

İnositol ve Kadın Üreme Sağlığı

Inositol and Women Reproductive Health

Emine ELİBOL,^a
Yasemin AKDEVELİOĞLU^a

^aBeslenme ve Diyetetik AD,
Gazi Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 27.01.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 03.04.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Yasemin AKDEVELİOĞLU
Gazi Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
demircioglu@gmail.edu.tr

ÖZET Diyet örüntüsü embriyo, fetüs gelişimi ve anne sağlığı için oldukça önemlidir. Özellikle mikro besin öğeleri alımındaki yetersizlik ile infertilite, fetal gelişim bozuklukları ve kronik hastalıklar arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Mikro besin öğelerinden biri olan inositol bir B grubu vitamini-dir. Dokuz adet stereoisomerik formu bulunmaktadır, ancak doğada en yaygın bulunan formu miyo-inositoldür. İnositolün; hücre fonksiyonların yürütülmesinde, kemik oluşumunda, sinir sistemi ve üreme sisteminde önemli görevleri bulunmaktadır. Özellikle miyo ve D-chiro-inositol formlarının üreme sağlığı üzerinde önemli rolleri olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma, inositolün kadın üreme sağlığı üzerine etkilerini incelemek amacıyla yapılmıştır. Çalışmada "inositol", "D-chiro-inositol", "miyo-inositol", "kadın üreme sağlığı" anahtar kelimeleri Türkçe ve İngilizce olarak PubMed, Science Direct, Clinical Keys ve Google Akademik veri tabanlarında taranarak son 10 yıla ait makaleler derleme kapsamına alınmıştır. Foliküler sıvının önemli bir bileşeni olan inositolün oosit kalitesi üzerine pozitif etkiler gösterdiği bildirilmektedir. Özellikle üreme çağındaki kadınları etkileyen bir endokrin bozukluk olan polikistik over sendromunda inositol alımının oosit kalitesini iyileştirdiği, gebelik oranında artış sağladığı ve menstrüel siklusu düzenlediği saptanmıştır. Ayrıca inositolün gebelerde gestasyonel diyabet insidansını azalttığı ve kan parametrelerinde de iyileşme sağladığı bulunmuştur. Sonuç olarak, çalışmalarda inositolün ovülasyon kalitesi, polikistik over sendromu ve gebelik üzerinde olumlu etkileri bulunduğu gözlemlenmiştir, ancak bu etkilerinin güvenilir bir biçimde kanıtlanabilmesi için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnositol; üreme sağlığı

ABSTRACT Food pattern is very important for the development of the embryo and fetus and for the health of the mother. In particular, deficiencies in micronutrient are closely related to infertility, fetal growth disorders and long-term illnesses. Inositol is a group vitamin B has nine stereoisomeric forms but myoinositol is the most common form in nature. Inositol has important roles in the execution of cellular functions, bone formation, nervous system and reproductive system. Especially myo and D-chiro-inositol forms have been shown to play important roles in reproductive health. In this review was conducted to investigate the effect of inositol on female reproductive health. In this study, the keywords "inositol", "D-chiro-inositol", "myo-inositol", "female reproductive health" were searched in Turkish and English on PubMed, Science Direct, Clinical Keys, and Google Academic databases have been scanned for articles from the last 10 years. Inositol, an important component of the follicular liquid, has a positive effect on oocyte quality. Polycystic over syndrome is an endocrine disorder that affects women in reproductive age. Inositol, improved oocyte quality, increased pregnancy rate, and improved menstrual cycle healing in these people. It has also been found that inositol reduces the incidence of diabetes in gestations and improves blood parameters. In conclusion, it was observed that inositol have positive effects on ovulation quality, polycystic over syndrome and pregnancy but more studies are needed to prove these effects more reliably.

Keywords: Inositol; reproductive health

Son yıllarda, mikro besin öğelerinden biri olan inositolün erkek ve dişi üreme fonksiyonları üzerindeki yararlı etkileri konusunda yeni bir farkındalık ortaya çıkmıştır.¹

İnositol (sikloheksan-1,2,3,4,5,6-heksol), dokuz tane stereoisomerik formu bulunan bir polioldür.^{2,3} İnositol'ün miyo-inositol (MI) ve D-chiro-inositol (DCI) olmak üzere en yaygın iki stereoisomeri bulunmaktadır.⁴ MI (cis-1, 2,3,5-trans-4,6-sikloheksanheksol), inositolün doğada ve besinlerde bulunan en yaygın formudur ve vücut tarafından sentezlenebilmektedir.^{2,5} MI hayvan ve bitki hücrelerinde serbest formda, fosfolipitlerle veya inositol fosfat türevlerinde bileşik olarak bulunan bir siklitoldür.⁴ DCI ise MI'nın epimerizasyonu ile elde edilir.⁵ Birçok dokuda inositol havuzunun çoğunu MI ve DCI oluştururken dokulara göre miktarları farklılık göstermektedir.⁶ İnositolün vücutta iyi bir homeostazı vardır. Endojen sentez (çoğunlukla karaciğer ve böbrekler) ile ekzojen diyet alımı arasında bir dengeyle korunmaktadır. Endojen sentezinin yetersiz olduğu durumlarda diyet takviyesi, fizyolojik doku seviyelerinin düzeltilmesi için alternatif bir seçenek oluşturabilmektedir.⁷ Sebzeler arasında en yüksek inositol içeriği fasulye ve bezelyelerde iken en fakir kaynakları yeşil yapraklı sebzelerdir. Meyveler arasında ise limon hariç portakal tozu ve turuncgil meyveleri inositolün iyi kaynakları arasındadır. Örneğin; 120 g greyfurt suyu yaklaşık 470 mg inositol içermektedir.²

İnositol hücre büyümesi, hücrenin hayatta kalması, periferik sinir, kemik oluşumu ve üreme sistemi de dâhil olmak üzere birçok hücre fonksiyonunun çalışması için gereklidir.² Son yıllarda inositolün luteinleştirici hormon (LH) sekresyonunu pozitif yönde uyaran insülin sentez edici ajan olduğu, ovülasyon stimülasyonu için gereken folikül uyarıcı hormon (FSH) salınımını artırarak yumurtalık gelişimini olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir.⁸ Bu çalışmada, inositolün üreme sağlığı üzerindeki etkilerini araştıran makaleler incelenmiştir.

METOD

İnositolün kadınlarda üreme fonksiyonları (ovülasyon) ve gebelik ile ilişkisini araştıran Gazi Üniversitesi erişim ağı üzerinden, Eylül 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında son 10 yıla ait PubMed, Nature, Science Direct, Clinical Keys ve Google Akademik veri tabanlarında "inositol", "D-chiro-inositol",

"miyo-inositol", "kadın üreme sağlığı" anahtar kelimeleri Türkçe ve İngilizce olarak taranmıştır. İnositolün kadın üreme sağlığı ile ilişkisini değerlendirmek için "ve" ifadesi kullanılmıştır. İngilizce veya Türkçe yazılmış ve insanlar üzerinde yapılmış olan tam metnine ulaşılabilen klinik araştırmalar ve derleme makaleleri araştırmaya dâhil edilmiştir. Konu ile ilgili yapılan hayvan çalışmaları, tezler, kongrede sunulan sözel ve poster bildiriler çalışmaya dâhil edilmemiştir.

BULGULAR

İnositolün kadın üreme sağlığı üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar çoğunlukla ovülasyon, polikistik over sendromu (PKOS) ve gebelik olmak üzere üç grup başlık altında toplanmıştır.

OVÜLASYON

Oosit kalitesini etkileyen en önemli faktör kadının yaşıdır.⁹ Kadın yaşı yumurta ve gonadotropinlerin salınım düzeyini etkileyen temel faktör olduğu için ileri yaşa sahip üreme çağındaki kadınlar ovülasyon indüksiyonuna karşı en kötü yanıtı vermektedir. Zayıf over yanıtının genel insidansı %9-24 arasında değişmektedir.¹⁰ Bununla birlikte birçok çift artık erken yaşlarda anne baba olmak istemektedir bu nedenle Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk kez anne olan kadınların yaş ortalaması son 36 yılda 21,4'ten 25,0 yıla yükselmiştir.⁹ Türkiye Sağlık İstatistikleri 2014 verilerine göre kadınların en çok 25-29 yaşları arasında doğum yaptıkları belirlenmiştir.¹¹ İleri yaşlarda görülen oosit kalitesindeki azalmayı inositol desteği ile ortadan kaldırma konusunda bir farkındalık ortaya çıkmıştır.⁹

Oosit kalitesinin sadece mitokondriyal genom tarafından değil, aynı zamanda transkripsiyon ve translasyonu etkileyen ovaryan ve foliküler mikro ortam tarafından da yani sitoplazmadaki olgunlaşmadan da etkilendiği bilinmektedir.⁵ İnositol, foliküler ortamın önemli bir unsurudur. Foliküler sıvıdaki MI düzeyinin yüksek olması, daha yüksek kalitede bir oosit oluşumu ile korelasyon göstermektedir.¹² İnositolün oosit kalitesi üzerine etkisini gösteren çalışmalar Tablo 1'de görülmektedir.

TABLO 1: İnositolün oosit kalitesi üzerine etkisini gösteren çalışmalar.

Kaynak	Yılı	Süresi (gün)	Yer	Dozu (mg/kg)	Örnek	Çalışma metodu	Sonuç
Caprio ve ark. ¹⁰	2015	3 ay	İtalya	1. grup MI (4 g) + FA (400 µg) 2. grup FA (400 µg)	72	ICSI uygulanan ve olumlu sonuç vermeyen bireyler iki gruba ayrılmıştır	Olgun oosit düzeyi ve ovaryan duyarlılık indeksi inositol+FA alan grupta daha yüksek bulunmuştur.
Brusco ve Mariana ⁵	2013	3 ay	İtalya	1. grup (2.000 mg/gün MI, 400 mg/gün DCI ve 400 µg/gün FA) 2. gruba FA (400 µg/gün)	149	ICSI uygulanan bireyler iki gruba ayrılmıştır	1. grupta oosit kalitesine sahip bireylerin sayısı ve gebelik yüzdesi daha yüksek bulunmuştur
Lisi ve ark. ¹³	2012	3 ay	Fransa	1. grup FA (400 µg/gün) 2. grup FA (400 µg/gün) ve MI (4.000 mg/gün)	100	Yaşları 40'ın altında ve FSH düzeyleri 10 mUI/mL'nin altında olan bireyler iki gruba ayrılmıştır	2. grupta toplam gonadotropin miktarı daha yüksek bulunmuştur

MI: Miyo-inositol; FA: Folik asit; FSH: Folikül stimüle edici hormon; ICSI: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu; DCI: D-chiro-inositol.

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu [intracytoplasmic sperm injection (ICSI)] uygulanan ve olumlu sonuç vermeyen bireylerde MI'nın over fonksiyonu üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada, ICSI programına daha önce dâhil edilmiş, ancak başarı elde edilememiş 72 birey iki farklı gruba ayrılmıştır. Birinci gruba (n=38) araştırma başlamadan üç ay öncesinden her gün MI (4 g)+folik asit (FA) (400 µg); ikinci gruba ise sadece (n=38) FA (400 µg) verilmiştir. Çalışma sonunda östrodiyal düzeyi gruplar arasında farklılık göstermez iken, olgun oosit düzeyi ve ovaryan duyarlılık indeksi inositol+FA alan grupta daha yüksek bulunmuştur.¹⁰ ICSI uygulanan bireylerde yapılan benzer bir çalışmada, inositol tedavisinin oosit kalitesi üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmış ve çalışmada bireyler iki gruba ayrılmıştır. Üç ay boyunca ilk gruba (n=58) inositol ve FA (2.000 mg/gün MI, 400 mg/gün DCI ve 400 mg/gün FA); ikinci gruba (n=91) yalnızca FA (400 mg/gün) verilmiştir. Araştırma sonunda iyi oosit kalitesine sahip bireylerin sayısının ve gebelik yüzdesinin inositol+FA alan grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır.⁵ Yapılan diğer bir çalışmada MI uygulamasının yumurtalık fonksiyonu, oosit ve embriyo kalitesi üzerine etkileri incelenmiştir. Araştırmada yaşları 40'ın altında ve FSH düzeyleri 10 mUI/mL'nin altında olan 100 kadın iki farklı gruba ayrılmıştır. Üç ay boyunca ilk gruba yalnızca FA ikinci gruba ise FA ve MI verilmiştir.

Araştırma sonunda inositol+FA alan grupta toplam gonadotropin miktarı daha yüksek bulunmuş, bunun da oosit kalitesini artıracakı düşünölmüştür.¹³

POLİKİSTİK OVER SENDROMU

PKOS üreme çağındaki kadınları etkileyen en yaygın endokrin bozukluklardan biridir ve üreme çağındaki kadın nüfusun yaklaşık %5-10'unu etkilemektedir.^{14,15} PKOS'lu hastaların çoğunda insülin duyarlılığında değişmeler olmaktadır.¹⁴ İnsülin direnci gösteren PKOS'lu hastalarda insülin direnci ve hiperinsülinemi durumu yumurtalıklarda androjen ve seks hormon bağlayıcı globulin düzeyini azaltarak testosteron düzeyinde artışa neden olmaktadır.¹⁶ PKOS'lu hastalarda inositolün üreme fonksiyonları üzerine etkisini gösteren çalışmalar Tablo 2'de görölmektedir.

PKOS'lu kadınlarda inositol tedavisinin ovülasyonda iyileşmeyi sağladığı, ayrıca serum testosteron düzeyi, kan basıncı ve trigliserid gibi metabolik parametreleri regüle ettiği bilinmektedir.⁸ PKOS'lu hastalarda inositolün etkileri Tablo 3'te görölmektedir.

PKOS hastalarında MI'nın oosit kalitesi üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılmıştır. İlk gruptaki hastalar günde iki kez üç ay boyunca 2 g MI ve 200 µg FA tedavisi alırken, ikinci gruptaki hastalar

TABLO 2: Polikistik over sendromlu hastalarda inositolün üreme fonksiyonları üzerine etkisini gösteren çalışmalar.

Kaynak	Yılı	Süresi (gün)	Yer	Dozu (mg/kg)	Örnek	Çalışma Metodu	Sonuç
Ciotta ve ark. ¹⁷	2011	3 ay	İtalya	1. grup MI (4 g) + FA (400 µg) 2. grup FA (400 µg)	34	Bireyler iki gruba ayrılmıştır	1. gruptaki bireylerin oosit kalitesi daha yüksek
Gerli ve ark. ¹⁸	2007	16 hafta	İtalya	1. grup FA (400 µg) 2. grup MI (4 g) + FA (400 µg)	92	Bireyler iki gruba ayrılmıştır	2. gruptaki kadınların %70'i, 1. gruptaki bireylerin %13'ü normal ovülasyon ritmine ulaşmıştır. 2. gruptaki bireylerde HDL düzeyinde artmıştır
Colazingari ve ark. ⁹	2013	12 hafta	İtalya	1. grup MI (1,1 g) ve DCI (27,6 mg) 2. grup DCI (500 mg)	100	IVF tedavisi alan PKOS'lu bireyler iki farklı gruba ayrılmıştır	MI ve DCI birlikte verilmesinin oosit kalitesi üzerine daha etkili olduğu bulunmuştur
Raffone ve ark. ¹⁹	2010	6 ay	İtalya	1. grupta metformin (1500 mg/gün) 2. grup MI (4 g) + FA (400 µg)	72	Bireyler iki gruba ayrılmıştır	2. grupta gebelik oranı %48,4 iken 1. grupta %36,6 olarak bulunmuştur
Artini ve ark. ¹⁴	2013	12 hafta	İtalya	1. grup MI (2 g) + FA (4 g 200 µg) 2. grup FA (200 µg)	20	Obez ve PKOS'lu birey iki gruba ayrılmıştır	1. grupta menstrüel sıklıkta iyileşme görülmüştür ve plazma insülin ve LH/FSH seviyesi daha düşük bulunmuştur
Isabella ve Raffone ²⁰	2012	8 hafta	İtalya	1. grup plasebo 2. grup 300 mg/gün DCI 3. grup 600 mg/gün DCI 4. grup 1.200 mg/gün DCI 5. grup 2.400 mg/gün DCI	54	Bireylere ilk önce sekiz hafta boyunca FSH tedavisi ardından plasebo kontrollü DCI verilmiştir	3., 4. ve 5. gruptaki bireylerde embriyo kalitesi daha düşük bulunmuştur

MI: Miyo-inositol; FA: Folik asit; HDL: "High density lipoprotein"; DCI: D-chiro-inositol; IVF: İn vitro fertilizasyon; PKOS: Polikistik over sendromu; LH: Luteinleştirici hormon; FSH: Folikül stimüle edici hormon.

sadece 200 µg FA almıştır. Araştırma sonunda MI ve FA alan gruptaki bireylerin oosit kalitesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.¹⁷ Yapılan benzer bir çalışmada; 92 PKOSlu hastanın 47'sine sadece FA (400 µg/gün), 45'ine MI ve FA (4 mg/gün MI+400 µg/gün FA) tedavisi 16 hafta süreyle uygulanmıştır. On altı hafta sonunda MI tedavisi alan hastaların %70'inde normal ovülasyon ritmine ulaşılırken, sadece FA tedavisi alan hastalarda bu oran %13 olarak bulunmuştur. MI alan grupta luteal fazda normal progesteron düzeyine ulaşılmıştır. FA alan grupta ağırlık artışı gözlenirken, MI alan grupta ağırlık kaybı saptanmıştır. Ağırlık kaybına bağlı olarak MI alan grupta leptin düzeyinde de anlamlı azalma saptanmıştır. MI alan grupta "high density lipoprotein" (HDL) kolesterol düzeyinde anlamlı artış gözlenmiştir; bu durum PKOS kaynaklı kardiyovasküler risk semptomlarını iyileştirdiğini göstermektedir.¹⁸ Yapılan diğer bir çalışmada, in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi alan PKOS'lu kadınlar iki farklı gruba ayrılmıştır. İlk grupta bulunan kadınlara MI (1,1 g) ve DCI (27,6 mg); ikinci gruptaki hastalara ise yalnızca DCI (500 mg) verilmiştir. Araştırma sonunda MI ve DCI'nin birlikte verilmesinin oosit kalitesi üzerine daha etkili olduğu bulunmuştur.⁹

TABLO 3: Polikistik over sendromlu hastalarda inositolün etkileri.

- İnsülin hassasiyetinin iyileştirilmesi
- Spontan ovülasyonun artması
- Spontan gebeliklerin artması
- Âdet döngüsünün düzenlenmesi
- Fertilite tedavileri için gerekli FSH dozunun azaltılması
- Olgun oositlerin artması
- Embriyo kalitesinin iyileştirilmesi
- Lipit profilinde iyileşme

FSH: Folikül stimüle edici hormon.

PKOS'lu hastalarda metformin (insülin direncinin tedavisinde kullanılmaktadır) ve MI'nın etkinliğini araştıran çalışmada; 12 hasta 1.500 mg/gün oral metformin tedavisi alırken 60 hasta 4 g inositol + 400 µg FA (n= 60) ile tedavi edilmiştir. Araştırma sonunda metformin kullanan grupta gebelik oranı %36,6 iken, MI ve FA alan grupta bu oran %48,4 olarak bulunmuştur (p=0,09).¹⁹

PKOS hastalarında MI uygulamasının hormonal parametreler üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada 50 obez birey iki gruba ayrılmış; ilk gruba 12 hafta boyunca MI (2 g/gün inositol) ve FA (200 mg/gün) verilirken, ikinci gruba yalnızca FA (200 mg/gün) verilmiştir. Araş-

tırma sonunda inositol tedavisi alan grupta diğer gruba göre plazma insülin ve LH/FSH seviyesi daha düşük bulunmuştur. Ayrıca inositol alan grupta menstrüel siklusa da iyileşme görülmüştür.¹⁴

DCI'nın ovülasyon üzerine etkisini doza bağlı değerlendiren tek çalışmada, bireylere önce sekiz hafta boyunca FSH tedavisi uygulanmış; daha sonra plasebo veya dört farklı miktarda (300-600-1.200-2.400 mg/gün) DCI verilerek dozun embriyo kalitesi üzerine etkisi incelenmiştir. Araştırma sonucunda 600, 1.200 ve 2.400 mg DCI ile tedavi edilen kadınlarda embriyo kalitesi diğer gruplardan önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Bu durum, yüksek doz DCI tedavisinin yararlı etkileri olmadığını göstermektedir.²⁰

GEBELİK

Preeklampsi, gebeliğe bağlı hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize olan, anne ve fetüsün yaşamını tehdit eden önemli bir sağlık problemidir.²¹

Preeklampsi olan gebelere inositol tedavisinin biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada 48 gebe iki gruba ayrılmış ve ilk gruptaki gebelere plasebo verilirken, ikinci gruptaki gebelere ikinci trimester boyunca MI, DCI, FA ve mangan (MDFM) (2.000 mg MI, 400 mg DCI, 400 µg FA ve 10 mg mangan) verilmiştir. Gebelerin kan örnekleri 0, 30 ve 60. günlerde alınmıştır. Araştırma sonunda MDFM alan grupta 30 ve 60. günlerin sonunda total kolesterol, "low density lipoprotein" (LDL), trigliserid ve glukoz düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. MDFM alan grupta 60. günün sonunda sistolik kan basıncında azalma görülmüştür.⁴

NÖRAL TÜP DEFEKTİ

Gebelik sırasında ortaya çıkan doğumsal anomalilerden birisidir. Günümüzde nöral tüp defekti (NTD)'ni önlemek için FA tedavisi uygulanmaktadır. NTD'lerin yaklaşık %70'i folat ile tedavi edilebilirken %30'u folata direnç göstermektedir.¹ FA ve MI ile kombine bir tedavinin NTD vakalarının çoğunluğunu, hatta folata direnç olanları bile önlediği gösterilmiştir.²²

Inositol, *Grlh3*e (grainyhead 3 benzeri transkripsiyon faktörü) bağlı hücre çoğalması defektini

önleyerek nöral tüpün kapanmasını sağlamakta, böylece NTD gelişimini engellemektedir.²³ Ayrıca yapılan bir çalışmada, inositol 1,3,4-trisphosphate 5/6-kinase (*ITPK1*) gen polimorfizmine sahip annelerde NTD bebek sahibi olma riskinin daha yüksek olabileceği ifade edilmiştir.²⁴

Yapılan araştırmaya yaşları 18-40 yıl olan, daha önceden NTD'li çocuk dünyaya getirmiş gebeler alınmıştır. Randomize olarak çalışmaya katılmayı kabul eden 50 kadından 25'ine FA ve inositol verilirken, 25 kadına da plasebo ve FA verilmiştir. Ayrıca randomize çalışmayı kabul etmeyen (non-randomize) 25 kadından 23'üne FA ve inositol verilirken ikisine yalnızca FA tedavisi uygulanmıştır. Araştırma sonunda inositol alan gruplarda NTD görülmez iken, yalnızca FA alan randomize grupta bir, nonrandomize grupta ise iki bireyde NTD'li bebek dünyaya gelmiştir.²³

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Gebelik sırasında ortaya çıkan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır.²⁵ Bu durum fetüs ve anne için bir risk oluşturmaktadır.²⁶ Özellikleri nedeni ile, inositol tedavisinin gestasyonel diabetes mellitus (GDM) için etkili bir tedavi olduğu düşünülmektedir.²⁷

MI tedavisinin ailede Tip 2 diyabet öyküsü olan gebelerde GDM başlangıcını azaltıp azaltmadığını değerlendiren çalışmada, gebeliğinin 1. trimesterinde olan bireyler iki farklı gruba ayrılmıştır. Birinci gruba (n=110) 2 g MI ve 200 µg FA verilirken ikinci gruba (n=110) plasebo ve yalnızca FA günde iki kez verilmiştir. Araştırma sonunda MI alan grupta gestasyonel diyabet insidansı (%6) diğer gruptan (%15,3) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p<0,05).²⁴ Yapılan başka bir çalışmada MI alan grupta gestasyonel diyabet insidansının plasebo alan gruba göre daha düşük olduğu bulunmuştur (p=0,001).²⁷

MI'nın GDM'de insülin direnci ve duyarlılığı üzerinde etkisini araştıran çalışmada araştırma grubuna (n=24) günde 4 g MI ve 400 µg FA verilirken kontrol grubuna (n=45) yalnızca 400 µg FA verilmiştir. Araştırma sonunda MI+FA alan grupta açlık kan glukozu, insülin düzeyi ve insülin direncinin diğer gruba göre daha düşük olduğu bulunmuştur.²⁸

SONUÇ

Sonuç olarak, henüz kanıta dayalı bir tedavi protokolü olmamasına rağmen, yapılan araştırmalar sonucunda inositolün; ovülasyon kalitesi, PKOS ve gebelik üzerinde pozitif etkili bir B grubu vitamini olduğu görülmektedir. “Food and Drug Administration” (FDA)’a göre inositolün toksik bir dozunun olmadığı, hatta bebek formüllerine eklenmesi konusunda araştırmalar yapıldığı bilinmektedir. Bu çalışma kapsamında incelenen araştırmalarda tedavi dozunu belirlemeye yönelik yetersiz ve çelişkili verilerin bulunması bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir. İncelenen çalışmaların tamamında inositolün supleman düzeyinde etkileri gözlenmiştir. Bu konuda

çalışma yapacak bilim insanlarına, günlük diyetle inositol alımını belirleyebilecek bir veri tabanı oluşturmaları ve supleman yerine diyetle alınan inositol miktarının kadın üreme sağlığı üzerindeki etkilerini araştırmaları önerilebilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Yasemin Akdevelioğlu, Emine Elibol; **Tasarım:** Yasemin Akdevelioğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Yasemin Akdevelioğlu; **Analiz ve/veya Yorum:** Yasemin Akdevelioğlu, Emine Elibol; **Kaynak Taraması:** Emine Elibol; **Makalenin Yazımı:** Emine Elibol; **Eleştirel İnceleme:** Yasemin Akdevelioğlu.

KAYNAKLAR

1. Carlomagno G, Nordio M, Chiu T, Unfer V. Contribution of myo-inositol and melatonin to human reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;159(2):267-72.
2. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in diseases. *Biochimie* 2013;95(10):1811-27.
3. Dessi A, Fanos V. Myoinositol: a new marker of intrauterine growth restriction? *J Obstet Gynaecol* 2013;33(8):776-80.
4. Malvasi A, Casciaro F, Minervini M, Kosmas I, Mynbaev O, Pacella E, et al. Myo-inositol, D-chiro-inositol, folic acid and manganese in second trimester of pregnancy: a preliminary investigation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(2):270-4.
5. Brusco G, Mariani M. Inositol: effects on oocyte quality in patients undergoing ICSI. An open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(22):3095-102.
6. Heimark D, McAllister J, Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocr J* 2014;61(2):111-7.
7. Noventa M, Vitagliano A, Quaranta M, Borgato S, Abdulrahim B, Gizzo S. Preventive and therapeutic role of dietary inositol supplementation in periconceptional period and during pregnancy a summary of evidences and future applications. *Reprod Sci* 2015;23(3):278-88.
8. Mendoza N, Cancelo MJ. Diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome: implications for diet and nutrition. In: Hollins-Martin CJ, Van der Aker O, Martin C, Preedy VR, eds. *Handbook of Diet and Nutrition in the Menstrual Cycle, Periconception and Fertility*. 1st ed. The Netherlands: Wageningen Academic Publishers; 2014. p.521-33.
9. Colazingari S, Treglia M, Najjar R, Bevilacqua A. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(6):1405-11.
10. Caprio F, D'Eufemia MD, Trotta C, Campitiello MR, Lanniello R, Mele D, et al. Myo-inositol therapy for poor-responders during IVF: a prospective controlled observational trial. *J Ovarian Res* 2015;8:37.
11. Bora Başara B, Güler, Yentür GK. General Directorate of Health Research. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2014. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1010. Ankara: Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık; 2015. p.167.
12. Chiu TT, Rogers MS, Law EL, Briton-Jones CM, Cheung L, Haines CJ. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod* 2002;17(6):1591-6.
13. Lisi F, Carfagna P, Oliva MM, Rago R, Lisi R, Poverini R, et al. Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10(1):1-5.
14. Artini P, Di Berardino O, Papini F, Genazzani A, Simi G, Ruggiero M, et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(4):375-9.
15. Unfer V, Porcaro G. Updates on the myo-inositol plus D-chiro-inositol combined therapy in polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7(5):623-31.
16. Baysal B. [Polycystic over syndrome and hirsutism.] *Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi* 2008;63:99-107.
17. Ciotta L, Stracquadanio M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15(5):509-14.
18. Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11(5):347-54.
19. Raffone E, Rizzo P, Benedetto V. Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol Endocrinol* 2010;26(4):275-80.
20. Isabella R, Raffone E. Does ovary need D-chiro-inositol? *J Ovarian Res* 2012;5(1):14.
21. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376(9741):631-44.
22. Cavalli P, Tedoldi S, Riboli B. Inositol supplementation in pregnancies at risk of apparently folate-resistant NTDs. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82(7):540-2.
23. Greene ND, Leung KY, Gay V, Burren K, Mills K, Chitty LS, et al. Inositol for the prevention of neural tube defects: a pilot randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2016;115(6):974-83.
24. Guan Z, Wang J, Guo J, Wang F, Wang X, Li G, et al. The maternal ITPK1 gene polymorphism is associated with neural tube defects in a high-risk Chinese population. *PLoS One* 2014;9(1):e86145.
25. D'Anna R, Scillipoti A, Giordano D, Caruso C, Cannata ML, Interdonato ML, et al. Myo-inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013;36(4):854-7.
26. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012;35(4):780-6.
27. Matarrelli B, Vitacolonna E, D'Angelo M, Pavone G, Mattei PA, Liberati M, et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(10):967-72.
28. Corrado F, D'Anna R, Di Vieste G, Giordano D, Pintaudi B, Santamaria A, et al. The effect of myoinositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes. *Diabet Med* 2011;28(8):972-5.