

# Menstrüel siklusun kontrolü: beslenme ve reproduktif fonksiyon ilişkisi

## *Control of the menstrual cycle: the impact of nutrition on reproductive function*

Cem İyibozkurt

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Türkiye*

### Özet

Menstrüel siklus birçok faktörden etkilenebilen kompleks bir döngüdür ve özellikle ergen kızlarda ovülasyonun daha tam oturmamış olması bu döngüyü dış etkenlerin etkisine daha da açık hale getirmektedir. Beslenme ve beslenme alışkanlıklarının menstrüel siklus üzerine etkileri hem yetersiz beslenme hem de aşırı beslenme üzerinden görülebilmektedir. Yetersiz beslenme ergenlerde anoreksi, bulimia ve kadın atlet triadı gibi üç hastalık üzerinden görülür. Menstrüel düzensizlik ve ovülasyon problemleri siktir. Aşırı beslenme ise dünyada ve ülkemizde giderek artan bir oranda görülen obezite sorunu ve yarattığı oligo ya da anovülasyon tablosu ile karşımıza gelmektedir. Çalışmalar menstrüel siklus düzensizlikleri ve ovülasyon açısından, beden enerji dengesi ve hazır enerji varlığının, kritik ağırlıktan daha önemli olduğunu göstermektedir. Multidisipliner olarak değerlendirilip beslenme sorunları çözülen olgularda menstrüel siklus ve reproduktif kapasitenin önemli ölçüde düzeldiği gösterilmiştir. (*Türk Ped Arş 2011; 46 Özel Sayı: 107-10*)

**Anahtar sözcükler:** Anoreksiya nervoza, bulimiyi nervoza, menstrüel siklus, obezite

### Summary

The menstrual cycle is a complex series of events, especially prone to outside factors during the adolescent period due to the incomplete maturation of hypothalamo-hypophysio-ovarian axis. Both over- and undernutrition may adversely affect the menstrual cycle. Anorexia nervosa, bulimia nervosa and the female athlete triad are the main causes of undernutrition. Menstrual cycle abnormalities and ovulatory problems are common. Overnutrition presents with obesity, becoming more and more prevalent throughout the world, and oligo or anovulation. Present knowledge suggests that energy balance and the amount of readily available energy are more important than "critical weight" in determining anovulation and menstrual cessation. Treatment of these adolescents by a multidisciplinary team increases their reproductive capacity and normalizes their menstrual cycle. (*Turk Arch Ped 2011; 46 Suppl: 107-10*)

**Key words:** Anorexia nervosa, bulimia nervosa, menstrual cycle, obesity

### Giriş

Kadınlarda menstrüel siklus ve kontrol mekanizmalarının ana hatları belirlenmiş olsa da birçok etkenden etkilenebilen kompleks bir döngü olduğu kabul edilmektedir. Özellikle ergen kızlarda menstrüel siklus ve ovülasyonun daha tam oturmamış olması bu döngüyü dış etkenlerin etkisine daha da açık hale getirmektedir. Bu noktada beslenme ve beslenme alışkanlıklarının menstrüel siklus üzerine etkileri hem yetersiz beslenme hem de aşırı beslenme üzerinden görülebilmektedir.

### Yetersiz beslenme

Yiyeceklerin tümü bedenimizde okside edilebilen metabolik yakıtlara çevrilmekte ve fazlası depo edilmek istendiğinde gereğinde glikojene ve gereğinde yağ asitleri üzerinden yağa dönüştürülerek saklanabilmektedir. Beden işlevlerinde kullanım için bunlar tekrar metabolik yakıtlara çevrilmektedirler. Bu noktada sinir sisteminin çalışmasının, dolaşımın devamlılığının ve hücre döngüsünün sağlanması gibi ihtiyaçlar beden için mutlak gerekli harcamalarken,

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Cem İyibozkurt,

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Türkiye E-posta: cemiyi@yahoo.com

*Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, Published by Galenos Publishing.*

reproduktif ve menstrüel işlevler beden açısından vazgeçilebilir nitelikte olduğundan, beslenme durumundan etkilenebilmektedir (1). Bu durumda menstrüel siklus düzensizlikleri ve ovülasyonda enerji dengesinin salt beden yağ kitlesinden daha önemli olduğu görülmektedir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda çiftleşme döneminde daha fazla yonca verilerek beslenen koyunların daha fazla ovüle olduğu gösterilerek reproduktif işlevin kısa dönemli değişikliklere duyarlı olduğu sonucuna varılmıştır (2). Hamstırlarda yapılan bir çalışmada glikozun metabolize olmasını önleyen 2-deoksiglukoz ile beslenen hayvanlarda ovülasyonun durdurulabildiği gösterilmiştir (3). Murahashi ve arkadaşları (4) ise bu maddenin rat beynindeki lateral ventriküle enjeksiyonu ile lüteinizan hormon salınımının baskılandığını göstermişlerdir. Ayrıca erken gebelikte gereğinden çok beslenen koyunların embryonal ölümlerinin çok olduğu, gebeliğin ikinci üç ayında az beslenen koyunlarda ise erken doğum sıklığının arttığı gösterilmiştir (5-6).

Beslenmenin reproduktif işlev üzerine etkisinin hipotalamus üzerinden olduğu düşünülmektedir (7). Buna göre beslenme durumuna göre değişen leptin, insülin ve glikoz düzey enerji dengesini düzenler ve bu metabolik sinyaller arka beyindeki area postrema tarafından algılanır. Epinefrin, norepinefrin ve nöropeptit Y (NPY) yoluyla ön beyine ileti gönderilerek gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) üzerinden hipotalamik işlevler ve reproduktif etkinlik düzenlenir.

Beslenmesi az olan ya da normal düzeyde diyet yapılan durumlarında leptin ve insülin düzeyleri düşer, NPY artar ve ağırlık kaybı gelişir. Bu kişilerde kortizol düzeylerinin arttığı ve kortikotropin salgılayıcı hormon (CRH) düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Ancak yetersiz beslenmenin bir hastalık olarak ortaya çıktığı anoreksi gibi hastalıklarda leptin ve insülin düşük ve kortizol yüksekken, CRH düzeylerinin de bir önceki gruptan farklı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. CRH yüksekliğinin bu kişilerde öncelikle endorfin artışına ikincil olarak GnRH frekansını ve östradiol düzeylerini azaltarak ağırlık kaybıyla beraber amenoreye sebep olduğu düşünülmektedir (7).

Ergenlerde yetersiz beslenme ve reproduktif ve menstrüel işlev bozukluğu ile ilgili ciddi sorunlar karşımıza ana olarak üç hastalık eşliğinde gelmektedir:

### 1. Anoreksiya nervoza

#### a. Tanı kriterleri (DSM-IV)

- Normal ağırlığın altında olmasına rağmen şişmanlama ve kilo almaktan şiddetli korkma
- Yaş ve boyuna göre minimal normal beden ağırlığına ulaşmayı reddetme (ideal kilonun <%85)
- Bozulmuş beden imgesi
- Amenore ya da en az ardışık 3 menstrüel siklus eksikliği

### 2. Bulimiya nervoza

#### a. Tanı kriterleri (DSM-IV)

- Tekrarlayan "binge" (tıkınırcasına yeme) nöbetleri
  - Belirli ve kısıtlı bir süre içinde birçok insanın yiyebileceğinden fazla miktarda yemek
  - "Binge" sırasında, yemek yeme sırasında kontrol eksikliği
    - Kendisi tarafından tetiklenen kusma, laksatif, aşırı egzersiz, aç kalma, oruç tutma gibi kilo alımını engellemek için "uygun olmayan" tekrarlayıcı davranışlar
    - En az 3 ay boyunca ortalama haftada 2 kez "binge" ya da uygun olmayan davranışların ortaya çıkması
    - Kendini değerlendirirken beden şekli ya da ağırlığından aşırı şekilde etkilenme
    - Rahatsızlığın sadece anoreksiya nervoza nöbetleri sırasında olmaması

### 3. Kadın Atlet triadi

- Yeme bozukluğu
- Osteoporoz
- Amenore

Bu hastalıklar ve diğer yetersiz beslenme bozuklukları yarattıkları reproduktif işlev sorunları açısından incelendiğinde önemli sonuçlarla karşılaşılmaktadır. İdeal kilonun %15'ten fazlasını kaybeden ergenlerin GnRH, dopaminerjik ve opioid sistemler üzerindeki etkiler nedeniyle adet düzeyinin bozulduğu ve kesildiği gösterilmiştir (8). Ayrıca anoreksiya nervoza tanısı alanlarda amenore sorununun hastaların %15-30'unu etkilediği saptanmıştır. Anoreksi tedavisi görüp iyileşen kadınların %30 kadarında amenorenin devam ettiği belirlenmiştir (9). Bulimiya saptanan hastalarda ise beden kitle indeksi (BKİ) normal olsa bile oligo-amenore görülebilir. İnfertilite sebebiyle kliniklere başvuran oligo-anovülasyonlu hasta gruplarında %60 oranında altta yatan beslenme bozukluğu saptanabilmektedir (10). Ancak anoreksisi olan ve tedavi görmüş kadınların fertilitésinin ilerleyen yıllarda normal olduğunu gösteren yeni çalışmalar da vardır (11).

Yetersiz beslenmenin reproduktif işlevler üzerine diğer olası etkilerini özetlersek (12-14):

- Anoreksiyada artmış düşük oranları görülebilir
- Hipermemesis gravidarumda artış
- Gebelik sırasında yetersiz kilo alımı
- Erken doğum oranlarında artma (BKİ <20 ise 4 kat artıyor)
- Anorekside sezaryen doğum ve postpartum depresyon oranlarında artış görülebilmektedir.

### Aşırı beslenme

Şişmanlık BKİ'nin 30kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olması olarak tanımlanan ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından ergenlerde artan önemli bir sağlık problemidir. Ülkemiz de dünyada şişmanlık sorununun sık görüldüğü yerlerdendir.

Şişmanlığın nedeni olarak tutumlu gen hipotezinin üzerinde durulmuştur (15). Bu hipoteze göre avlanma ile beslenen eski insanlardaki bu tutumlu genin olması beslenmenin iyi olduğu zamanlarda fazla enerjinin yağa depolanmasını sağlıyor ve açlık dönemlerinde bu yağın yakılması ile kişinin hayatta kalmasına katkıda bulunuyordu. Böylece bu geni taşıyan insanlar hayatta kalma açısından geni olmayanlara göre avantaja sahip oluyorlardı. Ancak modern dünyada yiyeceğe kolay ulaşılması bu gene sahip kişilerin şişmanlığa yatkın olmasına neden olmakta diye düşünülmekteydi. Ancak son zamanlarda bu hipoteze ek olarak gebelik sırasında ve erken postnatal dönemde maruz kalınan uyarıların beslenme bozuklukları ve şişmanlığa neden olabildiği öne sürülmüştür (16). Bu hipoteze göre bu dönemde fazla besin alınması metabolizma ve beslenme düzeni üzerinde genetik değişikliğe yol açmadan ancak epigenetik yoluyla (genlerin metilasyonu üzerinden işlevlerinin kontrol edilmesi) aşırı beslenme alışkanlıkları ve metabolik düzeninin bedende hakim olmasını sağlamaktadır. Bu nedenle bu dönemlerdeki anne ve bebek beslenme alışkanlıklarının şişmanlığın engellenmesinde büyük rolü olduğu düşünülmektedir.

Aşırı beslenmenin menstrüel ve reproduktif düzene en önemli etkisi subfertilite ve anovülasyondur. Buradaki temel sorun yağ dokusunun bir endokrin organ gibi davranması ve reproduktif sistemi doğrudan etkileyen steroidlerin yağ hücre içi modifikasyonu ve leptin gibi adipokinler ile etki göstermesindedir.

Bugün için yağ dokusunun beslenmeyi leptin aracılığıyla kontrol ettiği bilinmektedir. Şişmanlarda leptinin yüksek düzeylerde olduğu ve leptine karşı bir direnç olduğu gösterilmiştir (7). Leptinin reproduktif etkilerinin olduğunu destekleyen bulgular ise şunlardır (17):

1. Kemirgenlerde leptin enjeksiyonu puberteyi tetikler.
2. Erkek çocuklarda puberte ile leptin seviyeleri artar.
  - a. Maymunlarda gece artan pulsatil LH sekresyonundan önce leptin artışı olur.
3. Ergen kızlarda leptin düzeyleri yüksektir ve pubertede leptine artmış hassasiyet vardır.
4. Atletlerde ve anoreksiya nervozada düşük leptin seviyeleri ve gecikmiş puberte görülür.
5. Leptin geninde mutasyonu olan fareler normal cinsel gelişim gösterebilir de prepubertal kalırlar ve hiçbir zaman ovule olmazlar. Leptin verilmesiyle fertilite geri döner. Doğumsal leptin eksikliği olan bir çocukta da benzer öykü görülmüştür.

Şişmanlık normal ovulasyonu ve menstrüel siklusu bozarak reproduktif işlev üzerine etki etmektedir. Bunu üç ana yoldan yapmaktadır. Birincisi androjenlerin periferik yağ dokusunda östrojenlere dönüşmesi yoluyla etkisi, ikincisi seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) seviyelerinde azalmaya neden olarak serbest östradiol ve testosteron

seviyelerinde artışa yol açması nedeniyle ve üçüncüsü de artmış insüline ikincil olarak over stromasının androjen yapımının artması yolu ile dir. Ancak bu mekanizmalarla ilgili iyi haber ise ağırlığın %10'u kadarının verilmesi ile bu üç yolun tamamında gerileme ve düzelme görülmekte ve hasta örneğin adet görmeye başlayabilmektedir. Bu da şişmanlığın tamamen normal BKİ'ne inilmeden reproduktif işlevler üzerine etkisinin düzeltilebileceğini göstermektedir.

Şişmanlık amenore, oligomenore ve menoraji gibi menstrüasyon sorunlarına yol açmanın yanı sıra birçok reproduktif işlev bozukluklarına da neden olmaktadır (7). Anovülasyon ve infertilite riskinin artması, spontan ya da infertilite tedavisi sonrası düşük riskinin artması, gebelik sırasında bozulmuş glikoz toleransı ve tip 2 diyabet gelişim riskinin artışı, ovulasyonu sağlamak için klomifen ya da gonadotropinler gibi yumurtlatıcı ilaçlara ihtiyaç gösterme, gebeliğe bağlı hipertansiyon riskinin artması ile sezaryen oranlarının artması diğer sorunlardır. Ayrıca şişmanlarda Down sendromlu bebek riskinin de artmış olabileceği öne sürülmektedir.

İlginç bir diğer bilgi de oosit donasyonu ile gebe kalan şişman hastalardan gelmiştir. Oosit donasyonu yapılan bu kadınlarda BKİ arttıkça implantasyon ve gebelik oranlarının düştüğü, abortus oranlarının arttığı gösterilmiştir (18).

## Sonuç

Beslenme sorunları menstrüel siklus ve reproduktif işlevleri etkilemektedir. Menstrüel siklusun yeni oturmaya başladığı ve beslenme sorunlarından daha fazla etkilenen ergenler bu açıdan hassas bir gruptur. Bedenin enerji dengesi ve hazır enerji varlığı, menstrüel siklus düzensizlikleri ve ovulasyon açısından BKİ'den ya da kritik kilodan daha önemlidir.

Beslenme sorunları saptanan ve multidisipliner bir yaklaşımla tedavisi yapılan olgularda literatür ışığında menstrüel siklus ve reproduktif kapasitenin önemli ölçüde düzeldiği gösterilmiştir.

## Kaynaklar

1. Wade GN, Jones JE. Neuroendocrinology of nutritional infertility. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004; 287: R1277-96. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
2. Martin GB, Rodger J, Blache D. Nutritional and environmental effects on reproduction in small ruminants. Reprod Fert Dev 2004; 16: 491-501. (Abstract) / (PDF)
3. Schneider JE, Wade GN. Effects of diet and body fat content on cold-induced anestrus in Syrian hamsters. Am J Physiol 1990; 259: R1198-R204. (Full Text) / (PDF)
4. Murahashi K, Bucholtz DC, Nagatani S, et al. Suppression and luteinizing hormone pulses by restriction of glucose availability is mediated by sensors in the brain stem. Endocrinology 1996; 137: 1171-6. (Abstract) / (PDF)
5. Parr RA. Nutrition-progesterone interactions during early pregnancy in sheep. Reprod Fert Dev 1992; 4: 297-300. (Abstract)

6. Bloomfield FH, Oliver MH, Hawkins P, et al. A periconceptual nutritional origin for noninfectious preterm birth. *Science* 2003; 300: 606. (Abstract)
7. The ESHRE Capri Workshop Group. Nutrition and reproduction in women. *Human Reprod Update* 2006; 12: 193-207. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
8. Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J, Hier J, Herzog D, Klibanski A. Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Arch Intern Med* 2005; 165: 561-6. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
9. Falk JR, Halmi KA. Amenorrhea in anorexia nervosa: examination of the critical body weight hypothesis. *Biol Psychiatry* 1982; 17: 799-806. (Abstract)
10. Rome ES. Eating disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 353-77.
11. Wentz E, Gillberg IC, Anckarsater H, Gillberg C, Rastam M. Reproduction and offspring status 18 years after teenage onset anorexia nervosa- a controlled community-based study. *Int J Eat Disord* 2009; 42: 483-91. (Abstract) / (PDF)
12. Moutquin JM. Socio-economic and psychosocial factors in the management and prevention of preterm labor. *BJOG* 2003; 110: 56-60. (Abstract)
13. Franko DL, Blais MA, Becker AE, et al. Pregnancy complications and neonatal outcomes in women with eating disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1461-6. (Abstract) / (PDF)
14. Bulik CM, Sullivan PF, Fear JL, Pickering A, Dawn A, McCullin M. Fertility and reproduction in women with anorexia nervosa: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 130-5. (Abstract)
15. Neel JV. A "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress". *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-62. (Full Text) / (PDF)
16. Junien C, Gallou-Kabani C, Vige A, Gross MS. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome. *Med Sci (Paris)* 2005; 21: 396-404. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
17. Speroff L. Obesity. In: Speroff L, Fritz MA ed(s). *Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 779-804.
18. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 2003; 79: 1136-40. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)