Genetik Etmenler

HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genleri, bu hastalığın gelişiminde kritik öneme sahiptir. Bu genler, antijen prezentasyonunda rol oynayan HLA sınıf II moleküllerini kodlarlar ve ÇH'nin çoğunda bu gen tiplerinden biri bulunur. HLA-DQ genlerinin bu versiyonları, değiştirilmiş gluten peptidlerini immün sisteme sunarak bağışıklık yanıtını tetiklerler. T hücreleri bu değiştirilmiş gluten peptidlerine karşı tepki gösterir ve inflamatuvar bir yanıtı başlatır. Bu inflamatuvar yanıt, ince bağırsak mukozasında kronik bir inflamasyona yol açar ve sonunda bağırsak villuslarının hasar görmesine sebep olur. Bu temel HLA risk alellerinin yanı sıra, gluten hassasiyetine non-HLA genleri de katkıda bulunur, ancak bunlar HLA genlerine kıyasla daha küçük bir etkiye sahiptir (132).

Bu genetik faktörlerin ÇH gelişme riskini büyük ölçüde artırdığını anlamak önemlidir, ancak bunlar tek başına bu durumdan sorumlu değildir. Genetik yatkınlıkla

birlikte, ÇH tetikleyen başlıca çevresel faktör glutenin tüketimidir. Ayrıca, genetik yatkınlığa sahip olmak, bir bireyin mutlaka ÇH geliştireceği anlamına gelmez, çünkü bu HLA tiplerine sahip birçok insan hiçbir zaman bu durumu yaşamaz (137).

Ailede birinci derece yakınlarında ÇH olan bireylerde risk artmaktadır. En yüksek oran ise tek yumurta ikizlerinde (%70-86 oranla), sonrasında HLA uyumlu kardeşlerde, en son olarak da ÇH olan bireylerin çocuklarındadır. Klinik bulguları olan hastalarda yeni tanı aldığı dönemde, aile birinci derece yakınları da bu hastalık yönünden taranmalıdır (132, 138).

2.15.2. Çevresel Etmenler

ÇH multifaktöryel bir hastalık olma özelliğini taşır ve pek çok etmenin bir araya gelmesi ile ortaya çıkar. Bezer genotipe sahip çocuklarda çevresel etmenlerin etkisi ile hastalığın ortaya çıkması ve seyri farklı olabilmektedir. ÇH’de gluten temel çevresel tetikleyicidir. Genetik olarak duyarlı bireylerde gluten tanıtım zamanlaması önemli hale gelir. Tamamlayıcı beslenmede glutenin eklenmesinin en uygun zamanlaması konusunda önemli bir tartışma vardır. Bu zamanlamanın ÇH gelişme riskini etkileyebileceği düşünülmektedir, ancak henüz evrensel olarak geçerli bir kesinlik oluşturulmamıştır (139, 140).

İnsan bağırsağındaki mikroorganizmaların durumu, ÇH gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Bağırsak mikrobiyota içeriğini değiştiren durumlar enfeksiyon, antibiyotik kullanımı ve beslenme değişiklikleri gibi durumlar tetikleyici olabilir. Sezaryen doğum, anne sütü alma süresi, proton pompa inhibitörü ilaç kullanımı da mikrobiyatayı değiştirebilir (141, 142).

Belirli enfeksiyonlar, özellikle enterovirus ve rotavirus gibi gastrointestinal enfeksiyonlar, ÇH’nin gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Teoriye göre, bu enfeksiyonlar genetik olarak yatkın bireylerde glutenle ilgili anormal bir immün yanıt geliştirebilir (143).

2.15.3. İmmünolojik Etmenler

ÇH olan bireyler gluten tükettiklerinde, vücutlarında uygunsuz immün tepkimeler ortaya çıkar ve bu durum ince bağırsak mukozal yüzeyinde inflamasyona ve hasara neden olur. Bu tepkimeler genellikle T-hücre aracılı immün yanıtlar

tarafından yönlendirilir. Gluten peptitleri, enzim tTG tarafından deamide edilir; bu da peptitlerin antijen sunan hücrelerde HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 molekülleri ile etkileşimini artırır. Bu etkileşim sonucunda T-hücreleri ince bağırsağa saldırmaya başlar (140).

ÇH'de glutene karşı IgA, IgG ve IgM tipinde antikorlar veya jejenumdan salgılanan plazma hücrelerinde artış gözlemlenebilir. Mukoza yüzeyindeki gliadin peptidlerine karşı lenfosit düzeyindeki artış, hücreler arası sıkı bağlantıyı bozarak bağırsak geçirgenliğinde artışa neden olabilir. Bu durum, bağırsak mukozasının bütünlüğünü etkileyebilir ve ÇH patofizyolojisine katkıda bulunabilir (144, 145).

2.16. Klinik Bulgular

ÇH belirti ve bulguları bireysel farklılıklar gösterse de iki ana başlık altında incelenir. İntestinal ve ekstraintestinal belirtiler gözlemlenir. Bu belirti ve bulgular tablo 3.3.1'de verilmiştir (146).

2.17. Çölyak Hastalığı Sınıflaması

ÇH, klinik, biyopsideki histolojik özellikler ve belirli ÇH antikorlarının bulunma durumu gibi çeşitli şekillerde sınıflandırılır.

2.17.1. Klinik Sınıflandırma:

Klasik ÇH: Malabsorpsiyon belirtileri, tekrarlayan ataklar halinde ishal, steatore (yağın dışkıyla atılması), kilo kaybı, büyüme geriliği ve tedaviye cevap vermeyen demir eksikliği anemisi gibi belirtilerle karakterizedir. Ayrıca, D vitamini ve kalsiyum eksikliği de gözlemlenebilir, ve raşitizm gelişebilir. Bu belirtiler genellikle küçük çocuklarda, özellikle anne sütünden sonra (6-24 ay) tamamlayıcı beslenmeye geçiş ve glutenle temasın ardından ortaya çıkar.

Klasik Olmayan, Atipik ÇH: Belirtilerin başlıca gastrointestinal olmadığı durumları ifade eder. Bunun yerine, belirtiler diğer organları veya sistemleri içerebilir. Atipik ÇH tanı koymak daha zordur çünkü belirtiler hafif olabilir veya başka durumları taklit edebilir, bu da tanı konmasında gecikmeye neden olabilir. Hastalar, hafif veya hatta yok denecek kadar az olan gastrointestinal belirtilerle ortaya çıkar ve bunun yerine anemi, osteoporoz veya nörolojik sorunlar gibi diğer belirtiler gösterebilir.

Sessiz ÇH: Bireylerde çölyak serolojisi pozitifdir ve ÇH'ye uygun biyopsi ve histolojik değişikliklere rağmen hastalık belirtileri görülmez. Ancak bu popülasyonun %4-5'inde ÇH belirtilerinin sonradan ortaya çıkabildiği gösterilmiştir. Risk gruplarında (Tip 1 DM, ailede birinci derece ÇH olması) ve diğer popülasyona oranla daha yüksek oranda hastalığın bu türüne rastlanılmıştır.

Potansiyel ÇH: Bireylerde seroloji pozitif saptanmış olur, ancak biyopsi üzerinde tipik ince bağırsak histolojik değişiklikleri görülmez. Bu kişilerde daha sonra ÇH geliştirebilir(147).

2.17.2. Histolojik Sınıflandırma:

Marsh sınıflandırması, ÇH görülen histolojik bulguları tanımlamak için kullanılır (127): Marsh sınıflaması, tablo 3.7.2'de verilmiştir.

Tablo 2.4. Çölyak Hastalığında Marsh Sınıflaması

Marsh 0:	Normal mukoza.
Marsh I:	Normal doku mimarisi ile artmış intraepitelial lenfositler
Marsh II:	Normal villus mimarisi ile lenfositlerin artması ve kript hiperplazisi.
Marsh III:	Lenfositlerin artışı, kript hiperplazisi ve villus atrofisi içerir, bu da daha sonra • IIIa (kısmi villus atrofisi) • IIIb (subtotal villus atrofisi) • IIIc (total villus atrofisi)

2.17.3. Serolojik Sınıflandırma:

Bu sınıflama, belirli antikorların varlığına dayanır. Anti-doku transglutaminaz (tTG) antikorları: En yaygın kullanılan ve ÇH tanısı için oldukça özgün olan bir antikor.

Anti-endomisyal antikorlar: ÇH için oldukça spesifiktir ve tTG antikorları pozitif olduğunda tanıyı doğrulamak için kullanılır.

Anti-deamidasyon gliadin peptidi antikorları: Belirli durumlarda kullanışlı olabilir, özellikle 2 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilir.

Anti-gliadin antikorları: Daha eski ve daha az spesifik testlerdir ve mevcut tanısal algoritmada yaygın olarak kullanılmaz.

2.17.4. Genetik Sınıflandırma

ÇH olan kişiler genellikle HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 haplotiplerinden birine sahiptir.

HLA-DQ2 (+): ÇH'nin büyük bir çoğunluğunu temsil eder HLA-DQ8 (+): Geriye kalan genetik olarak yatkın bireylerin çoğunluğunu oluşturur (148).

2.18. Çölyak Hastalığı Komplikasyonları

ÇH'nin olası sistemik sonuçları olabilir, diyetle uyumu kötü olan hastalarda hastalığın olası komplikasyonları daha fazla gözlemlenir. Bu hastalık vücutta pek çok sistemi etkileyebilir; bunlar arasında en iyi incelenenler iskelet, üreme, kardiyovasküler ve sinir sistemleri ile ilgilidir. Büyüme ve gelişme geriliği, zayıf diş mineleri, osteoporoz, osteopeni ve puberte sorunları gibi komplikasyonların oluşum riskleri ÇH'de artmaktadır(149). ÇH hastalığı olan bireylerde psikiyatrik bazı hastalıkların olasılığı artmıştır. Depresyon anksiyete, yeme bozukluğu normal polülsiyona göre daha fazla gözlemlenir (150).Uzun dönemde ÇH'de non-Hodgkin lenfoma, B ve T hücreli intestinal lenfomalar, ince bağırsak ve duodenal adenokarsinomların riski artmıştır (113)151).

2.19. Çölyak Hastalığının Tedavi Yöntemleri

ÇH'nin temel tedavisi, ömür boyu süren katı bir glutensiz diyet uygulamaktır. Bu tedavi, buğday, arpa, çavdar ve olası kontaminasyon veya hassasiyet nedeniyle yulaf içeren tüm gıdaların eliminasyonunu içerir. Glutensiz diyetin yanı sıra, besin eksikliklerini düzeltmek amacıyla demir, kalsiyum, D vitamini, çinko ve B vitaminleri gibi besinsel destekler de kullanılabilir. Diyetisyen danışmanlığı, glutensiz diyetle ilgili eğitim almak, gluten kontaminasyonunu önlemek ve beslenme gereksinimlerini karşılamak için faydalıdır. Düzenli sağlık kontrolü, belirtileri takip etmek, diyet uyumunu değerlendirmek ve olası komplikasyonları izlemek için önemlidir (128, 152) 1970'li yıllarda Amerika'da, Dr. Hartsook tarafından kapsamlı bir glutensiz diyet rehberi oluşturulmuştur. Daha sonra İngiltere'de araştırmacı diyetisyenler, 1975

yılında hastaların sağlığı için kanıta dayalı destekleyici bilgiler ve rehberler doğrultusunda çalışarak bir organizasyon kurmuşlardır. Bu organizasyon, Amerika ve Kanada'da ölyak alanında faaliyet gösteren diyetisyenler tarafından gözden geçirilerek 2000 yılında glutensiz diyet rehberini yeniden yayınlamıştır (153, 154).

2.19.1. Diyete Uyumun Değerlendirilmesi

H diyet uyumunun değerlendirilmesi, hastanın gluten içermeyen bir diyeti doğru bir şekilde uygulayıp uygulamadığını belirlemek için önemlidir. Semptomların İzlenmesi, kan tetkikleri, endoskopik değerlendirme takipte kullanılabilir. Hastanın bireysel beslenme günlüğü takip için önemli bir ögedir. Hekim ve diyetisyen değerlendirme süreci, hastanın H yönetiminde etkili bir şekilde yer almasını sağlamak ve olası komplikasyonları önlemek amacıyla düzenli olarak tekrarlanmalıdır (155).

Serolojik testler diyetin yanlışlarını değerlendirmede hassas yöntemler değerildir. Yeni tanı alan hastalarda hem dTG ve EMA antikorlarının gluten ile karşılaşma olsa dahi negatif bulunabilir. Vahedi ve arkadaşları EMA sonucunun, glutensiz diyetle histolojik iyileşmenin zayıf bir göstergesi olduğunu göstermişlerdir (156).

Glutensiz diyet alan bireyler yılda bir kez beslenme durumları, kemik mineral yoğunlukları, biyokimyasal bulguları değerlendirilmelidir (128).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Çalışmanın Tasarımı ve yapıldığı Yer

Bu kesitsel çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana bilim Dalında Ergen Sağlığı Bilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Beslenme ve Diyetetik Bölümü iş birliği ile yürütülmüştür.

3.2. Çalışmanın Evreni

Çalışmanın örnekleminin vaka grubu Hacettepe Üniversitesi Çocuk Gastroenterolojisi bölümünde çölyak hastalığı (ÇH) nedeniyle takipli, katılma kriterlerini taşıyan gönüllü ergen kızlardan oluşmuştur. Kontrol grubu ise Ergen Sağlığına Bilim Dalı'na başvuran ve kontrol grubu kriterlerini taşıyan gönüllü ergenlerden oluşturulmuştur. Çalışma veya kontrol grubuna dahil olmak tamamen gönüllülük esasına dayalı olup, katılımcılar istedikleri zaman çalışmadan ayrılma hakkına sahip olmuşlardır.

3.2.1. Çalışma Grubu İçin Aranan Kriterler

Araştırma grubuna dahil olma kriterleri, 12-18 yaş aralığında ergen kız olmak, en az bir yıl önce ÇH tanısı almış ve diyetle başlamış olmak, menarş sonrası en az 6 ay düzenli adet görmek idi. Bu hastaların tamamına serolojik ve histolojik olarak tanı konmuş olması planlandı. Aile ya da hastalardan çalışmaya katılmak istemeyen, ek kronik hastalığı olan ve/ veya ek psikiyatrik hastalığı olan bireyler çalışma grubuna dahil edilmemiştir. Bu hastalar Çocuk Gastroenteroloji Bölümüne rutin kontrol için gelen ÇH arasından seçilmiş olup bilgilendirilerek, kabul eden ergenler Ergen Sağlığı Bilim Dalı'na yönlendirilmiştir.

3.2.2. Kontrol Grubu İçin Aranan Kriterler

Bu gruba 12-18 yaş aralığında ergen kızlar alınmıştır. Bu bireylerin kontrol grubuna alınma şartları menarş sonrası en az 6 ay düzenli adet görmesi, aile ve bireyin çalışmaya katılmak için gönüllü olması, hastanın ek kronik hastalığı ve/ veya ek psikiyatrik hastalığının olmaması olarak belirlenmiştir. Kontrol grubu Ergen Sağlığı Bilim Dalı'na başvuran gençler arasından seçilmiştir.

3.3. Etik Kurul

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik açıdan uygun bulunmuştur (EK 1). Ayrıca katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra her bir katılımcıdan ve ailesinden yazılı onam formu alınmıştır (EK-2).

3.4. Katılımcıların Değerlendirilmesi

Her bir katılımcı ile en az bir kez yüz yüze görüşülmüştür. Bu görüşmeler sonrası çalışmaya uygun bireyler belirlenmiştir.

3.4.1. Katılımcıların Menstrual Özellikleri

Katılımcıların ayrıntılı menarş yaşı, menstrual öyküsü (döngünün ve kanamanın kaç gün sürdüğü ve kanama şiddetini öğrenmek için kaç ped kullanıldığı) ve dismenore varlığı sorgulanmıştır.

3.4.2. Katılımcıların Antropometrik Ölçümleri

Çalışmaya katılan bireylerin antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy uzunluğu, vücut kitle indeksi) yapılmış, öykü sonrasında fizik muayenesi yapılmış, ergenlik evreleri Marshal- Tanner evrelemesine göre yapılmıştır (EK-3).

3.4.3. Laboratuvar Testleri

ÇH'de Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı takiplerinde bakılan laboratuvar testlerinden doku Transglutaminaz İgA düzeyi, diyetle uyum kriterlerinden biri olarak dikkate alınmış ve sıfırın üstü değer glutene maruz kalma olarak kabul edilmiştir

3.4.4. PMS Değerlendirmesi

Çalışmaya katılma şartlarını sağlayan bireylerin tamamına Premenstrual Sendrom Ölçeği (PMSÖ) uygulanmıştır. PMSÖ, Gençdoğan tarafından Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition (DSM-III) ve Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised (DSM-III-R) temel

alınarak geliştirilmiştir. Bu ölçek geçerliliği ölçülmüştür ve premenstural dönemdeki belirtilerin şiddetini belirlemek için kullanılmaktadır (EK 4).

PMSÖ, 44 madde ve 5-li likert tipi bir ölçektir. Ölçeğin puanlamasında ‘hiç’ seçeneği bir puan alırken, ‘çok az’ seçeneği iki puan, ‘bazen’ seçeneği üç puan, ‘sık sık’ seçeneği dört puan, ‘sürekli’ seçeneği beş puan olarak değerlendirilmektedir. Ölçeğe ait 9 alt başlık vardır. Bu alt başlıklar: depresif duygu durumu (1-7. sorular), kaygı (8-11,13,15,16.sorular), yorgun olma (12,14,17,18,25,37.sorular), sinirli olma (19-23.sorular), depresif düşünceler (24,26-30,44. sorular), ağrı (31-33. sorular), iştah değişiklikleri (38-40. sorular) ve şişkinliktir (41-43. sorular). Ölçekten en az 44, en fazla 220 puan alınabilmektedir. Puanın artması, PMS belirtileri yoğunluğunun arttığı anlamına gelmektedir. Bu çalışmada da PMS skorundaki artış, PMS şiddetinin artması olarak değerlendirilmiştir. Bu ölçeğe dair alt boyutlarından alınabilecek maksimum puanın yarısını geçmek ise o semptomların bireyde olup olmadığını belirlemek için kullanılmaktadır. Değerlendirilen kontrol ve hasta gruplarındaki bireyler, PMS semptomlarına sahip olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Kesme değeri 110 olarak belirlenmiştir. PMS şiddeti açısından, PMS ölçeğinde 110 ve 150 arası alanlar hafif, 150 ve üzerinde alanlar ağır şiddette değerlendirilmiştir. Alt ölçekler belirlenen sorulara göre hesaplanmıştır.

3.4.5. Beslenmenin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan bireylerin tamamından 72 saatlik besin tüketim günlüğü doldurmaları istenmiştir. 72 saatlik besin tüketim kayıt günlüğünü nasıl dolduracakları hakkında her iki gruba da bilgi verilmiş, ölçü ve miktarları nasıl ifade edecekleri konusunda detaylandırılan bilgilendirilmişlerdir. Bu besin günlüğünün doldurulması için uygun materyal sağlanmıştır (EK-5).

ÇH olan bireyler ve ailelerine yönelik besin tüketimi ve glutensiz besine ulaşma, diyeti bozma, ev dışında yemek yeme ve glutene temas konusunda on soru sorulmuştur (EK-6).

Katılımcıların gün içinde yedikleri yemeklerin içerisine giren besinlerin miktarlarını belirlemede ise “Standart Yemek Tarifeleri” kullanılmıştır (157). Her iki grubun besin günlüğü, BEBİS 7.1 (Beslenme Bilgi Sistemi) bilgisayar programı ile analiz edilmiştir. Bu program yardımı ile diyet listelerinden bireylerin aldığı enerji,

karbonhidrat, yağ, protein miktarı ve beslenmedeki yüzdesi hesaplanmıştır. Makronutrientler dışında diyetteki kalsiyum, fosfor, çinko, vitamin A, E, B1, B2, B6, B12, C, niasin, pantotenik asit hesaplanmıştır. Magnezyum, demir, kalsiyum ve bakır miktarı not edilmiştir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022 kullanılarak bireylerin yaşına göre beslenmelerinin yeterli olup olmadığı belirlenmiş ve gruplar karşılaştırılmıştır. ÇH aynı zamanda listede gluten alıp almadığı ve beslenme öğelerinin yeterliliği konusunda bilgi alınmıştır.

3.4.6. Tedavi Uyum

ÇH olan ergenler diyetle uyumu olan ve olmayan hastalar olarak ayrıldı ve tedavi uyumu tanımı aşağıdaki kritereler göre belirlendi.

- i. Doku Transglutaminaz İgA: Trasnglutaminaz İgA titresini, ÇH rutin kontrollerinden elde edilmiştir ve pozitif kabul edilen değer glutene maruz kalma olarak kabul edilip diyet uyumsuz gruba dahil edilmiştir.
 - ii. Ergen veya ailenin diyetle uymadığının beyanı: Aile ve ergene sorularak bilgi elde edilmiştir. Diyetle uymadığı beyan edilmişse diyet uyumsuz gruba dahil edilmiştir.
 - iii. Diyetisyen tarafından yapılan değerlendirme: Hastaların üç günlük diyet listelerine göre diyetle uyan ve uymayan olarak ikiye ayrılmıştır.
- Her üç kritere göre ayrı ayrı karşılaştırmalar yapılmıştır.

İleri değerlendirme gerektiren katılımcılar

Hastaların değerlendirmeleri sonrasında PMS veya farklı bir sorun saptanmış olan hastalar değerlendirildi ve gerekli tedavi başlanarak takibe alındı. PMS'nin bir formu olan premenstural disforik hastalığı olduğu düşünülenlerin bölümümüzdeki tedavilerine ek olarak Çocuk ve Ergen Psikiyatri Bölümü Dalı'na yönlendirilmeleri sağlandı.

3.4.7. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Versiyon 15 programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışma ve kontrol gruplarına ait kesikli verilerin analizinde sayı ve yüzde dağılımları kullanıldı. Sürekli değerlerin normal dağılım durumu Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi.

Normal dağılımı olan veriler parametrik testlerle, normal dağılım göstermeyen veriler ise parametrik olmayan istatistiksel testlerle incelendi.

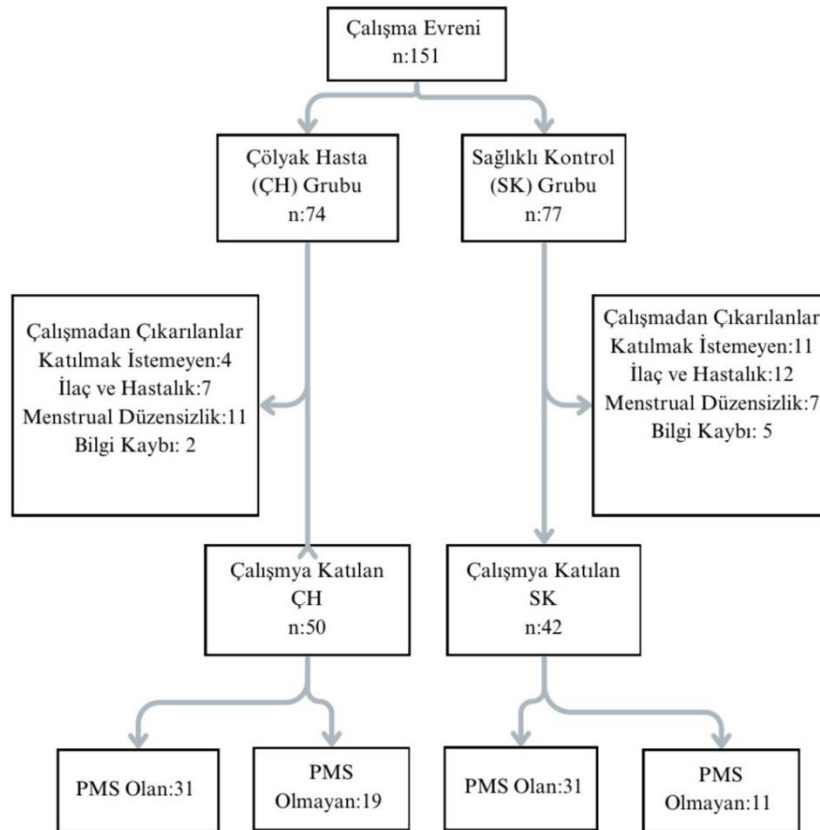
PMS olan ve olmayan bireyler sınıflandırıldıktan sonra, parametrik sürekli veriler için gruplar arasındaki değişiklikler iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi olan Bağımsız İki Örneklem t Testi ile değerlendirildi. Parametrik olmayan veriler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kesikli veriler için çalışma ve kontrol grubu arasındaki istatistiksel farklılıkları belirlemek için ki-kare testi gerçekleştirildi. İkili değişkenlerdeki korelasyon düzeyi Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.



4. BULGULAR

4.1. Klinik Veriler

Toplamda 74 çölyak hastalığı (ÇH) olan ve 77 sağlıklı ergenle çalışma ile ilgili bilgi verildi. Ancak, ÇH olan gruptan 4 kişi çalışmaya katılmayı reddetti. Ek olarak, iki hasta eksik bilgi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca, antidepresan ve/veya oral kontraseptif kullanan, kronik hastalığı olan 7 kişi ve menstural düzen kriterlerini karşılamayan 11 kişi çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu içerisindeki sağlıklı ergenlerden 11 kişi çalışmaya katılmayı kabul etmezken, beş kişi eksik bilgi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Ayrıca, antidepresan ve/veya oral kontraseptif kullanan, kronik hastalığı olan 12 kişi ve menstural düzen kriterlerini karşılamayan 7 kişinin bilgileri çalışmaya alınmadı. Sonuçta çalışma ÇH olan 50 kişinin katılımıyla, başlangıçtaki hasta sayısının %67,56'sı, sağlıklı kontrol grubundan ise 42 kişi başlangıçtaki sayının %54,54'ü ile tamamlanmıştır. Çalışmaya katılım, akış şeması olarak verilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Çalışma Popülasyonu Akış Şeması

Tablo 4.1. Çölyak ve kontrol grubunun antropometrik ve pubertal gelişim verileri

	Çölyak grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=42)	P değeri
Yaş , yıl, ortalama $\pm$ SS	14,7 $\pm$ 1,8	15,2 $\pm$ 1,2	0.235
Vücut ağırlığı , kg, ortalama $\pm$ SS	51,4 $\pm$ 10,1	55,4 $\pm$ 7,8	0.043
Boy , cm, ortalama $\pm$ SS	156,9 $\pm$ 7,9	163,7 $\pm$ 4,9	<0.001
BKİ , kg/m2, ortalama $\pm$ SS	20,8 $\pm$ 3,2	20,5 $\pm$ 2,4	0,705
Puberte Evresi , n(%)			
<i>Meme Gelişimi</i>			
Evre 4	21 (42)	7 (16.7)	0,009
Evre 5	29 (58)	35 (83.3)	
<i>Pubik Kılınma</i>			
Evre 4	23 (46)	17 (40,5)	0,594
Evre 5	27 (54)	25 (59,5)	

Beden kitle indeksi: BKİ

Tüm katılımcılara premenstrual sendrom ölçeği (PMSÖ) kullanılarak, PMS olan ve olmayan hastalar olarak ayrılmıştır. ÇH olan bireylerde PMSÖ 'ye göre 30 hasta, grubun %60'ının PMS 'si olduğu, kontrol grubunda ise 32, grubun %76,2'sinin PMS olduğu bulunmuştur.

4.2. Menstrual Özellikler Açısından Değerlendirme

ÇH ve kontrol grubunun ortalama menarş yaşları benzer olarak saptanmıştır. Benzer şekilde dismenore tarifleyen ergenlerin oranı da her iki grupta benzer olarak bulunmuştur. Yedi günden daha uzun süre adet görenlerin oranı ise ÇH grubunda belirgin olarak daha fazla saptanmıştır (p=0,030). Menstrual özelliklerin her iki grup arasında karşılaştırılması Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Çölyak ve kontrol gruplarının menstural özellikler açısından karşılaştırılması

	Çölyak grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=42)	P değeri
Menarş yaşı, ortalama±SS	11,9±0,8	12,0±0,9	0,708
Adet süresi >7 gün n(%)	28 (56)	14 (33,3)	0,030
Dismenore varlığı, n(%)	19 (38)	18 (42,9)	0,636

4.3. Premenstrual Sendrom Varlığı Ve Özellikleri Açısından İki Grubun Değerlendirmesi

ÇH grubu, diyet uyumu gözetmeksizin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama PMS ölçeği puanları açısından farklılık saptanmamıştır. Ölçek eşik değerine göre PMS varlığı ve yokluğu hesaplanmış, ayrıca PMS'nin şiddeti puanlara göre değerlendirilmiştir. Ölçeğe göre PMS olan ve olmayan gruplar arasında PMS olanların oranları hasta ve kontrol grubu arasında farklılık göstermemektedir. PMS şiddeti, puana göre ağır ve hafif olarak değerlendirildiğine grupların dağılımları benzer olarak saptanmıştır. PMS ölçeğinin alt ölçekleri değerlendirildiğinde gruplar arasında alt ölçek puanlarının da benzer olduğu görülmektedir. PMS ölçeği toplam ve alt ölçek puanlarının karşılaştırılması Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Çölyak ve kontrol gruplarının premenstural sendrom varlığı ve özellikleri açısından karşılaştırılması

	Çölyak grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=42)	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	123,5 (87,5-147,3)	132,5 (105,7-149,3)	0,384
PMS varlığı, n(%)	31 (62,0)	31 (73,8)	0,229
PMS şiddeti, n (%)			
PMS yok	19 (38)	11 (26,2)	0,467
Hafif (110-150)	20 (40)	21 (50)	
Ağır (>150)	11 (22)	10 (23,8)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	23,5±8,2	26,2±6,6	0,104
Anksiyete, medyan (ÇAA)	18,0 (11,75-26,0)	20,0 (14,0-23,5)	0,710
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	17,5 (11,0-21,0)	20,0 (13,00-22,0)	0,251
Dikkat, medyan (ÇAA)	11,0 (9,0-16,0)	12,0 (8,0-17,5)	0,517
Ağrı, medyan (ÇAA)	9,0 (4,7-11,0)	8,0 (7,0-12,0)	0,534
İştah, medyan (ÇAA)	8,5 (4,0-13,0)	8,0 (6,0-8,0)	0,653
Uyku, ortalama±SS	10,3±4,5	11,9±4,0	0,081
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	8,5 (4-12,0)	9,0 (6,0-13,5)	0,114
Yorgunluk, ortalama±SS	12,1±4,6	11,3±4,2	0,437

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstural sendrom

4.4. Çölyak Hastalarının Doku Transglutaminaz IgA Düzeylerine Göre Değerlendirilen Tedavi Uyumlarına Göre Premenstural Sendrom Açısından Değerlendirilmesi

Doku transglutaminaz IgA düzeylerine göre toplamda 16 kişi diyetine uyumsuz, 34 kişi ise uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Diyet uyumu olan ve olmayan ÇH ile kontrol grubu üçlü olarak karşılaştırıldığında; PMS ölçeği toplam puanının belirgin olarak diyet uyumlu grupta diğerlerine göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,036$). Öte yandan en yüksek PMS ölçeği puanı ortalaması diyet uyumsuz ÇH grubunda saptanırken; kontrol grubu ile aralarında belirgin farklılık görülmemiştir. Benzer şekilde PMS varlığı diyet uyumlu ÇH grubunda en düşük oranda bulunmuştur ($p=0,015$). En yüksek oran ise %87,5 ile diyet uyumsuz grupta saptanmıştır. PMS ölçeği alt ölçekleri değerlendirildiğinde depresyon ($p=0,012$) ve uyku ($p=0,030$) ortalama puanları ile ağrı ($p=0,046$) ve dikkat ($p=0,037$) medyan değerleri belirgin olarak diyet uyumlu grupta düşüktür. Diğer alt ölçek puanları arasında gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Sinirlilik dışında bütün alt ölçeklerde en yüksek puan ortalamalarına ve medyan değerlerine sahip grup diyet uyumsuz ÇH grubunda saptanmıştır. PMS ölçeği sonuçlarının her üç grup arasında karşılaştırılması Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. Doku transglutaminaz IgA düzeylerine göre diyet uyumlu ve uyumsuz çölyak hastalığı grupları ile kontrol grubunun premenstural sendrom puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması

	Diyet Uyumlu Çölyak Hastalığı (Doku transglutaminaz IgA: Negatif) n=34	Diyet Uyumsuz Çölyak Hastalığı (Doku transglutaminaz IgA: Pozitif) n=16	Kontrol n=42	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	108 (81-145)	141 (118-150)	132,5 (105,7-149,3)	0,036
PMS varlığı, n(%)	17 (50)	14 (87,5)	31 (73,8)	0,015
PMS şiddeti, n (%)				
PMS yok	17(50)	2 (12,5)	11 (26,2)	0,059
Hafif (110-150)	13 (38,2)	11 (68,8)	21 (50)	
Ağır (>150)	4 (11,8)	2 (18,8)	10 (23,8)	
Alt ölçekler				
Depresyon, ortalama± SS	21,9±7,9	27,0±7,9	26,2±6,6	0,012
Anksiyete, medyan (ÇAA)	16,5 (11,0-25,5)	21 (13,8-27,0)	20,0 (14,0-23,5)	0,388
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	17,5 (9,8-21,0)	18,0 (13,5-21,8)	20,0 (13,00-22,0)	0,334
Dikkat, medyan (ÇAA)	10,5 (6,0-14,0)	15,0 (11,0-18,0)	12,0 (8,0-17,5)	0,037
Ağrı, medyan (ÇAA)	8,0 (3,0-8,0)	11,0 (8,3-12,8)	8,0 (7,0-12,0)	0,046
İştah, medyan (ÇAA)	7,5 (3,8-13,0)	8,5 (6,3-12,8)	8,0 (6,0-8,0)	0,650
Uyku, ortalama± SS	9,6±4,8	11,9±3,6	11,9±4,0	0,030
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	7,5 (3,8-11,3)	10,0 (4,3-12,8)	9,0 (6,0-13,5)	0,158
Yorgunluk, ortalama± SS	11,3±4,8	13,9±3,7	11,3±4,2	0,124

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstural sendrom

4.5. Çölyak Hastalarının Kendi Beyanlarına Göre Değerlendirilen Tedavi Uyumlarına Göre Premenstrual Sendrom Açısından Karşılaştırılması

ÇH grubunda kendi beyanlarına göre diyetle uyumsuz grupta 16 kişi bulunmaktadır. Kendi beyanlarına göre diyet uyumlu ve diyet uyumsuz ÇH ile kontrol grubu PMS ölçek toplam puanına göre karşılaştırıldığında 108 medyan değer ile en düşük PMS ölçek değerini diyet uyumlu gruba ait olduğu saptanmıştır ($p=0,016$). Öte yandan en yüksek PMS ölçeği toplam puanı medyan değeri 149 ile yine diyet uyumsuz ÇH grubunda saptanırken; kontrol grubunun PMS ölçeği toplam puanı medyan değeri 132,5 olarak saptanmıştır ve bu farklılık da anlamlıdır. Benzer şekilde PMS varlığı diyet uyumlu çölyak grubunda en düşük oranda bulunmuştur ($p=0,015$). En yüksek oran ise %87,5 ile diyet uyumsuz grupta saptanmıştır. PMS şiddeti sınıflandırılmasına göre değerlendirildiğinde, diyet uyumsuz grubunun anlamlı olarak diğer iki grupla karşılaştırıldığında daha şiddetli PMS belirtileri yaşadığı belirlenmiştir ($p=0,006$). PMS ölçek toplam puanının ve PMS varlığının gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 6.6 'te sunulmuştur. PMS ölçeği alt ölçekleri değerlendirildiğinde depresyon ($p=0,012$) ve uyku ($p=0,030$) ortalama puanları ile anksiyete ($p=0,030$), sinirlilik ($p=0,010$), ağrı ($p=0,046$), dikkat ($p=0,037$), iştah ($p=0,023$) ve şişkinlik ($p=0,023$) medyan değerleri belirgin olarak diyet uyumlu grupta düşük saptanmıştır. Tüm bu alt ölçeklerde en yüksek puan ortalamalarına ve medyan değerlerine sahip grup diyet uyumsuz çölyak grubudur. Nonparametrik ikili karşılaştırmalar sonucu ağrı alt ölçeği ($p=0,044$) dışında tüm alt ölçekler diyet uyumsuz grup ile kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Yorgunluk alt ölçek puanları açısından ise üç grup arasında farklılık saptanmamıştır. PMS ölçeği alt ölçek sonuçlarının her üç grup arasında karşılaştırılması Tablo 5.5'da sunulmuştur.

Tablo 4.5. Kendi beyanlarına göre diyet uyumlu ve uyumsuz ÇH grupları ile kontrol grubunun premenstural sendrom puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması

	Beyana göre Diyet Uyumlu Çölyak Hastalığı n=34	Beyana göre Diyet Uyumsuz Çölyak Hastalığı n=16	Kontrol n=42	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	108 (79,3-137)	149 (136,3-166,8)	132,5 (105,7-149,3)	0,016
PMS varlığı, n(%)	17 (50)	14 (87,5)	31 (73,8)	0,015
PMS şiddeti, n (%)				0,006
PMS yok	17(50,0)	2 (12,5)	11 (26,2)	
Hafif (110-150)	14 (34,1)	6 (37,5)	21 (50)	
Ağır (>150)	3 (14,3)	8 (50,0)	10 (23,8)	
Alt ölçekler				
Depresyon, ortalama±SS	21,1±7,8	28,7±6,7	26,2±6,6	0,002
Anksiyete, medyan (ÇAA)	15,0 (11,0-24,0)	25,0 (16,8-27,0)	20,0 (14,0-23,5)	0,030
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	16,0 (9,0-20,0)	21,0 (15,0-23,8)	20,0 (13,00-22,0)	0,010
Dikkat, medyan (ÇAA)	10,0 (5,8-12,0)	15,5 (12,5-18,5)	12,0 (8,0-17,5)	0,003
Ağrı, medyan (ÇAA)	8,0 (3,0-9,3)	11,0 (10,0-12,8)	8,0 (7,0-12,0)	0,003
İştah, medyan (ÇAA)	6,0 (3,0-12,0)	12,0 (7,3-15,0)	8,0 (6,0-8,0)	0,023
Uyku, ortalama±SS	9,3±4,4	12,6±3,9	11,9±4,0	0,012
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	7,0 (3,0-9,3)	12,0 (11,0-14,5)	9,0 (6,0-13,5)	0,001
Yorgunluk, ortalama±SS	11,3±4,8	13,9±3,7	11,3±4,2	0,165

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

4.6. Çölyak Hastalarının Diyet Listelerine Göre Değerlendirilen Tedavi Uyumlarına Göre Premenstrual Sendrom Açısından Değerlendirilmesi

Üç günlük diyet listelerine göre, tedavi uyumları değerlendirilen ÇH grubunda toplamda 25 kişi diyetine uyumsuz, 25 kişi ise uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Diyet uyumu olan ve olmayan ÇH ile kontrol grubu üçlü olarak karşılaştırıldığında; PMS ölçeği toplam puanının belirgin olarak diyet uyumlu grupta diğerlerine göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Öte yandan en yüksek PMS ölçeği puanı ortalaması diyet uyumsuz çölyak grubunda saptanırken; kontrol grubu ile aralarında anlamlı farklılık gözlemlenmiştir ($p= 0,012$). PMS varlığı diyet uyumlu ÇH grubunda en düşük oranda bulunmuştur. En yüksek oran ise %80 ile diyet uyumsuz grupta saptanmıştır. PMS şiddeti göz önünde bulundurulduğunda ise yine diyet uyumsuz grubun anlamlı şekilde daha ağır PMS belirtileri yaşadığı saptanmıştır ($p=0,009$).

PMS ölçeği alt ölçekleri değerlendirildiğinde depresyon ($p=0,004$), sinirlilik ($p=0,023$), dikkat ($p=0,016$), ağrı ($p=0,001$), uyku ($p=0,001$), şişkinlik ($p=0,003$), yorgunluk ($p=0,010$) belirgin olarak diyet uyumlu grupta düşük saptanmıştır. Anksiyete ve iştah alt ölçek puanları arasında gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Sinirlilik dışında bütün alt ölçeklerde en yüksek puan ortalamalarına ve medyan değerlerine sahip grup diyet uyumsuz çölyak grubudur. PMS ölçeği sonuçlarının her üç grup arasında karşılaştırılması Tablo 4.6'da sunulmuştur.

Tablo 4.6. Diyet listesine göre diyet uyumlu ve uyumsuz çölyak grupları ile kontrol grubunun premenstural sendrom puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması

	Diyet listesine göre Diyet Uyumlu Çölyak Hastalığı n=25	Diyet listesine göre Diyet Uyumsuz Çölyak Hastalığı n=25	Kontrol n=42	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	101,0 (67,0-132,5)	146,0(114,5-161,5)	132,5(105,7-149,3)	0,001
PMS varlığı, n(%)	11,0 (44)	20,0 (80)	31 (73,8)	0,012
PMS şiddeti, n (%)				0,009
PMS yok	14(56,0)	5 (20,0)	11 (26,2)	
Hafif (110-150)	10 (40,0)	10 (40,0)	21 (50)	
Ağır (>150)	1 (4,0)	10 (40,0)	10 (23,8)	
Alt ölçekler				
Depresyon, ortalama±SS	20,5±8,4	26,6±6,9	26,2±6,6	0,004
Anksiyete, medyan (ÇAA)	14,0(11,0-25,0)	21,0 (15,5-26,0)	20,0 (14,0-23,5)	0,083
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	16,0 (8,5-19,5)	20,0 (15,0-22,5)	20,0 (13,00-22,0)	0,023
Dikkat, medyan (ÇAA)	10,0 (4,5-12,0)	14,0(11,0-16,0)	12,0 (8,0-17,5)	0,016
Ağrı, medyan (ÇAA)	7,0 (3,0-8,5)	11,0(9,0-13,0)	8,0 (7,0-12,0)	0,001
İştah, medyan (ÇAA)	6,0 (3,0-11,50)	12,0 (5,0-15,0)	8,0 (6,0-12,0)	0,153
Uyku, ortalama±SS	8,1±4,0	12,6±3,9	11,9±4,0	0,001
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	7,0 (3,0-9,0)	11,0 (4,5-13,0)	9,0 (6,0-13,5)	0,003
Yorgunluk, ortalama±SS	10,3±4,6	13,9±3,4	11,3±4,2	0,010

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

4.7. Diyet Listelerine Göre Besin Öğelerinin Değerlendirmeleri

ÇH grubunda üç günlük diyet değerlendirmesi yapılarak yaşlarına göre yeterli besin değerleri alıp almadığı hesaplanmış ve PMS puanları karşılaştırılmıştır. Protein, karbonhidrat, yağ, lif, vitamin A, vitamin E, vitamin B1, vitamin B2, niasin, pantotenik asit, vitamin B6, biotin, vitamin B12, vitamin C, magnezyum, fosfor, demir, kalsiyum, çinko ve bakır alımları değerlendirilmiş ve yeterli alanlar ile almayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır.

Protein açısından değerlendirildiğinde, hasta grubunun %86'sının yeterli miktarda protein aldığı belirlenmiştir. Diyet listelerinden elde edilen verilere göre, %90 ÇH diyetlerinde yaşlarına uygun protein oranını aldıkları bulunmuştur. Bu iki grup arasında PMS puanları ve alt ölçekler arasında farklılık bulunmamıştır. Bu bilgiler Tablo 4.7 ve 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Diyet listesine göre yeterli protein alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması (miktar)

	Yeterli Protein Alan Çölyak N=43	Yeterli Protein Almayan Çölyak N=7	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	123,0(86,0-148,0)	137,0 (112,0-141,0)	0,867
PMS varlığı, n(%)	25(58,1)	6(%85,7)	0,229
PMS şiddeti, n (%)			0,223
PMS yok	18(41,9)	1(14,3)	
Hafif (110-150)	15(34,9)	5(71,4)	
Ağır (>150)	10(23,3)	1(14,3)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	22,9(8,3)	27,4(7,3)	0,179
Anksiyete, medyan (ÇAA)	18,0(11,0-26,0)	24,0(12,0-28,0)	0,256
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	17,0(11,0-21,0)	19,0(11,0-23,0)	0,654
Dikkat, medyan (ÇAA)	11,0(9,0-16,0)	12,0(11,0-14,0)	0,944
Ağrı, medyan (ÇAA)	9,0(4,0-11,0)	7,0(5,0-9,0)	0,231
İştah, medyan (ÇAA)	8,0(4,0-13,0)	12,0(6,0-13,0)	0,290
Uyku, ortalama±SS	10,1(4,5)	11,4(5,1)	0,492
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	9,0(4,0-12,0)	5,0(3,0-9,0)	0,143
Yorgunluk, ortalama±SS	12,1 (4,9)	12,4(3,0)	0,842

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

Tablo 4.8. Diyet listesine göre yeterli protein alan ve almayan çölyak grupları ile PMS anları ve özellikleri açısından karşılaştırılması (oran)

	Yeterli Protein Alan Çölyak N=45	Yeterli Protein Almayan Çölyak N=5	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (CAA)	124,0(87,0-147,5)	115,0(87,5-146,5)	0,833
PMS varlığı, n(%)	27(60)	4(80)	0,637
PMS şiddeti, n (%)			0,831
PMS yok	18(40)	1(20)	
Hafif (110-150)	17(37,8)	3(60)	
Ağır (>150)	10(22,2)	1(20)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	23,2(8,2)	26,6(8,8)	0,385
Anksiyete, medyan (CAA)	18,0(11,5-26,0)	18,0(11,5-29,5)	0,662
Sinirlilik, medyan (CAA)	17,0(11,5-21,0)	19,0(9,5-22,5)	0,961
Dikkat, medyan (CAA)	11,0(9,0-16,0)	11,0(7,5-14,0)	0,758
Ağrı, medyan (CAA)	9,0(5,0-11,0)	6,0(4,0-9,5)	0,247
İştah, medyan (CAA)	8,0(4,0-12,5)	12,0(7,5-14,0)	0,215
Uyku, ortalama±SS	10,4(4,6)	9,4(3,8)	0,638
Şişkinlik, medyan (CAA)	9,0(4,0-12,0)	5,0(3,0-9,5)	0,254
Yorgunluk, ortalama±SS	12,2 (4,8)	11,4(2,9)	0,726

CAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

Karbonhidrat açısından değerlendirildiğinde, hasta grubunun %76'sının yeterli miktarda karbonhidrat aldığı belirlenmiştir. Diyetlerinde gerekli karbonhidrat oranını alan hastaların oranı ise %54 olarak saptanmıştır. Karbonhidrat miktarları karşılaştırıldığında, iki grup arasında PMS açısından istatistiksel fark bulunamamıştır; ancak yetersiz karbonhidrat alanların ölçek puanı daha yüksek bulunmuştur. Alt ölçeklere bakıldığında, şişkinlik hissinin istatistiksel olarak yetersiz karbonhidrat alanlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Karbonhidrat oranları değerlendirildiğinde, yeterli oranda karbonhidrat alan bireylerin ölçek puanlarının yüksek olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,088$). Alt ölçeklerde ise dikkat sorunlarının ($p=0,041$) ve uyku bozukluğunun ($p=0,006$) düşük karbonhidrat tüketenlerde daha az olduğu saptanmıştır. Bu bilgiler Tablo 4.9 ve Tablo 4.10'da detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 4.9. Diyet listesine göre yeterli karbonhidrat alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması (miktar)

	Yeterli Karbonhidrat Alan Çölyak N=38	Yeterli Karbonhidrat Almayan Çölyak N=12	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (CAA)	119,5(85,75-146,5)	129,5(89,0-154,5)	0,820
PMS varlığı, n(%)	23(60,5)	8(66,7)	0,841
PMS şiddeti, n (%)			1,000
PMS yok	15(39,5)	4(33,3)	
Hafif (110-150)	15(39,5)	5(41,7)	
Ağır (>150)	8(21,1)	3(25)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	23,3(8,5)	22,9(6,5)	0,880
Anksiyete, medyan (CAA)	18,0(11,0-26,25)	19,0(12,5-24,75)	0,991
Sinirlilik, medyan (CAA)	17,5(9,75-21,0)	17,5(13,5-21,0)	0,665
Dikkat, medyan (CAA)	11,0(7,5-16,0)	11,5(10,0-15,0)	0,945
Ağrı, medyan (CAA)	9,0(3,75-11,0)	9,5(6,25-12,0)	0,456
İştah, medyan (CAA)	7,5(3,75-12,0)	11,0(5,5-15,0)	0,176
Uyku, ortalama±SS	10,4(4,5)	9,3(4,2)	0,477
Şişkinlik, medyan (CAA)	7,0(3,0-11,0)	10,5(7,5-14,5)	0,049
Yorgunluk, ortalama±SS	11,6(4,7)	13,1(3,9)	0,321

CAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

Tablo 4.10. Diyet listesine göre yeterli karbonhidrat alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması (oran)

	Yeterli Karbonhidrat Alan Çölyak N=27	Yeterli Karbonhidrat Almayan Çölyak N=23	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (CAA)	137,0(101,0-156,0)	111,0(71,0-142,0)	0,088
PMS varlığı, n(%)	19(70,4)	12(52,2)	0,186
PMS şiddeti, n (%)			0,267
PMS yok	8(29,6)	11(47,8)	
Hafif (110-150)	11(40,7)	9(39,1)	
Ağır (>150)	8(29,6)	3(13,0)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	25,6(8,1)	21,1(7,8)	0,055
Anksiyete, medyan (CAA)	20,0(14,0-27,0)	16,0(11,0-25,0)	0,166
Sinirlilik, medyan (CAA)	20,0(11,0-22,0)	16,0(10,0-20,0)	0,133
Dikkat, medyan (CAA)	14,0(9,0-17,0)	10,0(4,0-12,0)	0,041
Ağrı, medyan (CAA)	10,0(7,0-11,0)	8,0(3,0-11,0)	0,121
İştah, medyan (CAA)	9,0(5,0-13,0)	8,0(3,0-12,0)	0,467
Uyku, ortalama±SS	11,9(4,4)	8,4(4,1)	0,006
Şişkinlik, medyan (CAA)	8,0(4,0-11,0)	9,0(3,0-13,0)	0,695
Yorgunluk, ortalama±SS	13,1(4,3)	10,9(4,8)	0,096

CAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

Lif açısından değerlendirildiğinde, hasta grubunun sadece %24'ünün, yeterli miktarda lif aldığı belirlenmiştir. PMS ölçek puanının yeterli lif alamayan ÇH olan bireylerde anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Alt ölçeklerde farklılık saptanmamıştır. Bu bilgiler tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11. Diyet listesine göre yeterli lif alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması

	Yeterli Lif Alan Çölyak N=12	Yeterli Lif Almayan Çölyak N=38	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	108,5(82,25-162,75)	126,0(91,0-144,5)	0,955
PMS varlığı, n(%)	6(50,0)	25(65,8)	0,496
PMS şiddeti, n (%)			0,017
PMS yok	6(50)	13(34,2)	
Hafif (110-150)	1(8,3)	19(50,0)	
Ağır (>150)	5(41,7)	6(15,8)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	22,9(9,5)	23,7(7,9)	0,766
Anksiyete, medyan (ÇAA)	17,5(11,25-25,5)	18,5(11,75-26,0)	0,699
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	15,0(10,25-21,0)	18,5(12,75-21,0)	0,649
Dikkat, medyan (ÇAA)	11,0(5,25-15,75)	11,5(9,0-16,0)	0,640
Ağrı, medyan (ÇAA)	9,0(5,0-11,0)	9,0(4,5-11,25)	0,810
İştah, medyan (ÇAA)	7,5(4,25-12,75)	8,5(4,0-13,5)	0,783
Uyku, ortalama±SS	11,3(4,3)	10,0(4,6)	0,422
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	7,0(4,0-10,25)	9,0(3,75-12,0)	0,314
Yorgunluk, ortalama±SS	11,8(2,8)	12,2(5,1)	0,763

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

Vitamin A değerlerine bakıldığında hastaların çoğunluğunun (%95) yeterli vitamin A aldığı ve PMS puanları açısından aralarında bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Bu bilgiler Tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.12. Diyet listesine göre Vitamin A alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması

	Yeterli Vitamin A Alan Çölyak N=45	Yeterli Vitamin A Almayan Çölyak N=5	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	128,0(87,0-147,5)	112,0(84,5-139,5)	0,571
PMS varlığı, n(%)	28(62,2)	3(60,0)	0,923
PMS şiddeti, n (%)			1,000
PMS yok	17(37,8)	2(40)	
Hafif (110-150)	18(40,0)	2(40)	
Ağır (>150)	10(22,2)	1(20)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	23,5(8,3)	24,2(8,1)	0,852
Anksiyete, medyan (ÇAA)	19,0(12,5-26,0)	12,0(9,5-21,5)	0,206
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	19,0(11,5-21,0)	16,5(8,0-20,5)	0,496
Dikkat, medyan (ÇAA)	11,0(9,0-16,0)	11,0(6,0-16,0)	0,697
Ağrı, medyan (ÇAA)	9,0(4,5-11,0)	8,0(5,5-11,0)	0,858
İştah, medyan (ÇAA)	8,0(4,0-13,0)	10,0(6,5-12,5)	0,756
Uyku, ortalama±SS	10,4(4,7)	9,4(3,0)	0,638
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	9,0(4,0-11,5)	8,0(5,0-12,0)	0,845
Yorgunluk, ortalama±SS	12,3(4,7)	10,4(4,6)	0,426

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

Vitamin E değerlerine bakıldığında hastaların %70'inin, yeterli miktarda bu besin ögesini aldığı belirlenmiştir. PMS ölçeğine bakıldığında iki grup arasında fark olmasa da alt ölçeklerde ağrı ve uykunun yetersiz vitamin E alanlarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek puan aldığı gözlemlenmiştir. Bu bilgiler Tablo 4.13'te verilmiştir.

Tablo 4.13. Diyet listesine göre Vitamin E alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması

	Yeterli Vitamin E Alan Çölyak N=35	Yeterli Vitamin E Almayan Çölyak N=15	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	112,0(85,0-147,0)	137,0(115,0-148,0)	0,236
PMS varlığı, n(%)	19(54,3)	12(80,0)	0,086
PMS şiddeti, n (%)			0,135
PMS yok	16(45,7)	3(20,0)	
Hafif (110-150)	11(31,4)	9(60,0)	
Ağır (>150)	8(22,9)	3(20,0)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	22,7(8,1)	25,5(8,5)	0,282
Anksiyete, medyan (ÇAA)	18,0(11,0-26,0)	19,0(13,0-24,0)	0,992
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	17,0(11,0-21,0)	19,0(9,0-20,0)	0,915
Dikkat, medyan (ÇAA)	11,0(8,0-16,0)	14,0(11,0-16,0)	0,202
Ağrı, medyan (ÇAA)	8,0(3,0-11,0)	10,0(8,0-12,0)	0,040
İştah, medyan (ÇAA)	7,0(3,0-13,0)	10,0(6,0-13,0)	0,223
Uyku, ortalama±SS	9,1(4,0)	13,1(4,7)	0,004
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	8,0(4,0-12,0)	9,0(4,0-12,0)	0,725
Yorgunluk, ortalama±SS	11,3(4,8)	13,9(3,8)	0,067

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

Hastaların %88'inin yeterli vitamin B1 aldığı saptanmıştır. Vitamin B1'i yeterli olan hastaların PMS şiddetinin diğer gruba göre anlamlı olarak fazla olduğu bulunmuştur. Diğer alt ölçeklerde farklılık saptanmamıştır. Bu bilgiler Tablo 4.14'de sunulmuştur.

Tablo 4.14. Diyet listesine göre Vitamin B1 alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması

	Yeterli Vitamin B1 Alan Çölyak N=44	Yeterli Vitamin B1 Almayan Çölyak N=6	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	115,0(85,25-147,50)	142,5(133,75-152,25)	0,097
PMS varlığı, n(%)	25(56,8)	6(100)	0,071
PMS şiddeti, n (%)			0,050
PMS yok	19(43,2)	0(0,0)	
Hafif (110-150)	15(34,1)	5(83,3)	
Ağır (>150)	10(22,7)	1(16,7)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	22,8(8,4)	28,7(4,6)	0,104
Anksiyete, medyan (ÇAA)	16,5(11,0-25,75)	25,0(18,75-27,25)	0,083
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	16,0(10,25-21,0)	21,5(18,0-23,5)	0,066
Dikkat, medyan (ÇAA)	11,0(8,25-15,75)	12,0(11,0-17,0)	0,236
Ağrı, medyan (ÇAA)	9,0(3,25-11,0)	10,5(6,75-11,5)	0,366
İştah, medyan (ÇAA)	9,0(4,25-12,75)	5,5(3,75-15,0)	0,798
Uyku, ortalama±SS	9,7(4,5)	13,7(3,4)	0,053
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	8,0(4,0-11,0)	11,5(3,0-13,5)	0,400
Yorgunluk, ortalama±SS	11,8(4,8)	14,3(3,1)	0,213

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

ÇH olan ergenlerin diyet listelerinden elde edilen bilgilere göre, vitamin B2 miktarı açısından hastaların %62'sinin yeterli miktarda bu besin ögesini tükettiği belirlenmiştir. İki grup arasında PMS açısından farklılık saptanamamıştır. Bu bilgiler Tablo 4.15'de detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 4.15. Diyet listesine göre Vitamin B2 alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması

	Yeterli Vitamin B2 Alan Çölyak N=31	Yeterli Vitamin B2 Almayan Çölyak N=19	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	128,0(86,0-148,0)	116(88,0-147,0)	0,712
PMS varlığı, n(%)	20(64,5)	11(57,9)	0,640
PMS şiddeti, n (%)			0,894
PMS yok	11(35,5)	8(42,1)	
Hafif (110-150)	13(41,9)	7(36,8)	
Ağır (>150)	7(22,6)	4(21,1)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	23,8(8,2)	23,2(8,4)	0,800
Anksiyete, medyan (ÇAA)	20,0(12,0-26,0)	18,0(11,0-24,0)	0,389
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	19,0(11,0-21,0)	16,0(10,0-21,0)	0,726
Dikkat, medyan (ÇAA)	12,0(9,0-16,0)	11,0(9,0-14,0)	0,489
Ağrı, medyan (ÇAA)	8,0(3,0-11,0)	10,0(6,0-11,0)	0,197
İştah, medyan (ÇAA)	9,0(3,0-13,0)	7,0(4,0-12,0)	0,968
Uyku, ortalama±SS	10,1(4,9)	10,6(4,0)	0,708
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	9,0(3,0-13,0)	8,0(5,0-12,0)	0,227
Yorgunluk, ortalama±SS	11,8(5,0)	12,6(4,1)	0,532

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

ÇH olan ergenlerin diyet listelerinden elde edilen bilgilere göre, pantotenik asit miktarı açısından hastaların 62%'sinin yeterli miktarda bu besin ögesini tükettiği belirlenmiştir. İki grup arasında PMS açısından farklılık saptanamamıştır. Bu bilgiler Tablo 4.16'da detaylı olarak sunulmuştur. PMS ölçeğinin alt ölçeklerinde de belirgin farklılık saptanamamıştır.

Tablo 4.16. Diyet listesine göre yeterli pantotenik asit (PA) alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması

	Yeterli PA Alan Çölyak N=10	Yeterli PA Almayan Çölyak N=40	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	122,5(76,5-149,0)	123,50(90,0-147,75)	0,771
PMS varlığı, n(%)	6(60,0)	25(62,5)	0,884
PMS şiddeti, n (%)			1,000
PMS yok	4(40,0)	15(37,5)	
Hafif (110-150)	4(40,0)	16(40,0)	
Ağır (>150)	2(20,0)	9(22,5)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	22,9(8,2)	23,7(8,3)	0,786
Anksiyete, medyan (ÇAA)	15,5(11,75-26,25)	18,5(11,25-26,0)	0,971
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	17,5(13,5-22,75)	17,5(11,0-21,0)	0,743
Dikkat, medyan (ÇAA)	11,5(8,75-15,75)	11,0(9,0-16,0)	0,865
Ağrı, medyan (ÇAA)	8,5(3,0-12,25)	9,0(5,25-11,0)	0,990
İştah, medyan (ÇAA)	6,0(3,0-13,5)	9,5(4,25-12,75)	0,440
Uyku, ortalama±SS	10,6(5,6)	10,3(4,3)	0,830
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	5,0(3,75-10,5)	9,0(4,0-12,0)	0,464
Yorgunluk, ortalama±SS	13,7(5,9)	11,7(4,3)	0,227

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

Diyet listelerinden elde edilen sonuçlara göre ÇH olan bireylerin %48'i yeterli miktarda B6 vitamini tüketmektedir. Yeterli ve yetersiz vitamin B6 alan ÇH'lerin PMS puanı arasında farklılık bulunamamıştır; alt ölçeklere bakıldığında şişkinliğin vitamin B6'yı yetersiz alan ÇH bireylerde anlamlı olarak daha fazla gözlemlendiği saptanmıştır (p=0,002). Bu bilgiler tablo 4.17'de ayrıntılı verilmiştir.

Tablo 4.17. Diyet listesine göre Vitamin B6 alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması

	Yeterli Vitamin B6 Alan Çölyak N=24	Yeterli Vitamin B6 Almayan Çölyak N=26	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	111,5(75,75-145,5)	137,0(97,5-150,0)	0,203
PMS varlığı, n(%)	13(54,2)	18(69,2)	0,273
PMS şiddeti, n (%)			0,526
PMS yok	11(45,8)	8(30,8)	
Hafif (110-150)	8(33,3)	12(46,2)	
Ağır (>150)	5(20,8)	6(23,1)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	21,8(9,0)	25,1(7,2)	0,160
Anksiyete, medyan (ÇAA)	15,5(11,0-26,0)	19,0(14,75-24,5)	0,419
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	16,0(9,25-20,75)	19,0(15,0-22,0)	0,152
Dikkat, medyan (ÇAA)	11,0(6,0-16,0)	11,5(9,75-15,25)	0,640
Ağrı, medyan (ÇAA)	8,0(3,0-10,75)	10,0(6,75-12,0)	0,139
İştah, medyan (ÇAA)	8,5(5,0-12,0)	8,0(3,75-15,0)	0,739
Uyku, ortalama±SS	9,0(4,3)	11,5(4,5)	0,055
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	5,5(3,0-8,75)	11,0(6,5-12,0)	0,002
Yorgunluk, ortalama±SS	11,2(4,3)	12,9(4,9)	0,195

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

ÇH grubundan alınan bilgilere göre hastaların %85.18'inin yeterli biotin aldığı saptanmıştır. PMS puanı açısından ve alt ölçeklerde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bilgiler Tablo 4.18'de verilmiştir.

Tablo 4.18. Diyet listesine göre yeterli biotin alan ve almayan çölyak grupları ile PMS ölçek puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması

	Yeterli Biotin Alan Çölyak N=23	Yeterli Biotin Almayan Çölyak N=27	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	131,0(102,0-148,0)	115,0(81,0-147,0)	0,321
PMS varlığı, n(%)	16(69,9)	15(55,6)	0,309
PMS şiddeti, n (%)			0,523
PMS yok	7(30,4)	12(44,4)	
Hafif (110-150)	11(47,8)	9(33,3)	
Ağır (>150)	5(21,7)	6(22,2)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	25,7(7,0)	21,7(8,8)	0,087
Anksiyete, medyan (ÇAA)	22,0(15,0-27,0)	16,0(11,0-24,0)	0,081
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	18,0(13,0-20,0)	16,0(9,0-21,0)	0,725
Dikkat, medyan (ÇAA)	12,0(10,0-16,0)	11,0(6,0-14,0)	0,241
Ağrı, medyan (ÇAA)	9,0(4,0-11,0)	9,0(5,0-11,0)	0,644
İştah, medyan (ÇAA)	8,0(3,0-13,0)	9,0(5,0-12,0)	0,860
Uyku, ortalama±SS	10,7(4,4)	10,0(4,7)	0,552
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	9,0(4,0-11,0)	8,0(3,0-12,0)	0,814
Yorgunluk, ortalama±SS	12,3(4,6)	12,0(4,8)	0,777

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

ÇH grubundan alınan bilgilere göre hastaların %46'sının yeterli vitamin B12 aldığı saptanmıştır. PMS puanı açısından ve alt ölçeklerde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bilgiler Tablo 4.19'de verilmiştir.

Tablo 4.19. Diyet listesine göre yeterli vitamin B12 alan ve almayan çölyak grupları ile premenstrual sendrom puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması

	Yeterli Vitamin B12 Alan Çölyak N=32	Yeterli Vitamin B12 Almayan Çölyak N=18	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	129,5(98,75-147,75)	103,5(69,0-147,0)	0,135
PMS varlığı, n(%)	23(71,9)	8(44,4)	0,055
PMS şiddeti, n (%)			0,105
PMS yok	9(28,1)	10(55,6)	
Hafif (110-150)	16(50,0)	4(22,2)	
Ağır (>150)	7(21,9)	4(22,2)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	25,1(7,3)	20,8(9,1)	0,074
Anksiyete, medyan (ÇAA)	19,5(13,25-26,0)	18,0(10,75-24,0)	0,168
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	17,5(23,5-21,0)	17,0(7,5-21,0)	0,346
Dikkat, medyan (ÇAA)	12,0(10,0-16,0)	10,5(4,0-12,5)	0,037
Ağrı, medyan (ÇAA)	9,0(3,5-11,0)	8,5(5,5-11,0)	0,862
İştah, medyan (ÇAA)	10,5(5,0-15,0)	5,5(4,0-10,5)	0,090
Uyku, ortalama±SS	10,5(4,4)	9,9(4,9)	0,666
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	9,0(5,0-12,0)	5,5(3,0-11,25)	0,189
Yorgunluk, ortalama±SS	13,0(4,6)	10,4(4,3)	0,058

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

Tablo 4.20’de vitamin C’yi yeterli alan ve almayan ÇH’si olan bireyler karşılaştırılmıştır. Bu hastaların %64’ünün yeterli vitamin C aldığı bulunmuştur. PMS ölçek puanları açısından farklılık bulunmamış olsa da C vitamini yetersiz olan grupta şişkinlik ve ağrının anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.20. Diyet listesine göre yeterli vitamin C alan ve almayan çölyak grupları ile PMS ve özellikleri açısından karşılaştırılması

	Yeterli Vitamin C Alan Çölyak N=28	Yeterli Vitamin C Almayan Çölyak N=22	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	85,25(123,5-146,25)	128,0(91,0-156,25)	0,500
PMS varlığı, n(%)	17(60,7)	14(63,6)	0,833
PMS şiddeti, n (%)			0,721
PMS yok	11(39,3)	8(36,4)	
Hafif (110-150)	12(42,9)	8(36,4)	
Ağır (>150)	5(17,9)	6(27,3)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	23,6(8,2)	23,4(8,5)	0,922
Anksiyete, medyan (ÇAA)	18,5(11,25-25,75)	18,0(12,5-26,0)	0,747
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	17,5(11,0-21,0)	17,5(11,5-21,5)	0,852
Dikkat, medyan (ÇAA)	11,0(8,25-15,75)	11,5(9,0-16,0)	0,645
Ağrı, medyan (ÇAA)	8,0(3,0-9,75)	11,0(7,0-12,0)	0,011
İştah, medyan (ÇAA)	9,0(5,0-13,0)	7,5(4,0-12,0)	0,700
Uyku, ortalama±SS	9,6(4,1)	11,2(5,0)	0,214
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	6,5(3,25-9,75)	11,0(6,5-13,5)	0,011
Yorgunluk, ortalama±SS	11,9(4,8)	12,4(4,5)	0,726

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

ÇH grubundan alınan bilgilere göre hastaların %32'sinin yeterli miktarda magnezyum aldığı saptanmıştır. PMS puanı açısından ve alt ölçeklerde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bilgiler Tablo 4.21'de verilmiştir.

Tablo 4.21. Diyet listesine göre yeterli magnezyum alan ve almayan çölyak grupları ile premenstural sendrom puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması

	Yeterli Magnezyum Alan Çölyak N=16	Yeterli Magnezyum Almayan Çölyak N=34	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	111,5(82,25-155,25)	129,5(91,0-147,25)	0,665
PMS varlığı, n(%)	9(56,3)	22(64,7)	0,566
PMS şiddeti, n (%)			0,687
PMS yok	7(43,8)	12(35,3)	
Hafif (110-150)	5(31,3)	15(44,1)	
Ağır (>150)	4(25,0)	7(20,6)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	22,6(8,3)	24,0(8,2)	0,569
Anksiyete, medyan (ÇAA)	15,5(11,25-25,5)	19,0(11,75-26,25)	0,428
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	15,5(10,25-20,75)	18,5(12,5-21,25)	0,466
Dikkat, medyan (ÇAA)	11,0(5,25-15,75)	11,5(9,75-16,0)	0,545
Ağrı, medyan (ÇAA)	8,5(3,25-10,75)	9,0(5,75-11,25)	0,502
İştah, medyan (ÇAA)	6,0(3,0-12,75)	9,0(5,0-13,5)	0,270
Uyku, ortalama±SS	10,1(5,0)	10,4(4,4)	0,786
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	7,0(4,0-10,75)	9,0(3,75-12,0)	0,738
Yorgunluk, ortalama±SS	11,8(4,1)	12,3(4,9)	0,719

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

ÇH grubundan alınan bilgilere göre hastaların %86'sının yeterli fosfor aldığı saptanmıştır. PMS puanı açısından ve alt ölçeklerde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bilgiler Tablo 4.22'de verilmiştir.

Tablo 4.22. Diyet listesine göre yeterli fosfor alan ve almayan çölyak grupları ile PMS puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması

	Yeterli Fosfor Alan Çölyak N=43	Yeterli Fosfor Almayan Çölyak N=7	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	123,0(86,0-148,0)	137,0(102,0-141,0)	0,845
PMS varlığı, n(%)	26(60,5)	5(71,4)	0,695
PMS şiddeti, n (%)			0,670
PMS yok	17(39,5)	2(28,6)	
Hafif (110-150)	16(37,2)	4(57,1)	
Ağır (>150)	10(23,3)	1(14,3)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	23,0(8,3)	27,0(6,9)	0,233
Anksiyete, medyan (ÇAA)	17,0(11,0-26,0)	24,0(18,0-28,0)	0,145
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	16,0(10,0-21,0)	20,0(16,0-23,0)	0,149
Dikkat, medyan (ÇAA)	11,0(9,0-16,0)	12,0(10,0-14,0)	0,822
Ağrı, medyan (ÇAA)	9,0(3,0-11,0)	7,0(6,0-9,0)	0,382
İştah, medyan (ÇAA)	9,0(4,0-13,0)	6,0(5,0-12,0)	0,944
Uyku, ortalama±SS	10,2(4,5)	11,3(4,5)	0,550
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	9,0(4,0-12,0)	7,0(3,0-10,0)	0,439
Yorgunluk, ortalama±SS	12,2(4,7)	11,3(4,5)	0,622

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

ÇH'nin diyet içeriği demir açısından incelendiğinde, çoğunun (%88) yeterli demir almadığı gözlemlenmiştir. Yeterli demir almayan bireylerin PMS şiddetinin, alanlara göre anlamlı şekilde daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Bu ayrıntılar Tablo 4.23'te sunulmuştur.

Tablo 4.23. Diyet listesine göre yeterli demir alan ve almayan çölyak hastaları ile PMS ölçeği puanları ve alt ölçekler açısından karşılaştırılması

	Yeterli Demir Alan Çölyak N=6	Yeterli Demir Almayan Çölyak N=44	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	157,5(104,25-168,5)	119,5(85,25-144,0)	0,062
PMS varlığı, n(%)	4(66,7)	27(61,4)	0,802
PMS şiddeti, n (%)			0,009
PMS yok	2(33,3)	17(38,6)	
Hafif (110-150)	0(0,0)	20(45,5)	
Ağır (>150)	4(66,7)	7(15,9)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	29,0(7,1)	22,8(8,1)	0,083
Anksiyete, medyan (ÇAA)	25,0(18,0-28,75)	16,5(11,0-25,75)	0,068
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	20,0(13,25-25,0)	16,5(10,25-21,0)	0,262
Dikkat, medyan (ÇAA)	14,5(10,75-17,0)	11,0(8,25-15,75)	0,168
Ağrı, medyan (ÇAA)	9,5(8,75-11,5)	8,5(3,25-11,0)	0,299
İştah, medyan (ÇAA)	12,0(5,5-13,5)	8,0(4,0-12,75)	0,327
Uyku, ortalama±SS	13,3(5,2)	9,9(4,4)	0,083
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	8,0(3,75-11,25)	8,5(4,0-12,0)	0,892
Yorgunluk, ortalama±SS	12,3(4,2)	12,1(4,7)	0,897

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

Tablo 4.24’da ÇH olan bireylerin diyet listelerinden elde edilen bilgilerden elde edilen kalsiyum miktarlarına göre yeterli kalsiyum alan ve almayan hastaları olarak ikiye ayrılmış ve PMS puanları karşılaştırılmıştır. Hastaların çoğunluğunun (%70) yeterli kalsiyum almadığı saptanmıştır. Sayı olarak PMS olan yeterli kalsiyum alamayan arasında daha fazla olsada istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Sinirlilik, dikkat ve şişkinlik alt ölçeklerinde ise yetersiz kalsiyum alanlarda daha yüksek puan saptanmıştır.

Tablo 4.24. Diyet listesine göre Kalsiyum alan ve almayan çölyak grupları ile premenstural sendrom puanları ve özellikleri açısından karşılaştırılması

	Yeterli Kalsiyum Alan Çölyak N=15	Yeterli Kalsiyum Almayan Çölyak N=35	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	111,0(71,0-142,0)	131,0(96,0-156,0)	0,096
PMS varlığı, n(%)	8(53,3)	23(65,7)	0,409
PMS şiddeti, n (%)			0,561
PMS yok	7(46,7)	12(34,3)	
Hafif (110-150)	6(40,0)	14(40,0)	
Ağır (>150)	2(13,3)	9(25,7)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	21,7(9,6)	24,3(7,6)	0,314
Anksiyete, medyan (ÇAA)	14,0(11,0-24,0)	19,0(13,0-26,0)	0,149
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	12,0(8,0-19,0)	19,0(15,0-22,0)	0,017
Dikkat, medyan (ÇAA)	9,0(4,0-14,0)	12,0(10,0-16,0)	0,048
Ağrı, medyan (ÇAA)	8,0(3,0-9,0)	10,0(6,0-11,0)	0,088
İştah, medyan (ÇAA)	7,0(3,0-12,0)	9,0(5,0-15,0)	0,140
Uyku, ortalama±SS	9,3(4,8)	10,7(4,4)	0,320
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	4,0(3,0-10,0)	9,0(5,0-12,0)	0,039
Yorgunluk, ortalama±SS	11,4(4,6)	12,4(4,7)	0,491

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

Tablo 4.25’de ÇH olan bireylerin besin listelerinden alınan bilgilere göre çinko içeriği açısından karşılaştırılmıştır. Hastalarının neredeyse yarısının çinko alımının yetersiz olduğu saptanmış, Bu durumun PMS puanı veya ölçekleri etkilemediği gözlemlenmiştir.

Tablo 4.25. Diyet listesine göre yeterli çinko alan ve almayan çölyak hastalarının PMS puanları ve alt ölçekler açısından karşılaştırılması

	Yeterli Çinko Alan Çölyak N=11	Yeterli Çinko Almayan Çölyak N=39	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	105(96,0-151,0)	124,0(86,0-147,0)	0,963
PMS varlığı, n(%)	5(45,5)	26(66,7)	0,293
PMS şiddeti, n (%)			0,251
PMS yok	6(54,5)	13(33,3)	
Hafif (110-150)	2(18,2)	18(46,2)	
Ağır (>150)	3(27,3)	8(20,5)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	24,9(9,5)	23,2(7,9)	0,537
Anksiyete, medyan (ÇAA)	17,0(15,0-27,0)	19,0(11,0-26,0)	0,425
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	16,0(11,0-20,0)	19,0(11,0-21,0)	0,526
Dikkat, medyan (ÇAA)	11,0(8,0-16,0)	11,0(9,0-16,0)	0,944
Ağrı, medyan (ÇAA)	8,0(3,0-10,0)	9,0(6,0-11,0)	0,119
İştah, medyan (ÇAA)	6,0(3,0-12,0)	9,0(5,0-13,0)	0,428
Uyku, ortalama±SS	11,3(4,7)	10,1(4,5)	0,437
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	8,0(3,0-12,0)	9,0(4,0-11,0)	0,841
Yorgunluk, ortalama±SS	11,8(4,4)	12,2(4,8)	0,822

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

Tablo 4.26’de ise besin listelerinin bakır içeriği açısından kıyaslanmış hastalar sunulmuştur. Hastaların %52’sinin yeterli bakır almadığı gözlemlenmiş ve bakır almayanlarda PMS varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,024$). Ayrıca ağrı ($p=0,003$) ve yorgunluk ($p=0,047$) alt ölçeklerinin yetersiz bakır alanlarda anlamlı yükseklik saptanmıştır.

Tablo 4.26. Diyet listesine göre yeterli bakır alan ve almayan çölyak hastalarının PMS puanları ve alt ölçekler açısından karşılaştırılması

	Yeterli Bakır Alan Çölyak N=24	Yeterli Bakır Almayan Çölyak N=26	P değeri
PMS ölçeği toplam puan, medyan (ÇAA)	103,5(82,0-147,0)	136,0(106,25-149,25)	0,197
PMS varlığı, n(%)	11(45,8)	20(76,9)	0,024
PMS şiddeti, n (%)			0,055
PMS yok	13(54,2)	6(23,1)	
Hafif (110-150)	6(25,0)	14(53,8)	
Ağır (>150)	5(20,8)	6(23,1)	
Alt ölçekler			
Depresyon, ortalama±SS	22,9(9,0)	24,2(7,5)	0,588
Anksiyete, medyan (ÇAA)	17,5(11,25-25,75)	19,0(12,5-26,25)	0,697
Sinirlilik, medyan (ÇAA)	17,5(10,25-20,0)	17,5(12,75-22,25)	0,408
Dikkat, medyan (ÇAA)	10,0(6,5-14,75)	12,0(10,0-16,25)	0,144
Ağrı, medyan (ÇAA)	8,0(3,0-9,0)	11,0(7,0-12,25)	0,003
İştah, medyan (ÇAA)	9,5(4,25-14,50)	8,0(4,0-12,0)	0,666
Uyku, ortalama±SS	9,3(4,4)	11,3(4,5)	0,125
Şişkinlik, medyan (ÇAA)	7,0(4,0-10,0)	10,5(3,75-12,25)	0,109
Yorgunluk, ortalama±SS	10,8(4,1)	13,4(4,9)	0,047

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, PMS: Premenstrual sendrom

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, çölyak hastalığı (ÇH) olan bireylerin premenstural sendrom (PMS) sıklığını, hastalığın semptomlar üzerindeki potansiyel etkilerini ve diyet uyumunun PMS üzerindeki rolünü değerlendirdik.

Çalışmamızda, ÇH olan bireylerde PMS %60'ında ve kontrol grubunun %76,2'sinde PMS bulunmuştur. Çalışmamızda, diyet uyumunu gözetmeksizin, ÇH olan bireylerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük bir PMS prevalansı ortaya çıkmaktadır, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmamızın hipotezi, ÇH olan bireylerin glutensiz diyet uygulamaları nedeniyle PMS belirti ve bulgularını farklı deneyimlediklerini öne sürmektedir. Bu hipotezin temelinde inflamasyon ve farklı besin kaynaklarının nörotransmitter düzeylerindeki etkilerinin olabileceği düşünülmektedir (45). Bu iki grup arasında fark bulunmamış olması örneklem büyüklüğü, kullanılan ölçüm yöntemi veya diğer kontrol edilmeyen değişkenlerden kaynaklanabilir, nitekim diyet uyumu gözetildiğinde farklılıklar ortaya çıkmaktadır.

Hasta ve kontrol grubu arasında PMSÖ'ye göre PMS varlığı açısından sonuçlar anlamlı olmasa da elde edilen farklı oranlar ÇH olan bireylerin diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri nedeniyle PMS semptomlarını daha iyi yönetiyor olabileceklerini düşündürülebilir. Glutensiz diyet, ÇH semptomlarını hafifletmede etkili olup, genel sağlığı ve özellikle gastrointestinal sağlığı iyileştirebilir veya glutenin ÇH'de yarattığı inflamasyon, PMS semptomlarını kötüleştirebilir. Literatürde, beslenme düzeni ve yaşam tarzı değişikliklerinin PMS semptomları üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır ve bu çalışmaların bulguları hipotezimizi desteklemektedir (4, 76). ÇH olan bireylerin glutensiz diyet uygulamaları, inflamasyonu azaltarak genel sağlık durumlarını iyileştirebilir ve PMS semptomlarının şiddetini azaltabilir. Ayrıca, glutensiz diyetin sindirim sağlığı üzerindeki olumlu etkileri, ÇH olan bireylerin PMS semptomlarını daha iyi yönetmelerine yardımcı olabileceği tartışılabilir. Literatürde, beslenmenin PMS semptomları üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar, yeterli vitamin ve mineral alımının PMS semptomlarını hafiflettiğini, sağlıklı yağ asitleri ve antioksidan açısından zengin beslenmenin de semptomları iyileştirdiğini belirtmektedir (61, 160). Glutensiz diyetin bu açıdan zenginleştirilmesi, ÇH olan bireylerde PMS yönetimini olumlu yönde etkileyebilir. Ayrıca, ÇH olan bireylerin tanı

aldıktan sonra genellikle daha sağlıklı yaşam tarzı seçimlerine yöneldikleri gözlemlenmiştir. Bu bireyler, daha düzenli uyku alışkanlıkları, stres yönetimi teknikleri ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri yapabilirler. Bu değişiklikler, PMS semptomlarının yönetiminde önemli rol oynayabilir. Sonuç olarak, çalışmamızda ÇH olan bireylerde PMS oranının daha düşük bulunması, bu bireylerin diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri nedeniyle PMS semptomlarını daha iyi yönetebildiklerini göstermektedir. Ancak, bu hipotezin doğrulanması için daha fazla araştırma gereklidir.

Çalışmamızda ÇH grubu ile kontrol grubu arasında, PMS oranlarında olduğu gibi, ortalama PMSÖ puanları açısından da anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca, PMS olan ve olmayan gruplar arasındaki oranlar açısından iki grup arasında farklılık görülmemiştir. PMS şiddeti (ağır ve hafif) açısından da grupların dağılımları benzer bulunmuştur. PMS ölçeğinin alt ölçek puanları da gruplar arasında benzerlik göstermektedir. Bu sonuçlar, PMS'nin yaygın bir sorun olduğunu ve hasta bireyler ile sağlıklı bireyler arasında PMS şiddeti ve prevalansı açısından belirgin bir fark olmadığını göstermektedir. Daha detaylı incelemede ortaya çıkan farklılıkların PMS'nin pek çok farklı etmenlerin bir araya gelmesi ile oluşabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, PMS'nin yaygınlığı ve semptomlarının çeşitliliği üzerine yapılan çalışmalar, bu bulguları destekler niteliktedir (43). Bu bağlamda fark saptanmamış olmasına rağmen, ÇH grubunun ortalama puanlarının daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgunun, diyet uyumu gözetilmeksizin elde edilen sonuçlar olduğunun altı çizilmelidir. Bulgular diyetin PMS semptomlarının yönetiminde potansiyel bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç literatürde de karşılığı olan bir tartışmadır. ÇH grubunun, PMS semptomlarını hafifletici etkiye sahip olabilecek besinler tüketmiş olabileceği ve veya daha sağlıklı bir yaşam tarzına sahip olabileceği ihtimalini gündeme getirmektedir. Bu bulgu, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin PMS üzerinde önemli bir etkisi olabileceğini ve bu konunun daha detaylı araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Nitekim, çalışmamızda diyet uyumu gözetildiğinde, bu etkinin belirgin şekilde saptandığı görülmüştür. Bu sonuçlar, PMS'nin tanı ve tedavisinde daha bütüncül bir yaklaşıma ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır. Sağlık profesyonelleri, PMS belirtilerini değerlendirme ve yönetme konusunda hem hastalık durumundaki bireylere hem de sağlıklı bireylere yönelik

stratejiler geliştirmelidir. Özellikle, PMS'nin yaşam kalitesi, iş gücü kaybı, okul devamsızlığı üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulduğunda, bu alanda daha fazla farkındalık yaratılması önemlidir.

Çalışmamızda, doku transglutaminaz IgA düzeylerine göre değerlendirilen H'de diyet uyumu ve PMS ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamızda bulgular, diyet uyumlu grubun PMS leği toplam puanının, diyet uyumsuz ve kontrol gruplarına göre belirgin olarak daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, glutensiz diyetle sıklı uyumun PMS semptomlarının şiddetini azaltabileceğini düşündürmektedir. H ve PMS arasındaki ilişkiyi araştıran spesifik bir çalışma olmamakla birlikte, diyet ve PMS ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Diyet uyumu ile PMS semptomları arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamış olsa da glutenin neden olduğu bağırsak hasarının besin emilimini etkileyerek ve hormonal dengesizlik veya nörotransmitter düzeyinde değişikliklere yol açarak PMS semptomlarını şiddetlendirebileceği düşünülebilir.

Bu çalışmada, doku transglutaminaz IgA düzeylerine göre, diyet uyumlu H'de PMS varlığı en düşük oranlarda gözlemlenirken, diyet uyumsuz grubun en yüksek oranda PMS yaşadığı saptanmıştır. Diyet uyumsuz grubun, glutene bağlı bağırsaktaki inflamasyonun etkisiyle PMS semptomlarının arttığı tartışılabilir. Glutene maruz kalmanın bağırsakta inflamasyona yol açtığı, bunun da hormonal dengeleri ve nörotransmitter salınımını etkileyerek PMS semptomlarını şiddetlendirdiği ne sürülmektedir. İnflamasyonun hem fiziksel hem de duygusal PMS belirtilerini tetikleyebileceği ve bu nedenle diyet uyumunun PMS yönetiminde önemli bir rol oynayabileceği bu bağlamda ele alınabilir. Bu durum, glutensiz diyetin H'de sadece sindirim sağlığı için değil, aynı zamanda hormonal ve duygusal denge için de önemli olduğunu göstermektedir. H'de düşük seviyeli sistemik inflamasyon durumuyla ilişkili çeşitli sistemik belirtiler ortaya çıktığından, immünolojik mekanizmalar da bu ilişkilerde rol oynayabilir. H hastalarında, hasarlı bağırsak epitelinden kaynaklanan temel besin maddelerinin düşük seviyeleri, eser elementler, mineraller ve vitaminlerin eksikliği de dahil olmak üzere malnütrisyonu neden olmakta, nöropsikiyatrik komorbiditeleri de etkileyebilecek başka bir faktördür (28). Transglutaminaz IgA varlığı inflamasyon ve oksitatif stresin belirleyicisi olarak

düşünülebilir, ayrıca farklı çalışmalarda inflamasyondan bağımsız nöropsikiyatik etkisi tartışılmıştır (161).

ÇH olan bireylerde, doku transglutaminaz IgA düzeylerine göre diyet uyumlu grubun PMS ölçeğinin alt ölçeklerinden depresyon, uyku, ağrı ve dikkat puanları da belirgin olarak daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular yine PMS ile benzer bir mekanizma üzerinden tartışılabilir. Reaktif oksijen türleri, hücrel sinyal iletiminde ve mikroorganizmalara karşı savunmada hayati roller oynar. Aşırı oksidasyon üretimi ve antioksidatif savunmaların tükenmesi, proinflamatuvar sinyal iletimini tetikleyerek hayati makromoleküllere zarar verir ve hücrel apoptoza neden olur. Beyin, daha yüksek oksijen tüketimi, daha yüksek lipid içeriği ve daha zayıf antioksidatif savunma nedeniyle oksidatif strese karşı daha savunmasızdır. Oksidatif stres, nörodejenerasyonun başlıca nedenlerinden biridir ve majör depresif bozukluğun patogeneğinde yer aldığı tartışmasız bir şekilde kanıtlanmıştır (162). Bu bağlamda gluten tüketimi olmayan ÇH bireylerde, diğer besin öğelerinin rolü hesaba katılmadığında bile, oksidatif stresin daha düşük olduğu ve depresif belirtilerin daha az gözlemleyeceği aşıkardır. Literatürde nöropsikiyatrik hastalıkların oksidatif stres ile ilişkisi çokça tartışılmış antioksidanların tedavide yeri araştırılmıştır (163, 164). Oksidasyonun bilişsel fonksiyonlar üzerine de negatif etkileri yeni araştırmalar ve çalışmaların konusu olmuştur (165). Uyku ve oksidatif stresin ise arasında karşılıklı bir ilişki olduğu ve uyku bozukluklarının oksidasyonu arttırdığı gibi bu stresin uyku bozukluklarına neden olduğu tartışılmıştır (166). Ağrı algısı ve diyetle ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu endometriosis ve kronik pelvik ağrı ile ilgilidir. Genel olarak yapılandırılmış diyetin oksidatif stresi azalttığı ve dolayısıyla ağrı algısını iyileştirildiği bildirilmiştir (167, 168). PMS patofizyolojisinde oksidatif stres ve inflamasyonun rol oynadığı bilinmektedir. Çalışmamızda, diyet uyumlu ÇH bireylerin ağrıyı anlamlı şekilde daha az hissetmesi ve daha az PMS olması bu mekanizma ile açıklanabilir.

Literatürde sağlıklı kontrollerin ÇH olan bireylerle karşılaştırıldığı bir çalışmada ÇH olan bireylerin uyku bozuklukları olduğu ve glutensiz diyetin yapılanması ile düzelmediği bir çalışma bulunsada (169), başka bir çalışmada glutensiz diyetle başladıktan sonra, başlangıç yaşı, cinsiyet ve semptom durumu ne olursa olsun, uyku skorlarında önemli bir iyileşme tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre

glutensiz diyet alan ÇH çocuklar daha kolay uykuya dalabilir ve daha az kesinti ile daha uzun süre uyuyabilirler (170). Uyku ve gluten ilişkisini irdeleyen bir başka çalışmada gluten hassasiyeti olup ÇH olmayan ve diyet yapanlar ve ÇH'ler hayat kaliteleri ve uyku kaliteleri açısından karşılaştırılmıştır. Glutene hassas bireylerin, ÇH olanlara göre diyete daha az bağlı kaldığı ve kötü yaşam kalitesi ve uyku performansları olduğu bulunmuştur (171). Bu çalışmalar ve bizim çalışmamız ışığında glutenin inflamasyon yarattığı durumlarda uyku kalitesinin bozulduğu tartışılabilir. Sonuç olarak ÇH ağırlıklı olarak gastrointestinal bir hastalık olmakla birlikte, çeşitli bağırsak dışı belirtileri de vardır. Pek çok idiyopatik nöropsikiyatrik semptomlar bu hastalarda saptanabilir. Bu vakaların çoğunluğu, yalnızca antikor titreleri ve diğer uygun incelemelerin yapılması durumunda ÇH ile ilişkilendirilebilir. Bu belirtilerin tedavisi, diyetin glutensiz diyete dönüştürülmesiyle ortadan kaldırılabilir veya en azından kontrol edilebilir.

Bir derlemede ÇH nöropsikiyatrik belirtilerinin şiddetinde glutenin rol oynadığını ortaya konmuştur. Glutensiz diyetin hastalığın prognozunu etkilediğini gösterilmiştir. Gastrointestinal bulgusu olmayan nöropsikiyatrik bulgular pediatrik yaş grubunda daha sık görüldüğü saptanmıştır. Çeşitli nörolojik durumların (nöropati, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), epilepsi ve huzursuz bacak sendromu) yalnızca glutenle anlamlı bir ilişkiye sahip olmakla kalmayıp aynı zamanda glutensiz diyetten potansiyel olarak faydalanabileceğine dair açık kanıtlar ortaya konmuştur (172). Çalışmamızda ÇH olan ve diyete uymayan bireylerin kendi beyanlarına göre anlamlı şekilde dikkat bozukluğu saptanmıştır. Bireysel beyan çok subjektif bir bildirim olsa da literatürdeki çalışmalar ışığında değerlendirilmesi gereken bir konu olduğu düşünülmelidir.

Çalışmamızda sinirlilik alt ölçeği hariç diğer tüm alt ölçeklerde, en yüksek puan ortalamaları ve medyan değerlerine sahip grup diyet uyumsuz ÇH olmuştur. Literatürde ÇH ile ilişkilendirilen 'sızdıran bağırsak' (leaky gut) sendromundan bahsedilmiş ve pek çok çalışmaya konu olmuştur. Sızıntılı bağırsak genellikle bağırsak mukozasının geçirgenliğinde artışla ilişkilendirilir; bu durum, bakterilerin, toksik sindirim metabolitlerinin, bakteriyel toksinlerin ve küçük moleküllerin kan dolaşımına 'sızmasına' izin verebilecek bir artış olarak tanımlanır. Bu durumda inflamasyonun artması ve bağırsak mikrobiyotasının değişmesine neden olmaktadır. Tüm bunlar,

ÇH'nin nöropsikiyatrik morbiditelerine katkıda bulunur. Bu bağırsak geçirgenliği durumunda, ÇH'nin sinir sistemi tutulumunun subklinik düzeylerde bile meydana geldiği gösterilmiştir. ÇH'de, sistemik inflamasyonun özellikle depresyon ve psikiyatrik komorbiditelerle ilişkilidir (173). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bu kavramlar göz önünde bulundurulduğunda literatürle uyumlu ve açıklanabilir mekanizma ile gerçekleştiği tartışılabilir.

Ek olarak literatüre bakıldığında PMS ve inflamasyon ilişkisinin karşılıklı olabileceğine dair kanıtlar da vardır. Örnek olarak bir çalışmada gram-negatif bağırsak bakterilerine verilen IgA yanıtları ile menstruasyon öncesi semptomları olan ve olmayan kadınlarda menstural döngü sırasında peri-menstural semptomlar ve seks hormonu düzeyleri arasındaki ilişkileri incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda menstural döngü sırasında önemli gram-negatif bakterilere karşı IgA yanıtlarındaki değişikliklerin geç luteal fazda zirve yaptığı ve birinci haftadan ovulasyona kadar en düşük seviyeye ulaştığı gözlemlenmiştir. Menstural döngü sırasında progesteron düzeyindeki değişiklikler ve IgA yanıtı adet döngüsüyle ilişkili değişiklikleri tetikleyebilir. Bakterilere verilen yanıtlar, böylece perimenstural, fizyolojik somatik, anksiyete, iştah artışı ve meme şişkinliğine katkıda bulunduğu saptanmıştır (174). Bu çalışma ışığında bağırsak florası ve geçirgenliğinin PMS belirtilerinin etkilenebileceği görülmektedir. ÇH'de diyet ve hastalığın ciddiyetine göre mikrobiyatanın değiştiği bilinmektedir (175). Bu çalışma ÇH için yapılmamış olsa da bu hastalarda mikrobiyatanın farklı olduğu ve diyet uyumuna göre bu mikrobiyatanın değişebileceği ve dolayısıyla menstural döngüdeki değişikliklerin etkilenebileceği söylenebilir. Literatürde, bağırsak florasının farklı sistemik hastalıklarla etkileşimde olduğu ve bu floranın değişiminin hastalığın tetiklenmesi ve iyileşmesi açısından önemli olduğu belirtilmiştir. Mikrobiyota, bağırsak ekosistemini düzeltebilir, östrojen, progesteron ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi fonksiyonlarını modüle edebilir, serotonin ve gamma-aminobutyric acid (GABA) salgılayabilir ve sistemik inflamasyonu önleyebilir (176). Tüm bu başlıklar düşünüldüğünde, PMS ve bağırsak sağlığının ilişkili olduğu düşünülmelidir. ÇH 'deki değişiklikler PMS gelişimine tüm bu mekanizmaların bir veya bir kaçı ile katkı sağlayabilir.

Bulgularımız, ÇH glutensiz diyetle sıkı bir şekilde uymalarının sadece gastrointestinal semptomları değil, aynı zamanda PMS gibi ekstraintestinal

semptomları da hafifletebileceğini göstermektedir. Bu, sağlık profesyonellerinin ÇH diyet uyumunun önemini vurgulamalarının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Diyet uyumunun sağlanması, hastaların genel sağlık durumunu ve yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirebilir. Ayrıca, diyet uyumunun izlenmesi ve desteklenmesi, ÇH'de PMS semptomlarının yönetiminde etkili bir strateji olabilir. Sonuç olarak, oksidatif stresin PMSÖ alt ölçeklerini tetiklediği bulgusu, mevcut literatürle tutarlıdır.

ÇH ve kontrol grupları farklı şekillerde karşılaştırılmıştır. ÇH olan bireylerde, gluten kullanımı sorgulandığında, kendi beyanlarına göre diyetle uyumlu ve uyumsuz olan gruplar ile kontrol grubu, PMS ölçek toplam puanları açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, doku transglutaminaz IgA 'ya benzer bulunmuştur; diyet uyumlu grubun PMS ölçek toplam puanının en düşük olduğunu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterilmiştir. En yüksek PMS ölçeği toplam puanı, diyet uyumsuz grupta bulunmuştur; kontrol grubunun PMS ölçeği toplam puanı farkı da anlamlı bulunmuştur. PMS varlığı açısından, diyet uyumlu çölyak grubunda en düşük oranın olduğu ($p=0,015$) ve en yüksek oranın ise %87,5 ile diyet uyumsuz grupta olduğu belirlenmiştir.

Hastaların kendi beyanları daha subjektif bir bakış açısı sunsa da biyomarker grubuna benzer sonuçlar elde edilmiştir ve argümanımızı güçlendirmektedir. Diyet uyumsuz gruplardaki bağırsaklardaki inflamasyon, oksidatif stres, mikro ve makro besin eksiklikleri gibi faktörlerin, hormonal ve nörotransmitter sistemler üzerinde olumsuz etkileri olabilir. Bu etkiler, PMS belirtilerini arttırabilir. ÇH olan bireylerde, gluten kullanımı sorgulandığında, kendi beyanlarına göre diyetle uyumlu ve uyumsuz olan gruplar ile kontrol grubu, PMS şiddeti sınıflandırılmasına göre, diyet uyumsuz grubun diğer iki gruba karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha şiddetli PMS belirtileri yaşadığı bulunmuştur. ÇH'deki nörolojik tutulumun ardındaki mekanizmalar tartışmalı olsada, antikor çapraz reaksiyonu, immün komplekslerinin birikmesi veya doğrudan nörotoksisite ve ciddi vakalarda vitamin veya besin eksikliği dahil gluten aracılı patogenezele ilişkili olabileceğini göstermiştir (177). PMS'nin tüm belirtileri sadece inflamasyon hipotezi veya nörotoksisite ile açıklanamaz. Tüm etkenlerin bir araya gelmesinin bu bulguların oluşmasında etkili olduğu söylenebilir. Bu sonuçlar glutensiz diyetle uyumun ÇH'de PMS semptomlarını hafifletmede önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Diyet uyumsuz ÇH'lerin daha yüksek PMS toplam

puanlarına ve daha şiddetli PMS semptomlarına sahip olması, diyetin semptom yönetiminde ne kadar kritik olduğunu vurgulamaktadır. Literatürde, glutensiz diyetin inflamasyonu azalttığı ve hormonal dengeyi iyileştirdiği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (178). Bu çalışmanın bulguları, mevcut literatürü desteklemekte ve glutensiz diyetin ÇH’lerde genel sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini vurgulamaktadır.

ÇH olan bireylerde, gluten kullanımı sorgulandığında, kendi beyanlarına göre diyetle uyumlu ve uyumsuz olan gruplar ile kontrol grubu, değerlendirildiğinde PMS ölçeği alt ölçeklerinde depresyon, uyku, anksiyete, sinirlilik, ağrı, dikkat , iştah ve şişkinlik medyan değerleri belirgin olarak diyet uyumlu grupta düşük bulunmuştur. Alt ölçeklerin uyumsuz grupta daha yüksek bulunması ÇH’de inflamasyon, besin ve vitamin eksikliği veya doğrudan nöronların etki altına alınması veya hormon seviyelerindeki dengesizlikler açısından tartışılabilir.

Bu çalışmada, üç günlük diyet listelerine göre değerlendirilen ÇH grubunda diyet uyumu ve PMS ilişkisi incelenmiştir. En yüksek PMS ölçeği puanı ortalaması diyet uyumsuz çölyak grubunda bulunurken, kontrol grubu ile aralarında anlamlı farklılık gözlemlenmiştir. PMS varlığı açısından da diyet uyumlu ÇH grubunda en düşük oranda bulunmuştur, en yüksek oran ise %80 ile diyet uyumsuz grupta saptanmıştır. PMS şiddeti göz önünde bulundurulduğunda, yine diyet uyumsuz grubun anlamlı şekilde daha ağır PMS belirtileri yaşadığı saptanmıştır. Bu bulgular, daha önceki yöntemlerin güvenilirliğini göstermektedir.

Çalışmamız, diyet uyumu ile PMS arasındaki ilişkinin önemini vurgulamakta ve diyet uyumunun PMS semptomlarını hafifletmede önemli bir faktör olduğunu öne sürmektedir. Literatürde, diyetin bağırsak sağlığı ve hormonal dengenin yanı sıra psikolojik sağlık üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar, bu bulguları desteklemektedir. Özellikle, glutenin sinir sistemi üzerindeki etkileri ve bağırsak florasını değiştirme potansiyeli, PMS semptomlarını etkileyebilecek mekanizmalar arasında gösterilmiştir (178). Bulgularımız, ÇH’lerde diyet uyumunun sadece gastrointestinal semptomları değil, aynı zamanda PMS gibi ekstraintestinal semptomları da etkileyebileceğini göstermektedir. Sağlık profesyonelleri, bu bulguları dikkate alarak ÇH’leri yönlendirirken, diyet uyumunun önemini vurgulamalı ve hastaları bu konuda teşvik etmelidir. Ayrıca, diyet uyumunun izlenmesi ve

desteklenmesi, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve semptomları yönetmek için önemli bir strateji olabilir.

Diyet uyumlu ÇH'de depresyon, sinirlilik, dikkat eksikliği, ağrı, uyku bozuklukları, şişkinlik ve yorgunluk gibi PMS ölçeği alt ölçeklerinde düşük puanlar elde edilmesi, glutensiz diyetin yalnızca fiziksel değil, aynı zamanda duygusal ve bilişsel semptomlar üzerinde de etkili olduğunu gösterebilir. Anksiyete ve iştah ölçeklerinde gruplar arasında fark saptanmamış olması, bu iki semptomun glutensiz diyet ve ÇH ile potansiyel olarak daha karmaşık ilişkilere işaret ediyor olabilir. Bu, diğer faktörlerin (psikolojik, sosyal veya başka tıbbi sorunlar) bu semptomlar üzerinde daha ağır basabileceğini düşündürülebilir. Literatürde, kronik hastalığı olan bireylerde depresyon ve kaygının tedaviye uyumu azalttığı gösterilmiştir; bu durum, diyet uyumunun ve depresyonun karşılıklı bir ilişki içinde olabileceğini düşündürmektedir(179). Yorgunluk, inflamasyon ve diyet arasında literatürde tartışılan ilişki, 'antiinflamatuvar diyet' kavramını gündeme getirmiştir(180). Ağrı ve inflamasyon arasındaki bağlantı, diyetteki değişikliklerin bu duruma etkilerini ortaya koymaktadır. Diyet uyumlu ÇH'de oksidatif stresin daha az olması nedeniyle uyku sorunlarının yaşanmadığı varsayılabilir (181).

Glutensiz diyet uyumu olan bireylerdeki azalmış PMS semptom şiddeti, diyet ve yaşam tarzı müdahalelerinin bu semptomları yönetmede ne kadar etkili olabileceğinin bir göstergesidir. ÇH olan bireylerde diyet uyumlu ve diyet uyumsuz gruplar arasında PMSÖ alt ölçek puanlarındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar, PMS semptomlarının yönetimi için çeşitli potansiyel etkileri açısından tartışılabilir. Depresyon, irritabilite, dikkat, ağrı, uyku, şişkinlik ve yorgunluk alt ölçeklerinde diyet uyumlu grupta daha düşük puanlar, sıkı bir glutensiz diyete bağlı kalmanın PMS semptomlarının şiddetini azaltmada önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Bu, diyet yönetiminin ÇH olan hastaların bütüncül bakımı kapsamında önemini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, bulgular, ÇH'de ekstraintestinal semptomların yönetiminin gastrointestinal iyilik haliyle bağlantılı olduğunu göstermektedir. Sağlık hizmeti sağlayıcıları, tedavi planlarını ve diyet uyumunu önerirken bu geniş etkileri göz önünde bulundurmalıdır. Bu hasta grubu için glutensiz bir diyetin hem mental (depresyon, irritabilite, dikkat) hem de fiziksel sağlığı (ağrı, şişkinlik, yorgunluk)

etkileyen semptomları azalttığı göz önüne alındığında, diyetin ÇH olanlar için genel iyilik halindeki rolü vurgulanmaktadır. Bu, tedavi rejiminin bir parçası olarak psikolojik destek ve beslenme danışmanlığına daha fazla önem verilmesine yol açabilir. Diyet uyumunun önemine ilişkin eğitim, bu daha geniş sağlık faydalarını vurgulamak için özelleştirilebilir.

Glutensiz bir diyetin PMS üzerindeki olumlu etkilerini anlamak, hastaları sıkı diyet uyumunu sürdürmeye motive edebilir. Glutenin bilinmeyen kaynakları hakkında eğitim, psikolojik destek ve destek gruplarına yönlendirme de yer alabilir. Bu noktaların kolektif anlayışı, sadece ÇH'yi değil, aynı zamanda ilişkili PMS semptomlarını yönetmede de daha etkili ve kapsamlı bir yaklaşıma katkıda bulunabilir ve bu da her iki durumdan etkilenen bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde artırabilir.

Çalışmamızda menstural özelliklere bakıldığında dismenore prevalansının her iki grupta da benzer olması, ÇH'nin ağrılı adet görme üzerinde spesifik bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Literatürde bu konu ile ilgili bilgi oldukça kısıtlıdır. Ancak, ÇH grubunda yedi günden daha uzun süre adet görenlerin oranının daha yüksek bulunması, ÇH'nin adet süresi üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Bir çalışmada ÇH olan kadınlarda diğer jinekolojik problemlerin yanı sıra anormal uterin kanama (AUK) riskinin anlamlı şekilde arttığını göstermiştir. Glutensiz diyetle uyum arttıkça bu sorunların azaldığı gösterilmiştir(186). AUK'de kesin mekanizması belirsizdir, ancak ÇH'de ince bağırsaktaki hasar, villusların yapısını bozarak besin emilimini ve barsak mikrobiyatayı bozar. ÇH'li bireylerde, özellikle folik asit ve B12 vitamini ve K vitamini gibi pıhtılaşma sürecinde rol oynayan önemli besin maddelerinin yetersizliği sıkça görülmektedir. Folik asit ve B12 vitamini, DNA sentezi ve hücre bölünmesi gibi temel biyolojik süreçlerde rol oynar ve bunların eksikliği, endometrial hücrelerin düzgün yenilenmesini ve hormonal düzenlemeyi bozarak AUK'ye neden olabilir. Diğer yandan ÇH'nin menstural döngü üzerindeki etkisi, hipotalamik-pitüiter-ovaryan aksın disfonksiyonuyla ilişkilendirilmektedir. ÇH'de görülen besin eksiklikleri, bu aksın işleyişini bozarak hormonal dengesizliklere yol açabilir. Örneğin, düşük folik asit seviyeleri, östrojen ve progesteron üretimini etkileyebilir ve bu da ovulasyon sorunlarına ve düzensiz adet kanamalarına neden olabilir. Aynı zamanda, B12 vitamini eksikliği, homosistein seviyelerinin artmasına

ve endometrial dokunun sağlığının bozulmasına yol açarak AUK riskini artırabilir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, H'nin inflamatuvar ve immünolojik süreçlerinin menstural döngüyü etkileyebileceği yönündeki literatürle uyumludur (187). H grubunda yedi günden daha uzun süre adet görenlerin oranının yüksek bulunması, bu mekanizmalara bağlı olabilir.

Bu çalışmada, H olan bireylerde, PMS semptomları üzerinde çeşitli besin maddelerinin etkisi incelenmiştir. Hastaların protein, karbonhidrat, lif, vitamin ve mineral alımları değerlendirilmiştir. H olan bireylerin %86'sının yeterli protein, %76'sının yeterli karbonhidrat aldığı, ancak lif alımının sadece %24'nde yeterli olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, H olan bireylerin beslenme yelpazesinin daralmasının yeterli besin alımını engellediğini göstermektedir. İnflamasyondan bağımsız olarak yetersiz veya dengesiz besin alımlarının da PMS ile birlikte farklı sorunlara yol açabileceği tartışılabilir.

Elde edilen sonuçlar literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte, bu konudaki araştırmalar çeşitlilik göstermektedir. Bazı alışmalar, belirli besin maddelerinin PMS semptomlarını azaltabileceğini ne sürerken, diğerleri bu etkinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Örneğin, makro besin öğelerinin (proteinler, yağlar, karbonhidratlar, lifler) tüketimi ile PMS arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, maltozun PMS ile ilişkili olabileceği saptanmıştır(4).

Çalışmamız, H olan bireylerde beslenme yetersizliklerinin PMS semptomları üzerinde potansiyel bir etkisi olabileceğini öne sürmektedir. Bu durum, H'nin beslenme kısıtlamalarının PMS semptomları üzerindeki etkisini daha iyi anlamak için daha kapsamlı araştırmalar yapılmasını gerektirmektedir. Ayrıca, besin öğelerinin PMS zerindeki etkilerini daha kesin olarak belirleyebilmek için, inflamasyon ve diğer biyolojik mekanizmaların dikkate alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Protein alımı açısından iki grup arasında PMS puanları ve alt ölçekler açısından belirgin bir fark bulunmamıştır. Tahnkur ve arkadaşlarının çalışmasında yeterli protein tüketenlerin PMS bulgularının daha hafif olduğu gösterilmiştir. Tahnkur ve arkadaşlarının çalışmasında yeterli protein tüketenlerin PMS bulgularının daha hafif olduğu gösterilmiştir. Laktovejetaryen veya ovolaktovejetaryen katılımcılar, vejetaryen olmayan bir diyeti tercih edenlere göre daha hafif PMS semptomları bildirirmiştir. Protein alımı, çeşitli potansiyel fizyolojik mekanizmalar yoluyla PMS

ile ilişkilendirilmiştir. Hayvansal kaynaklı gıda kaynaklarından protein alımının artması, belirli PMS semptomlarının öncüsü olabilen östrojen/östradiol düzeylerinin yükselmesiyle bağlantılı olduğu düşünülmüştür. Bir çalışmaya göre luteal faz sırasında proteinlerin karbonhidratlarla değiştirilmesi PMS görülme riskini artırabilir (188). Bizim çalışmamızda örneklemin küçük olması ve söz konusu bulguların ek bir morbiditesi olan bir grupta değerlendirilmesi sonuçları etkilemiş olabilir. ÇH barsak florası, geçirgenliği normal popülasyondan farklı olabilir ve bu nedenle karşılaştırmak çok güçtür.

Karbonhidrat miktarları karşılaştırıldığında, iki grup arasında PMS açısından istatistiksel fark bulunamamıştır; ancak yetersiz karbonhidrat alanların ölçek puanı daha yüksek bulunmuştur. Karbonhidrat alımının şişkinlik hissi üzerinde etkili olduğu, düşük karbonhidrat tüketenlerde dikkat sorunları ve uyku bozukluğunun azaldığı saptanmıştır. Literatüre bakıldığında PMS ve karbonhidrat ilişkisinin irdelendiği gözlemlenmektedir. Karbonhidrat alımının PMS bulgularını etkilemediğini gösteren çalışmalar vardır (4). Başka bir çalışmada PMS skoru ile şeker, yağ ve tuz oranı yüksek gıdaların alımı arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir (188). Literatürde batı tarzı ve tuzlu, yüksek şekerli gıda alışkanlıkları inflamatuvar indeks düzeyi ile pozitif bir ilişkiye sahip ve dolayısıyla PMS ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (189). Bu çalışmada literatürden farklı olarak yeterli karbonhidrat miktarı baz alınmıştır. Ayrıca literatürde çalışmalarda tek başına karbonhidrat değerlendirilmemiştir. Kompleks ve basit karbonhidrat farkı gözetmek sonuçları değiştirebilir. Başka bir bakış açısı ile karbonhidratlar ve serotonin birçok açıdan ilişkilidir. Karbonhidrat tüketimi kan glukoz seviyelerini artırır, bu da insülin salınımını uyarmaktadır. İnsülin, amino asitlerin kaslar tarafından alımını teşvik eder, bu da kan içindeki triptofan seviyelerinde görece bir artışa yol açar. Bu artan triptofan daha sonra beyin tarafından alınır, burada serotonin ve melatonine metabolize edilir. Triptofan hem serotonin hem de melatoninin öncü maddesidir. Serotonin hem uykuyu sürdürmede hem de uyanıklığı düzenlemede rol oynar. Uykuyu korumaya yardımcı olabilirken, uyanıklığı da düzenlemeye yardımcı olur. Meyve, sebze ve tam tahıllı ekmek ve makarnalar gibi karbonhidrat açısından zengin yiyecekler de triptofan alımını artırarak serotonin üretimine katkıda bulunabilir (190). Yeterli karbonhidrat almayan kişilerin uyku sorunu ve ölçek puanının yüksek bulunması için bir açıklama getirirse de çelişkili

sonuçlar nedeniyle yeni çalışmalar yol gösterici olacaktır. Literatürde sadece diyet alımının PMS'ye etkili olduğu değil aynı zamanda PMS bulgularının da diyet değişimine neden olduğu belirtilmiştir. Premenstrual dönemde karbonhidrat alımının arttığı gösterilmiştir (191).

Çalışmamızdaki ele alınan grubun dezavantajı bazı karbonhidrat grubunu tüketememesi ve ayrıca rastgele bir diyet listesi istenmesidir. Yeterli karbonhidrat alımı ile semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamaması, bireysel farklılıkların ve diğer faktörlerin de önemli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, kişiselleştirilmiş beslenme planları önem kazanmaktadır.

Yetersiz lif alımının PMS semptomlarını artırabileceği görülmüştür. Bu bulgular genel olarak diyetin PMS üzerine etkili olduğu bilgisi ile uyumludur. Literatürde besin öğelerinin etkileri genelde nörotransmitterler ve hormonal farklılıklar üzerinden tartışılmıştır. Ancak bu çalışmanın bağlamında eksik besinlerin vücutta strese yol açtığı ve var olan inflamasyona katkıda bulunabileceği tartışılabilir. Yeterli lif alımı ile PMS semptomları arasındaki bu ilişki, literatürde çelişkili sonuçlar ile tartışılmıştır (4, 61, 192). Lif alımının genel sağlık üzerindeki faydaları, sindirim sağlığını desteklemesi ve kan şekeri seviyelerini düzenlemesi gibi konularda geniş çapta araştırılmıştır. Ancak, PMS üzerindeki etkileri daha az incelenmiştir. Lif alımının hormonal denge üzerinde olumlu etkileri olabileceği ve bu yolla PMS semptomlarını hafifletebileceği yönünde bazı çalışmalar bulunmaktadır (193, 194). Lif alımının östrojen seviyelerini düzenleyebileceği ve böylece PMS semptomlarını hafifletebileceği öne sürülmüştür. Östrojen ve progesteron seviyelerindeki dengesizlikler, PMS semptomlarının şiddetlenmesine neden olabilir. Lif, kan şekeri seviyelerinin daha stabil kalmasına yardımcı olabilir, bu da PMS'nin bazı semptomlarını (örneğin, enerji dalgalanmaları ve ruh hali değişiklikleri) azaltabilir. Yüksek lif alımı, sağlıklı bağırsak florasını destekleyebilir. Bağırsak sağlığının, genel ruh hali ve duygusal denge üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızın sonuçları, ÇH'ye daha bütüncül bir yaklaşım ile destek verilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu da beslenme danışmanlığı ve lif alımının artırılmasına yönelik stratejiler geliştirilmesi gerektiği anlamına gelmektedir. Özellikle ÇH diyetlerinin kısıtlı olması, bu grupta lif alımını artırmanın zorluklarını da beraberinde getirebilir. Bu nedenle, ÇH için lif açısından zengin, ancak glutensiz

besinler hakkında farkındalık yaratmak ve bu konuda rehberlik sağlamak önemlidir. Sonuç olarak, çalışmanız ÇH'lerin yeterli lif alımının sağlanmasının PMS semptomlarının hafifletilmesinde önemli olabileceği göstermiştir. Bu, sağlık profesyonellerinin ÇH'ye yönelik beslenme önerilerini gözden geçirmeleri ve bu konuda daha bütüncül bir yaklaşım benimsemeleri gerektiğini işaret etmektedir. Bununla birlikte her bireyin beslenme ihtiyaçları ve tepkileri farklı olabileceği için, ÇH'nin özelleştirilmiş bir beslenme planına ihtiyacı vardır. PMS bulgularını azaltmak ve genel sağlığı desteklemek için beslenme uzmanlarından ve sağlık profesyonellerinden alınacak özelleştirilmiş tavsiyeler, bu süreçte kilit rol oynar.

ÇH olan bireylerde vitamin A, E, B1, B2, B5, B6, biotin, B12 ve C alımlarının PMS semptomları üzerindeki etkileri incelendiğinde vitamin A ve E'nin antiinflatuar özelliklerine rağmen, bu çalışmada her iki vitaminin de PMS semptomları üzerinde belirgin bir etkisi bulunamamıştır. Literatürde, vitamin E'nin özellikle ağrı ve uyku sorunları üzerinde olumlu etkileri olabileceği belirtilmiştir (195, 196). Bu çalışmada da, yetersiz vitamin E alan bireylerde ağrı ve uyku sorunlarının daha yüksek olması, bu bulguları destekler niteliktedir.

Vitamin B1 alımı açısından yeterli olan hastalarda PMS şiddetinin daha fazla bulunması, literatürdeki diğer çalışmalarla tutarlı olmamakla birlikte, örneklem büyüklüğünün küçük olması ve hastaların besin gereksinimlerinin özel olması gibi faktörler bu sonucu etkilemiş olabilir. Vitamin B2, B5 ve B12 alımları açısından iki grup arasında belirgin bir fark saptanamamıştır. Vitamin B6'nın PMS semptomlarını hafifletmedeki potansiyel etkileri literatürde tartışılmış olsa da, bu çalışmada anlamlı bir fark bulunamamıştır. Biotin alımının PMS semptomları üzerinde belirgin bir etkisi bulunmamıştır. Literatürdeki çalışmalar genelde B vitaminlerinin anti oksidan etkisinin PMS üzerindeki olumlu etkisi tartışılmıştır, en çok B6 ile ilgili çalışma vardır ancak tek vitaminin araştırıldığı çalışma nadirdir(4, 59). Bir çalışmada katılımcılar rastgele iki gruba ayrılmıştır; bir gruba vitamin B6 takviyesi, diğer gruba ise geniş spektrumlu mikronütriye vermiştir. Sonuç olarak, her iki tedavi grubunda da belirgin bir semptom azalması gözlenmiştir. Ancak, geniş spektrumlu mikronütriye alan grupta, vitamin B6 alan gruba kıyasla daha belirgin bir iyileşme olduğu bulunmuştur. Sonuçlar, her iki tedavi grubunda da belirgin bir semptom azalması olduğunu göstermektedir. Ancak, geniş spektrumlu mikronütriye alan

grupta, vitamin B6 alan gruba kıyasla daha belirgin bir iyileşme olduğu bulunmuştur(59). Bu çalışma B6'nın tek başına etkili olsa da farklı mikronütrientler ile birlikte sinerjik bir etki yarattığını göstermektedir. Multifaktöryel bir durum olan PMS'de pek çok etkenin birlikte koruyucu veya tetikleyici olabileceği düşünülmelidir.

Vitamin C alımının genel PMS semptomlarını azaltmada belirgin bir etkisi olmamakla birlikte, yetersiz vitamin C alan grupta şişkinlik ve ağrı semptomlarının daha yüksek olması, vitamin C'nin antioksidan ve inflamasyon azaltıcı özelliklerinin PMS semptomlarının hafifletilmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Daha önce C vitamininin PMS'deki duygusal semptomları anlamlı şekilde azalttığı gözlemlenmiştir(197). Ağrı konusunda yapılan çalışmalar endometriosis ile ilgilidir ve vitamin C etkili bulunmuştur (198). Bu sonuçlar, PMS semptomlarının yönetiminde vitaminlerin potansiyel rolünü anlamak için daha geniş ve çeşitli örneklerle yapılan ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada, ÇH olan bireylerde magnezyum, fosfor, demir, kalsiyum, çinko ve bakır alımının PMS semptomları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Hastaların yalnızca %32'sinin yeterli magnezyum aldığı, ancak magnezyum alımı ile PMS semptomları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı tespit edilmiştir. Literatürde magnezyumun PMS semptomları üzerindeki etkisi konusunda karışık bulgular mevcuttur ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fosfor alımı açısından değerlendirildiğinde, hastaların %86'sının yeterli fosfor aldığı, ancak fosfor alımı ile PMS semptomları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirlenmiştir. Fosforun PMS semptomları üzerindeki etkisi hakkında literatürde yeterli veri bulunmamaktadır.

ÇH hastalarının %88'inin yeterli demir almadığı ve yeterli demir almayan bireylerin PMS şiddetinin daha fazla bulunduğu saptanmıştır. Demir eksikliğinin yorgunluk, anksiyete ve depresyon gibi semptomlara yol açabileceği ve bu semptomların PMS ile örtüştüğü literatürde belirtilmiştir (199). Bu anlamda PMS semptomlarını şiddetlendirmiş olabileceği düşünülebilir.

Hastaların %70'inin yeterli kalsiyum almadığı belirlenmiş olup, yetersiz kalsiyum alan bireylerde sinirlilik, dikkat ve şişkinlik alt ölçek puanlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Literatürde, kalsiyum takviyesinin PMS semptomlarını azaltabileceği yönünde kanıtlar bulunmaktadır. Amerikan

Obstetrisyenler ve Jinekologlar Koleji PMS'nin duygu durum semptomlarını azaltmak için kalsiyum takviyesini potansiyel bir yaklaşım olarak önermektedir. Adet döngüsü sırasında hücre dışı kalsiyum konsantrasyonlarındaki döngüsel dalgalanmaların, yumurtalık steroid hormonlarından, özellikle de kalsiyum antagonisti özelliklere sahip östrojenden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu, serum kalsiyum seviyelerinin azalmasına ve nörotransmitterler sentezinde ve salınımında anormalliklere yol açarak serotonin düzensizliğine yol açabileceği düşünülmüştür. Sekiz müdahale içeren ve altı gözlemsel çalışmanın sistematik bir incelemesi yapılmış, PMS'deki duygu durum değişikliği belirtileri değerlendirilmiştir. PMS'li kadınların daha düşük serum kalsiyum düzeylerine sahip olduğunu ve takviyenin PMS'nin görülme sıklığını ve şiddetini azalttığını tespit edilmiştir (200). Çalışmamız literatür bilgilerini kısmen doğrulasa da değerlendirilen hastaların beslenme ile diğer kısıtlılıkları ve PMS patogenezindeki multifaktöryel nedenler farklılıklara neden olmuş olabileceği düşünülmelidir.

Çinko alımının PMS semptomları üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı saptanmış, ancak literatürde çinko takviyesinin PMS ve genel ruh sağlığı üzerinde olumlu etkileri olabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle çinkonun PMS semptomlarını hafifletmede potansiyel rolü olduğu düşünülmektedir.

Bakır alımı açısından değerlendirildiğinde, hastaların %52'sinin yeterli bakır almadığı ve yetersiz bakır alanlarda PMS varlığının anlamlı derecede yüksek olduğu, ayrıca ağrı ve yorgunluk alt ölçek puanlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. ÇH nedeniyle bakır emiliminde bozulma olabileceği ve bu durumun PMS semptomlarını şiddetlendirebileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada ÇH hastalarında bazı besin öğelerinin PMS semptomları üzerindeki etkileri değerlendirilmiş ve farklı bulgular elde edilmiştir. Literatürdeki çelişkili sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, PMS yönetiminde beslenme ve diyetin rolünü anlamak için daha geniş ve objektif ölçümlerle yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Örneklem boyutunun sınırlı olması, sonuçların genellenebilirliğini kısıtlayabilir. PMS tanısı sadece ölçek kullanılarak konulmuş olup klinik görüşme ile doğrulanmamıştır, bu da tanının kesinliğini etkileyebilir. İkinci olarak, çalışmanın kesitsel tasarımı, ÇH ve PMS

arasındaki ilişkinin zamansal boyutunu ve diyet uyumunun uzun vadeli etkilerini değerlendirmede yetersiz kalmıştır. Longitudinal bir çalışma, bu ilişkiyi daha iyi ortaya koyabilirdi. Son olarak, stres, uyku düzeni, diğer sağlık sorunları ve özellikle depresyon ve anksiyete gibi PMS semptomlarını etkileyebilecek dış faktörler kontrol altına alınmamıştır. Bu faktörlerin göz ardı edilmesi, elde edilen bulguların yorumlanmasında dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Gelecekteki araştırmalarda, H’de glutensiz diyet uyumunun uzun vadeli etkileri ve PMS semptomlarının biyolojik mekanizmaları daha ayrıntılı olarak incelenmelidir. Ayrıca, farklı yaş ve sosyoekonomik gruplarda bu ilişkinin nasıl değiştiği araştırılmalıdır. Diyet uyumu ve PMS ilişkisini daha iyi anlamak için randomize kontrollü çalışmalar yapılabilir. Bu, PMS yönetiminde daha etkili stratejiler geliştirilmesine yardımcı olur. H doğası gereği malabsorbsiyonun da sebep olabileceği sonuçlar göz önünde bulundurulmalı ve vitamin ve minerallerin tüketim miktarları ile birlikte kan düzeyleri gibi daha objektif ölçümler gerçekleştirilmeli. Özellikle biyolojik ve psikolojik etkenlerin daha ayrıntılı incelenmesi, PMS’nin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir.

PMS tedavisinde etkili olabilecek yeni yaklaşımlar ve tedavi yöntemleri üzerine daha fazla araştırma yapılmalıdır. Bu, PMS’nin bireylerin günlük yaşamlarını nasıl etkilediğini daha iyi anlamamıza ve bu konuda daha etkili müdahaleler geliştirmemize olanak tanıyacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu çalışmaya katılan 50 çölyak hastalığı (ÇH) olan bireylerin yaş ortalaması $14,7 \pm 1,8$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $15,2 \pm 1,2$ yıl olarak bulunmuştur.

- Tüm ÇH diyet uyumu gözetmeksizin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ölçeğe göre PMS varlığı, ortalama PMS ölçeği puanları ve PMS şiddeti ve alt ölçek puanları açısından farklılık saptanmamıştır.

- Doku transglutaminaz IgA düzeylerine göre diyet uyumu araştırılıp gruplar karşılaştırıldığında, PMS ölçeği puanlarına göre PMS varlığı diyet uyumlu ÇH grubunda en düşük oranda (%15), diyet uyumsuz grupta ise en yüksek oranda (%87,5) saptanmıştır.

- Doku transglutaminaz IgA düzeylerine göre PMS ölçeği toplam puanı diyet uyumlu grupta belirgin olarak daha düşük saptanmıştır ($p=0,036$). En yüksek PMS ölçeği puanı diyet uyumsuz ÇH grubunda saptanırken, kontrol grubu ile arasında belirgin farklılık gözlemlenmemiştir.

- Doku transglutaminaz IgA düzeylerine göre tedavi uyumlarına göre PMS ölçeği alt ölçeklerinde depresyon ($p=0,012$), uyku ($p=0,030$), ağrı ($p=0,046$) ve dikkat ($p=0,037$) puanları diyet uyumlu grupta belirgin olarak düşüktür.

- Hastalarının kendi beyanlarına göre değerlendirilen diyet uyumlu, uyumsuz ve kontrol grubu karşılaştırılmasına göre PMS ölçek toplam puanı diyet uyumlu grupta en düşük saptanmıştır ($p=0,016$).

- Hastalarının kendi beyanlarına göre değerlendirilen diyet uyumlu, uyumsuz ve kontrol grubu karşılaştırılmasında PMS varlığı diyet uyumlu çölyak grubunda en düşük oranda bulunmuştur ($p= 0,015$). En yüksek oran ise %87,5 ile diyet uyumsuz grupta saptanmıştır.

- Hastalarının kendi beyanlarına göre değerlendirilen diyet uyumlu, uyumsuz ve kontrol grubu karşılaştırılmasında PMS şiddeti sınıflandırılmasına göre değerlendirildiğinde, diyet uyumsuz grubunun anlamlı olarak diğer iki grupla karşılaştırıldığında daha şiddetli PMS belirtileri yaşadığı belirlenmiştir ($p=0,006$).

- Hastalarının kendi beyanlarına göre değerlendirilen diyet uyumlu, uyumsuz ve kontrol grubu karşılaştırılmasında PMS ölçeği alt ölçeklerinde depresyon ($p=0,012$), uyku ($p=0,030$), anksiyete ($p=0,030$), sinirlilik ($p=0,010$), ağrı ($p=0,046$),

dikkat ($p=0,037$), iştah ($p=0,023$) ve şişkinlik ($p=0,023$) medyan değerleri diyet uyumlu grupta düşük saptanmıştır.

- ÇH'lerin diyet listelerine göre değerlendirilen tedavi uyumlarına göre PMS açısından değerlendirilmesinde, PMS ölçeği toplam puanı diyet uyumlu grupta belirgin olarak daha düşük saptanmıştır ($p=0,001$).

- ÇH'lerin diyet listelerine göre değerlendirilen tedavi uyumlarına göre PMS açısından değerlendirilmesinde, en yüksek PMS ölçeği puanı diyet uyumsuz ÇH grubunda saptanmış, kontrol grubu ile arasında anlamlı farklılık gözlemlenmiştir ($p=0,012$).

- ÇH'lerin diyet listelerine göre değerlendirilen tedavi uyumlarına göre PMS açısından değerlendirilmesinde, PMS varlığı diyet uyumlu ÇH grubunda en düşük oranda bulunmuştur. En yüksek oran ise %80 ile diyet uyumsuz grupta saptanmıştır.

- ÇH'lerin diyet listelerine göre değerlendirilen tedavi uyumlarına göre PMS açısından değerlendirilmesinde, PMS şiddeti açısından diyet uyumsuz grubun diğer iki gruba göre daha ağır PMS belirtileri yaşadığı saptanmıştır ($p=0,009$).

- ÇH'lerin diyet listelerine göre değerlendirilen tedavi uyumlarına göre PMS açısından değerlendirilmesinde PMS ölçeği alt ölçeklerinde depresyon ($p=0,004$), sinirlilik ($p=0,023$), dikkat ($p=0,016$), ağrı ($p=0,001$), uyku ($p=0,001$), şişkinlik ($p=0,003$), yorgunluk ($p=0,010$) değerleri diyet uyumlu grupta düşük saptanmıştır.

- ÇH grubunun diyet listelerine göre yapılan değerlendirmelerde çoğunluğun protein (%86), karbonhidrat (%76), vitamin A (%95), vitamin E (%70), vitamin B1 (%88), vitamin B2 (%62), pantotenik asit (%62), biotin (%85.18), fosfor (%86) ve demir (%88),), kalsiyum (%70), çinko ve bakır (%52) gibi besin öğelerinde yeterli alım belirlenmiştir.

- ÇH grubunun diyet listelerine göre yapılan değerlendirmelerde çoğunluğun lif (%24), vitamin B6 (%48), vitamin B12 (%46), magnezyum (%32) alımları yetersiz bulunmuştur.

- Yeterli besin öğesi alımına rağmen, PMS puanları ve alt ölçekler arasında farklılıklar genellikle saptanmamıştır. Ancak, yetersiz lif, vitamin E, vitamin B1, vitamin C ve demir alımının PMS şiddetini artırdığı belirlenmiştir.

- ÇH olan bireylerin gluten içermeyen bir diyetle sıkı bir şekilde uymaları, PMS semptomlarını hafifletebilir. Bu nedenle, hastaların diyet uyumlarına dikkat etmeleri gerektiği vurgulanmalıdır.

- Diyet uyumunu sağlamak için, hastaların beslenme eğitimi alması ve gluten içeren gıdalardan kaçınmalarına yardımcı olacak stratejiler geliştirilmelidir. Sağlık profesyonelleri, ÇH olan bireylerin diyet uyumlarını düzenli olarak takip etmeli ve gerektiğinde beslenme uzmanları ile iş birliği yapmalıdır.

- ÇH ve PMS ile başa çıkmak zor olabilir. Bu nedenle, hastalara danışmanlık hizmetleri sunulmalıdır. Pediatrik gastroenteroloji ve Ergen sağlığı Bilim Dallar bu hastaları birlikte takip ederek özellikle diyetle uyumsuzluk durumlarında ortaya çıkan stres ve duygusal zorluklarla başa çıkabilmeleri için destek sağlanmalıdır.

- ÇH olan bireylere PMS ve diyet uyumunun önemi hakkında bilgi verilmelidir. Hasta eğitimi programları düzenlenerek, bireylerin kendi sağlıkları üzerindeki kontrolü artırılabilir.

- ÇH ve PMS arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için daha fazla araştırma yapılmalıdır. Özellikle uzun vadeli çalışmalar ve daha geniş katılımcı grupları ile yapılan çalışmalar, bu alandaki bilgileri derinleştirebilir. ÇH'de glutensiz diyet uyumunun PMS semptomları üzerindeki etkisinin mekanizmasını araştırarak, bağırsak mikrobiyotası, inflamatuvar belirteçler ve oksidatif stres belirteçlerini inceleyebilir.

- Farklı yaş ve sosyoekonomik gruplarda ÇH ve PMS ilişkisinin incelenmesi, diyet uyumunu iyileştirmeye yönelik müdahalelerin değerlendirilmesi, farklı diyet yaklaşımlarının etkilerinin karşılaştırılması ve psikolojik faktörlerin rolünün araştırılması da önerilebilir.

- ÇH ve PMS arasındaki ilişkiyi uzun vadede incelemek ve nadir görülen sonuçları değerlendirmek için büyük ölçekli prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar, ÇH ve PMS arasındaki karmaşık ilişkiyi daha iyi anlamamıza ve ÇH'li kadınlarda PMS semptomlarını yönetmek için daha etkili stratejiler geliştirmemize yardımcı olacaktır.

- PMS yaşayan kadınlar için bu belirli besinlerin önemini vurgulayan beslenme programlarının uygulanması gerektiği vurgulanmalıdır. Bu bulgulara dayanarak, PMS semptomlarının şiddetini azaltmaya yardımcı olmak için diyet yoluyla lif, vitamin E, vitamin B1, vitamin C ve demir alımının artırılması önerilebilir.

- Gelecek araştırmalar, bu besinlerin PMS şiddetini nasıl etkilediğine dair kesin mekanizmaları araştırmalı ve bireyselleştirilmiş beslenme planlarının potansiyel faydalarını ortaya koymalıdır. Klinik uygulamalarda ise sağlık hizmeti sağlayıcılarının, PMS'nin kapsamlı yönetiminin bir parçası olarak beslenme değerlendirmelerini ve müdahalelerini dikkate almaları, ayrıca lif, vitamin E, vitamin B1, vitamin C ve demir için önerilen günlük alım miktarlarına yönelik kılavuzlar geliştirmeleri önerilebilir.



7. KAYNAKLAR

1. Gudipally PR, Sharma GK. Premenstrual Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
2. Itriyeve K. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022;52(5):101187.
3. Emans S, Laufer M, Goldstein D. Premenstrual syndrome. *Pediatric and Adolescent Gynecology* 5th ed Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Inc. 2005:461-7.
4. Siminiuc R, Țurcanu D. Impact of nutritional diet therapy on premenstrual syndrome. *Front Nutr*. 2023;10:1079417.
5. Işgin-Atici K, Kanbur N, Akgül S, Buyuktuncer Z. Diet quality in adolescents with premenstrual syndrome: A cross-sectional study. *Nutr Diet*. 2020;77(3):351-8.
6. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613.
7. Coburn S, Rose M, Sady M, Parker M, Suslovic W, Weisbrod V, et al. Mental Health Disorders and Psychosocial Distress in Pediatric Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(5):608-14.
8. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59 Suppl 1:S7-9.
9. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141-56.
10. Richardson JT. The premenstrual syndrome: a brief history. *Soc Sci Med*. 1995;41(6):761-7.
11. Management of Premenstrual Disorders: ACOG Clinical Practice Guideline No. 7. *Obstet Gynecol*. 2023;142(6):1516-33.
12. Mishra S, Elliott H, Marwaha R. Premenstrual Dysphoric Disorder. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
13. Tschudin S. A global view on premenstrual syndrome. *Arch Womens Ment Health*. 2022;25(6):1007.
14. Chauhan SP, Berghella V, Sanderson M, Magann EF, Morrison JC. American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletins: An overview. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;194(6):1564-72.
15. Yonkers KA, Simoni MK. Premenstrual disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(1):68-74.

16. Vichnin M, Freeman EW, Lin H, Hillman J, Bui S. Premenstrual Syndrome (PMS) in Adolescents: Severity and Impairment. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2006;19(6):397-402.
17. Steiner M, Peer M, Palova E, Freeman EW, MacDougall M, Soares CN. The premenstrual symptoms screening tool revised for adolescents (PSST-A): Prevalence of severe PMS and premenstrual dysphoric disorder in adolescents. *Archives of Women's Mental Health*. 2011;14(1):77-81.
18. A DM, K S, A D, Sattar K. Epidemiology of Premenstrual Syndrome (PMS)- A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(2):106-9.
19. Angst J, Sellaro R, Merikangas KR, Endicott J. The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;104(2):110-6.
20. Chawla A, Swindle R, Long S, Kennedy S, Sternfeld B. Premenstrual dysphoric disorder: is there an economic burden of illness? *Med Care*. 2002;40(11):1101-12.
21. Aba YA, Ataman H, Dişsiz M, Sevimli S. Premenstrual Syndrome, Physical Activity and Quality of Life in Young Women. 2018;4(2):75-82.
22. Tschudin S, Berteau PC, Zemp E. Prevalence and predictors of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample. *Arch Womens Ment Health*. 2010;13(6):485-94.
23. Akgül S, Kanbur N. Premenstrual disorder and the adolescent: clinical case report, literature review, and diagnostic and therapeutic challenges. *Int J Adolesc Med Health*. 2015;27(4):363-8.
24. Ismaili E, Walsh S, O'Brien PMS, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, et al. Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPMD): auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder. *Arch Womens Ment Health*. 2016;19(6):953-8.
25. Zaka M, Mahmood KT. Pre-menstrual syndrome- A review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2012;4:1684-91.
26. Thys-Jacobs S, McMahon D, Bilezikian JP. Differences in free estradiol and sex hormone-binding globulin in women with and without premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):96-102.
27. Sundström Poromaa I, Smith S, Gulinello M. GABA receptors, progesterone and premenstrual dysphoric disorder. *Arch Womens Ment Health*. 2003;6(1):23-41.
28. Granda D, Szmidt MK, Kaluza J. Is Premenstrual Syndrome Associated with Inflammation, Oxidative Stress and Antioxidant Status? A Systematic Review of Case-Control and Cross-Sectional Studies. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(4).
29. Vigod SN, Strasburg K, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Systematic review of gamma-aminobutyric-acid inhibitory deficits across the reproductive life cycle. *Arch Womens Ment Health*. 2014;17(2):87-95.

30. Buffet NC, Bouchard P. The neuroendocrine regulation of the human ovarian cycle. *Chronobiol Int.* 2001;18(6):893-919.
31. Wardlaw SL, Thoron L, Frantz AG. Effects of sex steroids on brain beta-endorphin. *Brain Res.* 1982;245(2):327-31.
32. Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD, Barker JL, Paul SM. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science.* 1986;232(4753):1004-7.
33. Bethea CL. Regulation of progesterin receptors in raphe neurons of steroid-treated monkeys. *Neuroendocrinology.* 1994;60(1):50-61.
34. Smith S, Rinehart JS, Ruddock VE, Schiff I. Treatment of premenstrual syndrome with alprazolam: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover clinical trial. *Obstet Gynecol.* 1987;70(1):37-43.
35. Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L, Brann DW, Simone D, Mahesh VB. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol.* 1997;90(5):709-14.
36. Rapkin AJ, Edelmuth E, Chang LC, Reading AE, McGuire MT, Su TP. Whole-blood serotonin in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol.* 1987;70(4):533-7.
37. Taylor DL, Mathew RJ, Ho BT, Weinman ML. Serotonin levels and platelet uptake during premenstrual tension. *Neuropsychobiology.* 1984;12(1):16-8.
38. Brzezinski AA, Wurtman JJ, Wurtman RJ, Gleason R, Greenfield J, Nader T. d-Fenfluramine suppresses the increased calorie and carbohydrate intakes and improves the mood of women with premenstrual depression. *Obstet Gynecol.* 1990;76(2):296-301.
39. Menkes DB, Coates DC, Fawcett JP. Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *J Affect Disord.* 1994;32(1):37-44.
40. Haußmann J, Goeckenjan M, Haußmann R, Wimberger P. [Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder-Overview on pathophysiology, diagnostics and treatment]. *Nervenarzt.* 2024;95(3):268-74.
41. Gudipally PR, Sharma GK. Premenstrual Syndrome. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
42. Ryu A, Kim TH. Premenstrual syndrome: A mini review. *Maturitas.* 2015;82(4):436-40.
43. Takeda T. Premenstrual disorders: Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023;49(2):510-8.
44. Sander B, Gordon JL. Premenstrual Mood Symptoms in the Perimenopause. *Curr Psychiatry Rep.* 2021;23(11):73.
45. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *New England Journal of Medicine.* 1998;338(4):209-16.

46. Yen JY, Lin HC, Lin PC, Liu TL, Long CY, Ko CH. Early- and Late-Luteal-Phase Estrogen and Progesterone Levels of Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(22).
47. Thys-Jacobs S, McMahon D, Bilezikian JP. Cyclical changes in calcium metabolism across the menstrual cycle in women with premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):2952-9.
48. Saha S, Goswami R. Menstruation associated hypocalcemic symptoms and serum calcium in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *BMC Endocrine Disorders*. 2014;14(1):28.
49. Thys-Jacobs S. Micronutrients and the premenstrual syndrome: the case for calcium. *J Am Coll Nutr*. 2000;19(2):220-7.
50. Liu P, Wei Y, Liao H, Fan Y, Li R, Feng N, et al. Thalamocortical dysconnectivity in premenstrual syndrome. *Brain Imaging Behav*. 2019;13(3):717-24.
51. Gillam MP, Fideleff H, Boquete HR, Molitch ME. Prolactin excess: treatment and toxicity. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;2 Suppl 1:108-14.
52. Rubinow DR, Hoban MC, Grover GN, Galloway DS, Roy-Byrne P, Andersen R, et al. Changes in plasma hormones across the menstrual cycle in patients with menstrually related mood disorder and in control subjects. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158(1):5-11.
53. Pearlstein T, Steiner M. Premenstrual dysphoric disorder: burden of illness and treatment update. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33(4):291-301.
54. Szmuiłowicz ED, Adler GK, Williams JS, Green DE, Yao TM, Hopkins PN, et al. Relationship between aldosterone and progesterone in the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3981-7.
55. Kamat SV, Nimbalkar A, Phatak AG, Nimbalkar SM. Premenstrual syndrome in Anand District, Gujarat: A cross-sectional survey. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(2):640-7.
56. Jahanfar S, Lye MS, Krishnarajah IS. The heritability of premenstrual syndrome. *Twin Res Hum Genet*. 2011;14(5):433-6.
57. Chechko N, Losse E, Frodl T, Nehls S. Baby blues, premenstrual syndrome and postpartum affective disorders: intersection of risk factors and reciprocal influences. *BJPsych Open*. 2023;10(1):e3.
58. Pakhareno LV, Vdovichenko YP, Kurtash NY, Basiuha IO, Kravchuk IV, Vorobii VD, et al. ESTRADIOL BLOOD LEVEL AND ESR1 GENE POLYMORPHISM IN WOMEN WITH PREMENSTRUAL SYNDROME. *Wiad Lek*. 2020;73(12 cz 1):2581-5.
59. Retallick-Brown H, Blampied N, Rucklidge JJ. A Pilot Randomized Treatment-Controlled Trial Comparing Vitamin B6 with Broad-Spectrum Micronutrients for Premenstrual Syndrome. *J Altern Complement Med*. 2020;26(2):88-97.
60. Sureja VP, Kheni DB, Dubey VP, Kansagra J, Soni ZK, Bhatt SP, et al. Efficacy and Tolerability Evaluation of a Nutraceutical Composition Containing Vitex

agnus-castus Extract (EVX40™), Pyridoxine, and Magnesium in Premenstrual Syndrome: A Real-World, Interventional, Comparative Study. *Cureus*. 2023;15(8):e42832.

61. Taheri R, ZareMehrijardi F, Heidarzadeh-Esfahani N, Hughes JA, Reid RER, Borghei M, et al. Dietary intake of micronutrients are predictor of premenstrual syndrome, a machine learning method. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;55:136-43.
62. Hildebrand P, Königschulte W, Gaber TJ, Bubenzer-Busch S, Helmbold K, Biskup CS, et al. Effects of dietary tryptophan and phenylalanine-tyrosine depletion on phasic alertness in healthy adults - A pilot study. *Food Nutr Res*. 2015;59:26407.
63. Sultana A, Rahman K, Heyat MBB, Sumbul, Akhtar F, Muaad AY. Role of Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Changes in Premenstrual Psychosomatic Behavioral Symptoms with Anti-Inflammatory, Antioxidant Herbs, and Nutritional Supplements. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:3599246.
64. Özerdoğan N, Akmalı N, Gürsoy E. Bir devlet hastanesi'nde çalışan üreme çağındaki kadınlarda premenstrual sendrom prevalansı, ilişkili faktörler ve yaşam kalitesine etkisi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020;13(1):63-74.
65. Cohen LS, Soares CN, Otto MW, Sweeney BH, Liberman RF, Harlow BL. Prevalence and predictors of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) in older premenopausal women. The Harvard Study of Moods and Cycles. *J Affect Disord*. 2002;70(2):125-32.
66. Kızmaz M, Gökgöz Durmaz F, Döner E, Ay ME, Kumtepe Kurt B. Premenstrual Syndrome Prevalence and Related Factors in Women of Reproductive Age Living in Rural Areas: A Cross-sectional Study. *Turkish Journal of Family Practice*. 2021;25(4):113-9.
67. <515988 (1).pdf>.
68. Balaha MH, Amr MA, Saleh Al Moghannum M, Saab Al Muhaidab N. The phenomenology of premenstrual syndrome in female medical students: a cross sectional study. *Pan Afr Med J*. 2010;5:4.
69. <Sa_l_k Bilimleri Y_ksekokulu ____rencilerinde Premenstrual Sendrom G_r_lme S_kl____[#253470]-219718.pdf>.
70. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Willett WC, Johnson SR, Manson JE. Adiposity and the development of premenstrual syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(11):1955-62.
71. Thys-Jacobs S, Silvertown M, Alvir J, Paddison PL, Rico M, Goldsmith SJ. Reduced Bone Mass in Women With Premenstrual Syndrome. *Journal of Women's Health*. 1995;4(2):161-8.
72. Steiner M. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: guidelines for management. *J Psychiatry Neurosci*. 2000;25(5):459-68.

73. Mohebbi Dehnavi Z, Jafarnejad F, Sadeghi Goghary S. The effect of 8 weeks aerobic exercise on severity of physical symptoms of premenstrual syndrome: a clinical trial study. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):80.
74. Craft LL, Perna FM. The Benefits of Exercise for the Clinically Depressed. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(3):104-11.
75. Samadi Z, Taghian F, Valiani M. The effects of 8 weeks of regular aerobic exercise on the symptoms of premenstrual syndrome in non-athlete girls. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2013;18(1):14-9.
76. Vaghela N, Mishra D, Sheth M, Dani VB. To compare the effects of aerobic exercise and yoga on Premenstrual syndrome. *J Educ Health Promot*. 2019;8:199.
77. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Johnson SR, Manson JE. Timing of alcohol use and the incidence of premenstrual syndrome and probable premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18(12):1945-53.
78. Fernández MDM, Saulyte J, Inskip HM, Takkouche B. Premenstrual syndrome and alcohol consumption: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(3):e019490.
79. Choi SH, Hamidovic A. Association Between Smoking and Premenstrual Syndrome: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2020;11:575526.
80. Hashim MS, Obaideen AA, Jahrami HA, Radwan H, Hamad HJ, Owais AA, et al. Premenstrual Syndrome Is Associated with Dietary and Lifestyle Behaviors among University Students: A Cross-Sectional Study from Sharjah, UAE. *Nutrients*. 2019;11(8).
81. Liu Q, Wang Y, van Heck CH, Qiao W. Stress reactivity and emotion in premenstrual syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1597-602.
82. Alshdaifat E, Absy N, Sindiani A, AlOsta N, Hijazi H, Amarin Z, et al. Premenstrual Syndrome and Its Association with Perceived Stress: The Experience of Medical Students in Jordan. *Int J Womens Health*. 2022;14:777-85.
83. Aguilar-Aguilar E. [Menstrual disorders: what we know about dietary-nutritional therapy]. *Nutr Hosp*. 2021;37(Spec No2):52-6.
84. Chuong CJ, Dawson EB, Smith ER. Vitamin E levels in premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(5 Pt 1):1591-5.
85. Chuong CJ, Dawson EB, Smith ER. Vitamin A levels in premenstrual syndrome. *Fertil Steril*. 1990;54(4):643-7.
86. Jafari F, Amani R, Tarrahi MJ. Effect of Zinc Supplementation on Physical and Psychological Symptoms, Biomarkers of Inflammation, Oxidative Stress, and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Young Women with Premenstrual Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Trace Elem Res*. 2020;194(1):89-95.

87. Csupor D, Lantos T, Hegyi P, Benkő R, Viola R, Gyöngyi Z, et al. Vitex agnus-castus in premenstrual syndrome: A meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. *Complement Ther Med*. 2019;47:102190.
88. Ma L, Lin S, Chen R, Zhang Y, Chen F, Wang X. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate-to-severe premenstrual syndrome with Vitex agnus castus (BNO 1095) in Chinese women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010;50(2):189-93.
89. Chocano-Bedoya PO, Manson JE, Hankinson SE, Johnson SR, Chasan-Taber L, Ronnenberg AG, et al. Intake of selected minerals and risk of premenstrual syndrome. *Am J Epidemiol*. 2013;177(10):1118-27.
90. Chocano-Bedoya PO, Manson JE, Hankinson SE, Willett WC, Johnson SR, Chasan-Taber L, et al. Dietary B vitamin intake and incident premenstrual syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(5):1080-6.
91. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Bendich A, Johnson SR, Willett WC, Manson JE. Calcium and vitamin D intake and risk of incident premenstrual syndrome. *Arch Intern Med*. 2005;165(11):1246-52.
92. Fatemi M, Allahdadian M, Bahadorani M. Comparison of serum level of some trace elements and vitamin D between patients with premenstrual syndrome and normal controls: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 2019;17(9):647-52.
93. GenÇDogan B. Premenstruel sendrom için yeni bir ölçek. *Türkiye'de Psikiyatri Derg*. 2006;8(2):81-7.
94. Akgül S, Kanbur N. Premenstrual disorder and the adolescent: clinical case report, literature review, and diagnostic and therapeutic challenges. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*. 2015;27(4):363-8.
95. Henz A, Ferreira CF, Oderich CL, Gallon CW, Castro JRSd, Conzatti M, et al. Premenstrual Syndrome Diagnosis: A Comparative Study between the Daily Record of Severity of Problems (DRSP) and the Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST). *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2018;40.
96. Dickerson LM, Mazyck PJ, Hunter MH. Premenstrual syndrome. *Am Fam Physician*. 2003;67(8):1743-52.
97. Freeman EW. Therapeutic management of premenstrual syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(17):2879-89.
98. Bhuvaneswari K, Rabindran P, Bharadwaj B. Prevalence of premenstrual syndrome and its impact on quality of life among selected college students in Puducherry. *Natl Med J India*. 2019;32(1):17-9.
99. Appleton SM. Premenstrual Syndrome: Evidence-based Evaluation and Treatment. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(1):52-61.

100. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):Cd001396.
101. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(10):932-9.
102. Panay N. Management of premenstrual syndrome. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2009;35(3):187-94.
103. De Berardis D, Serroni N, Salerno RM, Ferro FM. Treatment of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) with a novel formulation of drospirenone and ethinyl estradiol. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(4):585-90.
104. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception*. 2005;72(6):414-21.
105. Naheed B, Kuiper JH, Uthman OA, O'Mahony F, O'Brien PM. Non-contraceptive oestrogen-containing preparations for controlling symptoms of premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):Cd010503.
106. Maged AM, Abbassy AH, Sakr HRS, Elsayah H, Wagih H, Ogila AI, et al. Effect of swimming exercise on premenstrual syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(4):951-9.
107. Chen Z, Imai K, Zhou X. The relationship between physical activity and premenstrual syndrome in senior high school students: a prospective study. *Sci Rep*. 2023;13(1):5881.
108. Jose A, Nayak S, Rajesh A, Kamath N, Nalini M. Impact of relaxation therapy on premenstrual symptoms: A systematic review. *J Educ Health Promot*. 2022;11(1):401.
109. MoradiFili B, Ghiasvand R, Pourmasoumi M, Feizi A, Shahdadian F, Shahshahan Z. Dietary patterns are associated with premenstrual syndrome: evidence from a case-control study. *Public Health Nutr*. 2020;23(5):833-42.
110. Ohara K, Okita Y, Kouda K, Mase T, Miyawaki C, Nakamura H. Cardiovascular response to short-term fasting in menstrual phases in young women: an observational study. *BMC Womens Health*. 2015;15:67.
111. Ghanbari Z, Haghollahi F, Shariat M, Foroshani AR, Ashrafi M. Effects of calcium supplement therapy in women with premenstrual syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009;48(2):124-9.
112. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Bendich A, Johnson SR, Willett WC, Manson JE. Calcium and Vitamin D Intake and Risk of Incident Premenstrual Syndrome. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(11):1246-52.
113. McCabe D, Lisy K, Lockwood C, Colbeck M. The impact of essential fatty acid, B vitamins, vitamin C, magnesium and zinc supplementation on stress levels in women: a systematic review. *JBIC Database System Rev Implement Rep*. 2017;15(2):402-53.

114. Fanaei H, Khayat S, Kasaeian A, Javadimehr M. Effect of curcumin on serum brain-derived neurotrophic factor levels in women with premenstrual syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuropeptides*. 2016;56:25-31.
115. Zhang J, Cao L, Wang Y, Jin Y, Xiao X, Zhang Q. Acupuncture for Premenstrual Syndrome at Different Intervention Time: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:6246285.
116. Izadi-Mazidi M, Davoudi I, Mehrabizadeh M. Effect of Group Cognitive-Behavioral Therapy on Health-Related Quality of Life in Females With Premenstrual Syndrome. *Iran J Psychiatry Behav Sci*. 2016;10(1):e4961.
117. Es-Haghee S, Shabani F, Hawkins J, Zareian MA, Nejatbakhsh F, Qaraaty M, et al. The Effects of Aromatherapy on Premenstrual Syndrome Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:6667078.
118. Dahlbom I, Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Szalai Z, Mäki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(2):140-6.
119. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(8):1347-51.
120. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17(1):142.
121. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet*. 2003;362(9381):383-91.
122. Mäki M, Kallonen K, Lähdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand*. 1988;77(3):408-12.
123. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(1):63-75.
124. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(8):1512-7.
125. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Gastroenterol*. 2008;19(1):14-21.
126. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001;120(3):636-51.
127. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-Toma A, Auricchio R, Castillejo G, et al. ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(3):369-86.

128. Newton KP, Singer SA. Celiac disease in children and adolescents: special considerations. *Semin Immunopathol.* 2012;34(4):479-96.
129. Frühauf P, Nabil El-Lababidi N, Sztányi P. Celiac disease in children and adolescents. *Cas Lek Cesk.* 2018;157(3):117-21.
130. Glissen Brown JR, Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health.* 2019;39(1):23-31.
131. Chan AW, Butzner JD, McKenna R, Fritzler MJ. Tissue transglutaminase enzyme-linked immunosorbent assay as a screening test for celiac disease in pediatric patients. *Pediatrics.* 2001;107(1):E8.
132. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48(1):19-37.
133. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136-60.
134. Green PH, Lebwohl B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1099-106; quiz 107.
135. van de Wal Y, Kooy YM, van Veelen P, Vader W, August SA, Drijfhout JW, et al. Glutenin is involved in the gluten-driven mucosal T cell response. *Eur J Immunol.* 1999;29(10):3133-9.
136. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med.* 1997;3(7):797-801.
137. Oxentenko AS, Rubio-Tapia A. Celiac Disease. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(12):2556-71.
138. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Gastroenterology.* 1999;117(2):297-303.
139. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet.* 2018;391(10115):70-81.
140. Dunne MR, Byrne G, Chirido FG, Feighery C. Coeliac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder. *Front Immunol.* 2020;11:1374.
141. Chibbar R, Dieleman LA. The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. *Nutrients.* 2019;11(10).
142. Patel N, Robert ME. Frontiers in Celiac Disease: Where Autoimmunity and Environment Meet. *Am J Surg Pathol.* 2022;46(1):e43-e54.
143. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(2):229-41.

144. Halstensen TS, Scott H, Brandtzaeg P. Human CD8⁺ intraepithelial T lymphocytes are mainly CD45RA-RB⁺ and show increased co-expression of CD45R0 in celiac disease. *Eur J Immunol*. 1990;20(8):1825-30.
145. Cabanillas B. Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(15):2606-21.
146. Posner EB, Haseeb M. Celiac Disease. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
147. Rubin JE, Crowe SE. Celiac Disease. *Ann Intern Med*. 2020;172(1):Itc1-itc16.
148. Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(3):467-78.
149. Evangelatos G, Kouna K, Iliopoulos A, Fragoulis GE. Musculoskeletal Complications of Celiac Disease: A Case-Based Review. *Mediterr J Rheumatol*. 2023;34(1):86-90.
150. Alkhiari R. Psychiatric and Neurological Manifestations of Celiac Disease in Adults. *Cureus*. 2023;15(3):e35712.
151. Laurikka P, Kivelä L, Kurppa K, Kaukinen K. Review article: Systemic consequences of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56 Suppl 1(Suppl 1):S64-s72.
152. Cichewicz AB, Mearns ES, Taylor A, Boulanger T, Gerber M, Leffler DA, et al. Diagnosis and Treatment Patterns in Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 2019;64(8):2095-106.
153. Bascuñán KA, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *Eur J Nutr*. 2017;56(2):449-59.
154. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients*. 2013;5(10):3839-53.
155. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr*. 2021;10(4):53-71.
156. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1079-87.
157. Açık M, Çakiroğlu FP. Evaluating the Relationship between Inflammatory Load of a Diet and Depression in Young Adults. *Ecology of Food and Nutrition*. 2019;58(4):366-78.
158. Erbil N, Yücesoy H. Premenstrual syndrome prevalence in Turkey: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med*. 2023;28(5):1347-57.
159. Andualem F, Melkam M, Takelle GM, Nakie G, Tinsae T, Fentahun S, et al. Prevalence of premenstrual syndrome and its associated factors in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2024;15:1338304.

160. Kwon YJ, Sung DI, Lee JW. Association among Premenstrual Syndrome, Dietary Patterns, and Adherence to Mediterranean Diet. *Nutrients*. 2022;14(12).
161. Hansen S, Osler M, Thysen SM, Rumessen JJ, Linneberg A, Kårhus LL. Celiac disease and risk of neuropsychiatric disorders: A nationwide cohort study. *Acta Psychiatr Scand*. 2023;148(1):60-70.
162. Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR. Role of oxidative stress in depression. *Drug Discov Today*. 2020;25(7):1270-6.
163. Liu X, Liu X, Wang Y, Zeng B, Zhu B, Dai F. Association between depression and oxidative balance score: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2018. *J Affect Disord*. 2023;337:57-65.
164. Tan BL, Norhaizan ME. Effect of High-Fat Diets on Oxidative Stress, Cellular Inflammatory Response and Cognitive Function. *Nutrients*. 2019;11(11).
165. Den H, Dong X, Chen M, Zou Z. Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(4):4010-39.
166. Atrooz F, Salim S. Sleep deprivation, oxidative stress and inflammation. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020;119:309-36.
167. Cirillo M, Argento FR, Becatti M, Fiorillo C, Coccia ME, Fatini C. Mediterranean Diet and Oxidative Stress: A Relationship with Pain Perception in Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19).
168. Sverrisdóttir U, Hansen S, Rudnicki M. Impact of diet on pain perception in women with endometriosis: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;271:245-9.
169. Reiter J, Abuelhija H, Slae M, Millman P, Davidovics Z, Chaimov E, et al. Sleep disorders in children with celiac disease: a prospective study. *J Clin Sleep Med*. 2023;19(3):591-4.
170. Suzer Gamli I, Keceli Basaran M. The Effect of a Gluten-Free Diet on Sleep Disturbances in Children with Celiac Disease. *Nat Sci Sleep*. 2022;14:449-56.
171. Cotton C, Raju SA, Ahmed H, Webster G, Hallam R, Croall I, et al. Does a Gluten-Free Diet Improve Quality of Life and Sleep in Patients with Non-Coeliac Gluten/Wheat Sensitivity? *Nutrients*. 2023;15(15).
172. Nagarajappa P, Chavali SM, Mylavarapu M. Pathological Manifestations of Gluten-Related Neuro-Psychiatric Disorders and the Impact of Gluten-Free Diet in a Pediatric Age Group: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(10):e47062.
173. Obrenovich MEM. Leaky Gut, Leaky Brain? *Microorganisms*. 2018;6(4).
174. Roomruangwong C, Carvalho AF, Geffard M, Maes M. The menstrual cycle may not be limited to the endometrium but also may impact gut permeability. *Acta Neuropsychiatr*. 2019;31(6):294-304.

175. Caio G, Lungaro L, Segata N, Guarino M, Zoli G, Volta U, et al. Effect of Gluten-Free Diet on Gut Microbiota Composition in Patients with Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity. *Nutrients*. 2020;12(6).
176. Nabeh OA. New insights on the impact of gut microbiota on premenstrual disorders. Will probiotics solve this mystery? *Life Sci*. 2023;321:121606.
177. Giuffrè M, Gazzin S, Zoratti C, Llido JP, Lanza G, Tiribelli C, et al. Celiac Disease and Neurological Manifestations: From Gluten to Neuroinflammation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24).
178. Aljada B, Zohni A, El-Matary W. The Gluten-Free Diet for Celiac Disease and Beyond. *Nutrients*. 2021;13(11).
179. Volpato E, Toniolo S, Pagnini F, Banfi P. The Relationship Between Anxiety, Depression and Treatment Adherence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:2001-21.
180. Haß U, Herpich C, Norman K. Anti-Inflammatory Diets and Fatigue. *Nutrients*. 2019;11(10).
181. Guagnano MT, D'Angelo C, Caniglia D, Di Giovanni P, Celletti E, Sabatini E, et al. Improvement of Inflammation and Pain after Three Months' Exclusion Diet in Rheumatoid Arthritis Patients. *Nutrients*. 2021;13(10).
182. Hepsomali P, Coxon C. Inflammation and diet: Focus on mental and cognitive health. *Adv Clin Exp Med*. 2022;31(8):821-5.
183. Marx W, Moseley G, Berk M, Jacka F. Nutritional psychiatry: the present state of the evidence. *Proc Nutr Soc*. 2017;76(4):427-36.
184. Kurapatti M, Carreira D. Diet Composition's Effect on Chronic Musculoskeletal Pain: A Narrative Review. *Pain Physician*. 2023;26(7):527-34.
185. Atrooz F, Salim S. Chapter Eight - Sleep deprivation, oxidative stress and inflammation. In: Donev R, editor. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 119: Academic Press; 2020. p. 309-36.
186. Ehsani-Ardakani MJ, Fallahian M, Rostami K, Rostami-Nejad M, Lotfi S, Mohaghegh-Shalmani H, et al. Celiac disease and dysfunctional uterine bleeding; the efficiency of gluten free diet. *Bratisl Lek Listy*. 2014;115(1):19-21.
187. Hobbs AK, Cheng HL, Tee EYF, Steinbeck KS. Menstrual Dysfunction in Adolescents with Chronic Illness: A Systematic Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2023;36(4):338-48.
188. Thakur H, Pareek P, Sayyad MG, Otiv S. Association of Premenstrual Syndrome with Adiposity and Nutrient Intake Among Young Indian Women. *Int J Womens Health*. 2022;14:665-75.
189. Farpour S, Soleimani D, Moradinazar M, Samadi M. The relationship of dietary inflammatory index and dietary patterns with premenstrual syndrome among

- women in Kermanshah: An analytical cross-sectional study. *Food Science & Nutrition*. 2023;11(7):4146-54.
190. Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*. 2016;8(1).
 191. Bryant M, Truesdale KP, Dye L. Modest changes in dietary intake across the menstrual cycle: implications for food intake research. *Br J Nutr*. 2006;96(5):888-94.
 192. Houghton SC, Manson JE, Whitcomb BW, Hankinson SE, Troy LM, Bigelow C, et al. Carbohydrate and fiber intake and the risk of premenstrual syndrome. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(6):861-70.
 193. Biro FM, Summer SS, Huang B, Chen C, Benoit J, Pinney SM. The Impact of Macronutrient Intake on Sex Steroids During Onset of Puberty. *J Adolesc Health*. 2022;70(3):483-7.
 194. Ramin S, Mysz MA, Meyer K, Capistrant B, Lazovich D, Prizment A. A prospective analysis of dietary fiber intake and mental health quality of life in the Iowa Women's Health Study. *Maturitas*. 2020;131:1-7.
 195. Silva LA, Pinho CA, Silveira PC, Tuon T, De Souza CT, Dal-Pizzol F, et al. Vitamin E supplementation decreases muscular and oxidative damage but not inflammatory response induced by eccentric contraction. *J Physiol Sci*. 2010;60(1):51-7.
 196. Grandner MA, Jackson N, Gerstner JR, Knutson KL. Sleep symptoms associated with intake of specific dietary nutrients. *J Sleep Res*. 2014;23(1):22-34.
 197. Tully L, Humiston J, Cash A. Oxaloacetate reduces emotional symptoms in premenstrual syndrome (PMS): results of a placebo-controlled, cross-over clinical trial. *Obstet Gynecol Sci*. 2020;63(2):195-204.
 198. Amini L, Chekini R, Nateghi MR, Haghani H, Jamialahmadi T, Sathyapalan T, et al. The Effect of Combined Vitamin C and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress Markers in Women with Endometriosis: A Randomized, Triple-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Res Manag*. 2021;2021:5529741.
 199. Berthou C, Iliou JP, Barba D. Iron, neuro-bioavailability and depression. *EJHaem*. 2022;3(1):263-75.
 200. Arab A, Rafie N, Askari G, Taghiabadi M. Beneficial Role of Calcium in Premenstrual Syndrome: A Systematic Review of Current Literature. *Int J Prev Med*. 2020;11:156.

8. EKLER

EK 1. Premenstrual Sendrom Ölçeği (GENÇDOĞAN-2006)

Aşağıda bazı tanımlayıcı cümleler vardır. Her bir cümleyi dikkatlice okuyunuz. Sonra bu durumun sizde **ADET OLMANIZA BİR HAFTA KALA** olma durumunu cümlelerin sağındaki ölçeği dikkate alarak işaretleyiniz. Daha öncesi veya daha sonrası bu durumların var olup olmamasını değerlendirmeyiniz Hiçbir soruyu boş bırakmayınız.

ADETTEN BİR HAFTA ÖNCE

			Hiç	Çok az	Bazen	Sık sık	Sürekli
1	Kendimi üzgün hissediyorum	1					
2	İçimden ağlamak geliyor	2					
3	Canım sıkılıyor	3					
4	Kendimi bezgin hissediyorum	4					
5	Hiçbir şey zevk vermiyor	5					
6	Her şey üzerime geliyor	6					
7	Karamsar oluyorum	7					
8	Derin nefes almak istiyorum	8					
9	Her an kötü bir şey olacakmış gibi korkuyorum	9					
10	Seslere karşı hassasiyetim artıyor	10					
11	Arkamdan biri saldırırmış gibi korkuyorum	11					
12	Kendimi yorgun hissediyorum	12					
13	Sanki her şey kötü olacak	13					
14	Çok çabuk yoruluyorum	14					
15	Anlam veremediğim korkularım oluyor	15					
16	Kalbim her zamankinden hızlı çarpıyor	16					
17	Hiçbir şeyle uğraşmak istemiyorum	17					

18	Her zamanki işler beni yoruyor	18					
19	Kendimi sinirli hissediyorum	19					
20	En ufak olaylara bile çok aşırı tepki gösteriyorum	20					
21	Öfkemi kontrol etmekte güçlük çekiyorum	21					
22	Çevremdeki kişilerle ilişkilerim bozuluyor	22					
23	Sinirlerim geriliyor	23					
24	Kendimi çok endişeli hissediyorum	24					
25	Eskisinden daha çabuk yoruluyorum	25					
26	Kendimi değersiz görüyorum	26					
27	Dikkatimi toplamakta güçlük çekiyorum	27					
28	Dikkatim çok çabuk dağılıyor	28					
29	Dalıp gidiyorum	29					
30	Doğru düzgün düşünemiyorum	30					
31	Baş ağrısı oluyor	31					
32	Kaslarım ağrıyor	32					
33	Eklem yerlerim ağrıyor	33					
34	İştahım artıyor	34					
35	Özellikle unlu ve tatlı yiyecekler yemek istiyorum	35					
36	Daha fazla yemek yiyorum	36					
37	Uyku uyuma isteğim artıyor	37					
38	Uykumda bölünme oluyor	38					
39	Sabahları yorgun uyanıyorum	39					
40	Uykuya dalmakta güçlük çekiyorum	40					
41	Göğüslerim şişiyor	41					
42	Göğüslerim en ufak dokunmaya karşı çok duyarlı	42					
43	Kendimi şişmiş hissediyorum	43					
44	Kimseyle görüşmek istemiyorum	44					

EK 2. Hasta Veri Giriş Formu**Yaş:** **Hasta no:** **Tarih:****Vücut ağırlığı:****Boy:****VKİ:****İlaç kullanımı:****Psikososyal Öyküde Pozitif Bulgular:****Fizik Muayenede Pozitif Bulgular:****Hastanın ilk muayenede ölçülen tansiyonu (mmHg):****Çölyak Hastalığı Bilgileri****Tanı tarihi:****Marsh sınıflaması:****Diyete yaklaşık başlama zamanı:****Son başvurudaki kan değerleri****Tam kan sayımı****KCFT****Albumin/total protein****TFT****Anemi tespit edilirse demir, B12 ve folat :****Anti doku Transglutaminaz İg A:****Puberte evresi:****Menarş yaşı:**

Dismenore :

Adet düzeni:

Adet süresi:

Miktar? Ped sayısı?

Premenstural sendrom ölçeği puanı :

Dahil olduğu grup: PMS (+) grup (...) PMS(-) grup (...)

Tanner evrelemesi:

Pubik Kılınma:

Meme:

EK 3. Orjinallik Ekran Çıktısı

Laden Jafari

Laden tez final

- Lden tez final
- Ergen Sağlığı doktora
- Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Belge Ayrıntıları

Gönderi Kimliği
trn:oid::1:3018893461

Gönderi Tarihi
24 Eyl 2024 14:31 GMT+3

İndirme Tarihi
24 Eyl 2024 14:33 GMT+3

Dosya Adı
TEZ-turnitin.docx

Dosya Boyutu
543.0 KB

95 Sayfa

21.733 Sözcük

154.162 Karakter



Sayfa 1 of 101 - Kapak Sayfası

Gönderi Kimliği trn:oid::1:3018893461



Sayfa 2 of 101 - Bütünlük Genel Bakış

Gönderi Kimliği trn:oid::1:3018893461

7% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çıkarılan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Ön Sıradaki Kaynaklar

- 7% İnternet kaynakları
- 3% Yayınlar
- 2% Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Bütünlük Bayrakları

İnceleme için 0 Bütünlük Bayrağı

Herhangi bir şüpheli metin manipülasyonu belirlenmedi.

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayırabilecek her türlü tutarsızlığı derinlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark edersek incelemeniz için bayrak ekleriz.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatinizi vermenizi öneririz.

EK 4. Dijital Makbuz



Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: **Laden Jafari**
 Assignment title: **Lden tez final**
 Submission title: **Laden tez final**
 File name: **TEZ-turnitin.docx**
 File size: **542.97K**
 Page count: **95**
 Word count: **21,733**
 Character count: **154,162**
 Submission date: **24-Sep-2024 02:31PM (UTC+0300)**
 Submission ID: **2463979138**



Ek 5. Etik Kurul



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
 Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 2007

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 19 EKİM 2021 SALI
Toplantı No : 2021/17
Proje No : GO 21/1126 (Değerlendirme Tarihi: 19.10.2021)
Karar No : 2021/17-42

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç Dr. Sinem AKGÜL'ün sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Orhan DERMAN, Dr. Laden JAFERİ, Dr. Öğr. Üyesi Melis Pehlivan Türk KIZILKAN, Dr. Öğr. Gör. Özlem AKBULUT, Dr. Öğr. Üyesi Hayriye Hızarcıoğlu GÜLŞEN, Arş. Gör. Dr. Yasin Maruf ERGEN, Dyt. Damla YILDIRIM, Prof. Dr. Hülya DEMİR ile birlikte çalışacakları, GO 21/1126 kayıt numaralı **"Çölyak Hastalarında Diyet Uyumu ile Premenstrual Sendrom İlişkisi"** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 20 Ekim 2021-20 Mayıs 2022 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. G. Burça AYDIN	(Başkan)	8. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTİK	(Üye)
İZİNLİ			
2. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	(Üye)	9. Doç. Dr. Hande Güney DENİZ	(Üye)
İZİNLİ			
3. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK	(Üye)	10. Doç. Dr. Tolga YILDIRIM	(Üye)
İZİNLİ			
4. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER	(Üye)	11. Doç. Dr. Merve BATUK	(Üye)
İZİNLİ			
5. Prof. Dr. Sibel PEHLİVAN	(Üye)	12. Doç. Dr. Gülten KOÇ	(Üye)
İZİNLİ			
6. Doç. Dr. H. Tuna Çak ESEN	(Üye)	13. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
İZİNLİ			
7. Doç. Dr. Nüket PARSÖY ERBAYDAR	(Üye)	14. Av. Serap MORALIOĞLU	(Üye)

9. ÖZGEÇMİŞ

