T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDA İNSÜLİN DİRENCİNDE İRİSİN, BAKIR VE ÇİNKONUN ROLÜ

Mustafa BAYRAKTAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Bahadır ÖZTÜRK

KONYA- 2020

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDA İNSÜLİN DİRENCİNDE İRİSİN, BAKIR VE ÇİNKONUN ROLÜ

Mustafa BAYRAKTAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Bahadır ÖZTÜRK

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19202059 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2020

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca deneyimlerini ve bilgi birikimlerini paylaşarak, beni pek çok konuda aydınlatan, hem eğitim sürecimde hem de tez çalışmam sırasında bilgi ve görüşleriyle beni yönlendiren ve her daim bana sabır gösterip yardımcı olan değerli danışmanım Doç. Dr. Bahadır ÖZTÜRK'e çok teşekkür ederim.

Eğitimim sürecinde her daim bana destek veren Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali ÜNLÜ'ye ve değerli hocalarımız Doç. Dr. Hüsamettin VATANSEV, Doç. Dr. Abdullah SİVRİKAYA, Doç. Dr. Sedat ABUŞOĞLU ve Doç. Dr. Esma MENEVŞE'ye çok teşekkür ederim.

Çalışma sürecimde benden yardımını esirgemeyen çok değerli Op. Dr. Ali Sami GÜRBÜZ'e çok teşekkür ederim. Birlikte çalıştığım arkadaşlarım İlkay SAK ve Hilal TESTİCİ'ye analiz aşamasında bana yardımcı oldukları için çok teşekkür ederim.

Her zaman ve her durumda yanımda olup, destek veren canım aileme, ve nişanlım Ecem KARAKAYA ve arkadaşlarımdan Eıssa AHMED, Firdevs SAK, Fadime KARAMAN, Mohammad BİK, Karam GHARAB'a ve isimlerini burada sayamadığım arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **i**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **iv**
ÖZET ..... **viii**
SUMMARY ..... **x**
1. GİRİŞ **1**
1.1. Polikistik Over Sendromu Tanımı **4**
1.1.1. Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri **4**
1.1.2. Prevalans **6**
1.1.3. Polikistik Over Sendromunda Klinik Bulgular ve Belirtiler **6**
1.1.4. Polikistik Over Morfoloji (PKO) **8**
1.1.5. Polikistik Over Sendromunun Etyopatogenezi **9**
1.1.6. Obezite **14**
1.1.7. Uzun Dönem Sağlık Riskleri **16**
1.1.8. Polikistik Over Sendromun Tedavisi **17**
1.2. İrisin ***17***
1.2.1. İrisin Tanımı Ve Yapısı **17**
1.2.2. İrisinin Etki Mekanizması **18**
1.2.3. İrisinin Sentezi ve Atılımı **19**
1.2.4. İrisin Ve Obezite **20**
1.2.5. İrisin İle PKOS Ve İnsülin Direnci İlişkisi **20**
1.3. ÇİNKO ***21***
1.3.1. Tarihçe ve Yapı **21**
1.3.2. Çinko ve PKOS İlişkisi **22**
1.4. Bakır ***23***
1.4.1. Bakırın Tanımı, Tarihçesi Ve Yapısı **23**
1.4.2. Bakır, İnsülin Direnci ve PKOS ile İlişkisi **23**
2. GEREÇ VE YÖNTEM **26**
2.1. Olgu yeri, Olgu Seçimi ***26***
2.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışmadan Dışlanma Kriterleri ***26***
2.2.1. Bireylerin Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri **26**
2.2.2. Bireylerin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri **27**
2.3. Gereçler ***27***
2.3.1. Kullanılan Kimyasallar, Cihazlar ve Laboratuvar Araçları **27**

2.4. Yöntem *27*
2.4.1. ELISA Yöntemi **27**
2.4.2. Bakır ve Çinko Yöntemi **28**
2.4.3. Eser Element Örneklerin Analiz Periyodu **28**
2.5. İstatistiksel Analiz *29*
3. BULGULAR **30**
4. TARTIŞMA **36**
5. SONUÇ VE ÖNERİLER **44**
6. KAYNAKLAR **45**
7. EKLER **51**
EK-A *52*
EK-B *56*
8. ÖZGEÇMİŞ **57**

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
%	Yüzde
X	Ortalama
cm	Santimetre
dL	Desilitre
m^2	Metrekare
mg	Miligram
mL	Mililitre
ng	Nanogram
SS	Standart sapma
pg	Pikogram
Kg	Kilogram
µg	Mikrogram

AE	Androjen Fazlalığı Topluluğu
ASRM	Avrupa Üreme Sağlığı Topluluğu
BKİ	Beden Kütle İndeksi
DM	Diabetes Mellitus
ELISA	Enzim bağlantılı immünosorbent analiz
ESHRE	Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Topluluğu
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GnRH	Gonadotropin Hormon
LH	Lütehinize Edici Hormon
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PKO	Polikistik Over
SHBG	Cinsiyet Hormonu Bağlayıcı Globülin
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
USG	Ultrasonografi
Cu	Bakır
Zn	Çinko
IR	İnsülin Direnci
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TC	Total kolesterol

TG	Trigliserit
ADA	Amerikan Diyetisyenler Derneği
AE-PCOS	Androgen Excess and PCOS Society
ASRM	American Society of Reproductive Medicine
HECT	Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi
QUICKI	Quantitative İnsülin Sensitivity Check Index
IGF-1	İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGFBP-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1
CAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
HSL	Hormon Sensitiv Lipazı
SOD	Süperoksit Dismutaz
UCP1	Ayırıcı protein 1
MetS	Metabolik Sendrom

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Polikistik over sendromunun tanı kriterleri.

Tablo 3.1. PKOS ve Kontrol Grubunun VKİ Göre Kategorilerin Karşılaştırılması.

Tablo 3.2. PKOS ve Kontrol grubunda parametrelerin karşılaştırılması.

Tablo 3.3. Hastalık durumu değişkenine göre incelenen değişkenler ile arasındaki ilişkiler

Tablo 3.4. Obez grubunun hastalık durumu değişkenine göre incelenen değişkenler ile karşılaştırılması

Tablo 3.5. Obez grubun hastalık durumu değişkenleri için incelenen değişkenler ile arasındaki ilişkiler

Tablo 3.6. Fazla kilolu grubunun hastalık durumu değişkenine göre incelenen değişkenler ile karşılaştırılması

Tablo 3.7. Fazla kilolu grubun hastalık durumu değişkenleri için incelenen değişkenler ile arasındaki ilişkiler

Tablo 3.8. Normal kilolu bireylerde PKOS ve Kontorl grubunun karşılaştırılması

Tablo 3.9. Normal kilolu grubun hastalık durumu değişkenleri için incelenen değişkenler ile arasındaki ilişkiler

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1.1. Polikistik over görüntüsü (Norman ve ark 2007)

Şekil 1.2. PKOS patofizyolojisinde yer alan önemli biyokimyasal yollar

Şekil 1. 3. PKOS'da İnsülin direnci ve Hiperinsülinnemi

Şekil 1.4. İnsülin Direnci ve Hiperinsülineminin PKOS'taki rolü

Şekil 1.5. Beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokusuna dönüşmesi (Castillo-Quan ve mechanisms 2012)

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDA İNSÜLİN DİRENCİNDE İRİSİN, BAKIR VE ÇİNKONUN ROLÜ

Mustafa BAYRAKTAR

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA 2020

ÖZET

Polikistik Over Sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. PKOS'un başlıca semptomları amenore, hiperandrogenizm ve ultrasonda overlerde kistlerin görülmesidir. PKOS hastası kadınlarda insülin direncine sık rastlanmaktadır. PKOS'lu kadınlarda İnsülin direnci overlerin testosteron gibi androjen hormonları üretmesine neden olabilir. Bunun sonucunda da hirsutizm, akne, menstrual döngüde düzensizlik ve kilo alımı görülebilir.

İrisin beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya çevirerek enerji harcanmasına neden olan termojenik bir proteindir. İrisin, düzenli egzersiz yapıldığında bireyleri metabolik hastalıklardan koruyan ve iskelet kasından salınan bir miyokin olarak tanımlanmaktadır. *İn vivo* çalışmalar irisinin vücut ağırlığını ve insülin direncini azaltığını göstermiştir. PKOS gelişiminde irisinin rolü hala belirsizdir PKOS'lu hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda serum İrisin seviyeleri araştırılmıştır, ancak sonuçlar yetersiz kalmıştır.

Çinko bütün organizmalar için esansiyel olan bir eser elementtir. Çinko metabolizmada yer alan birçok enzim için gerekli olması sebebiyle çinko eksikliği kas fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler. Çinko eksikliği, glukoz intoleransına ve insülin direncine neden olabilir. Çinko; insülinin sentezlenmesi, depolanması ve salınmasında rol oynamaktadır ve insülin direnciyle ilişkili olarak PKOS'un patofizyolojisinde de etkin rol oynadığı düşünülmektedir. PKOS'lu hastalarda yapılan birkaç çalışmada serum çinko seviyeleri araştırılmıştır ancak çalışma sonuçları yetersiz kalmıştır. Bazı çalışmalar PKOS'lu kadınlarda serum çinko düzeylerinin sağlıklı kadınlara göre daha yüksek olduğunu, diğer çalışmalarda dolaşımdaki çinko düzeylerinin PKOS'lu kadınlarda daha düşük olduğunu bildirmiştir.

İnsan sağlığı için temel olan elementlerden biri de bakırdır. Elde edilen sonuçlara göre

bakırın PKOS hastalarında oksidatif strese ve insülin direncine katkıda bulunduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle PKOS'lu kadınlarda uzun süreli metabolik komplikasyonları önlemek için çinko ve bakırın rutin olarak izlenmesi önerilmektedir.

Bu çalışmanın amacı obez ve obez olmayan PKOS hastalarında ve kontrol olgularında serum irisin, bakır ve çinko düzeyleri ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Çalışmamıza PKOS tanısı konulan 45 bireyden oluşan hasta grubu ve 45 bireyden oluşan sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 90 kişi dahil edildi. PKOS tanısı için 2003 Rotterdam tanı kriterleri kullanıldı, serum bakır ve çinko düzeyleri Atomik Absorbsiyon Spektrometre cihazında ölçüldü, serum İrisin düzeyleri ELİSA yöntemiyle ölçüldü. HOMA-IR= Açlık insülin (µU/ml) X Açlık glikozu (mg/dl) /405 formülünden HOMA-IR ≥ 2.1 olan hastalar insülin rezistansı pozitif olarak değerlendirildi, Vücut Kitle İndeksleri (VKİ) hesaplamasında, bireylerin boy ve kiloları ölçülerek kg/m^2 formülü kullanıldı.

Çalışmamızın sonucunda hem PKOS'lularda hem de obez PKOS'lularda serum bakır ve serum çinko düzeyleri; kontrol grubundaki bireylere göre ve kontrol grubundaki obez bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı ve farklı saptandı ($p<0,05$). Ancak irisin düzeylerinde istatiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p<0,05$). Obezlerde insülin direnci ile serum bakır arasında pozitif ilişki görülürken, insülin direnci ile çinko ve irisin arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p<0,05$). PKOS'lu fazla kilolu bireyler ile kontrol grubundaki fazla kilolu bireyler kıyaslandığında değişkenler arasında anlamlı bir fark ve herhangi bir ilişki gözlemlenmemişken ($p<0,05$); normal kilolu PKOS'lular ile kontrol grubu normal kilolu bireyler kıyaslandığında; PKOS'lularda serum bakır düzeyi kontrol grubundakilere göre yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0,05$), İnsülin direnci ile serum irisin arasında negatif yönde serum bakır arasında ise pozitif yönde ilişki gözlemlenmişken serum çinko ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

PKOS'lu hastalarda serum çinko ve bakır düzeylerinin yüksek olmasının sebebi insülin direncinin ve serum irisin düzeylerinin arasında fark olmamasının nedeni bu hastaların geçmişte kullandıkları metformin, multivitamin takviyeleri ve oral kontraseptif gibi ilaç öykülerinin bulunması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: **Bakır, Çinko, İrisin, İnsülin Direnci, PKOS**

SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY SELCUK UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

THE ROLE OF IRISIN, COPPER AND ZINC LEVELS ON INSULIN RESISTANCE IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Mustafa BAYRAKTAR

DEPARTMENT OF MEDICAL BIOCHEMISTRY MASTER'S THESIS / KONYA 2020

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most prevalent endocrine pathology among women in reproductive age. Its main symptoms are oligo or amenorrhea, hyperandrogenism and the presence of ovarian cysts. Insulin resistance is thought to play an important role in the pathophysiology of PCOS. Insulin resistance may cause to produce androgen hormones such as testosterone in women with PCOS. As a result, hirsutism, acne, irregularity in the menstrual cycle and weight gain can be seen.

Irisin is a thermogenic protein that causes white adipose tissue to be converted into brown adipose tissue. Irisin is defined as a myokine and is released from skeletal muscle when regular exercise is performed. since in vivo studies have demonstrated that irisin reduces body weight and ameliorates insulin resistance in genetic mice models. The role of irisin in PCOS development is still uncertain. In several studies in patients with PCOS, serum Iris levels have been investigated, but the results have been insufficient.

Zinc is a trace element essential for all organisms. Since zinc is necessary for many enzymes involved in metabolism, zinc deficiency will adversely affect muscle function. Zinc deficiency negatively affects muscle function, as it is necessary for many enzymes involved in zinc metabolism. Zinc: It plays a role in the synthesis, storage, and release of insulin and is thought to play an active role in the pathophysiology of PCOS in relation to insulin resistance. Several studies have investigated serum zinc levels in patients with PCOS, but the results of these studies remain inconclusive. Some studies have reported that serum zinc levels are higher in women with PCOS compared with healthy women. Other studies reported that circulating zinc levels are lower in women with PCOS.

One of the essential elements for human health is copper. According to the results obtained, copper is thought to contribute to oxidative stress and insulin resistance in PCOS patients. Therefore, routine monitoring of zinc and copper is recommended to prevent long-term metabolic complications in women with PCOS.

The aim of this study was to evaluate the relationship between serum irisin, copper and zinc levels and insulin resistance in PCOS patients and control cases.

In our study, a total of 90 people, including a patient group of 45 individuals diagnosed with PCOS and a healthy control group of 45 individuals, were included. For the diagnosis of PCOS, 2003 Rotterdam diagnostic criteria were used, serum copper and serum zinc were measured on Atomic Absorption Spectrometer device, Serum irisin levels were measured by ELISA method, HOMA-IR = Fasting insulin (μU / ml) X Patients with HOMA-IR ≥ 2.1 from the formula of fasting glucose (mg / dl) / 405 were evaluated as positive insulin resistance, In the calculation of Body Mass Index (BMI), the height and weight of individuals were measured and the kg / m2 formula was used.

As a result of the study, serum Cu and serum Zn in obese patients with PCOS; There was a statistically significant difference compared to obese individuals in the control group ($p < 0.05$). Serum (Zn) and serum (Cu) were higher in PCOS patients than in the control group. However, there was no statistically significant difference between irisin ($p < 0.05$). While there was a positive relationship between insulin resistance and copper in obese patients, no statistically significant relationship was found between insulin resistance and zinc and irisin. When the overweight individuals in PCOS and control overweight patients were compared, no significant difference and any relation was found between the variables ($p < 0.05$). In normal-weight PCOS, when compared with control group normal-weight individuals, in PCOS, serum Cu was higher than in the control group and a statistically significant difference was found ($p < 0.05$). negatively between insulin resistance and serum irisin, a positive relationship was observed between insulin resistance and serum Cu, while no significant relationship was found with serum Zn.

Serum zinc and copper levels were high and there was no statistically significant difference between insulin resistance and serum irisin levels in PCOS patients. This is believed to be associated with the patients' history of drug use such as metformin, multivitamin supplements and oral contraceptives.

Keywords: **Copper, Irisin, Insulin Resistance PCOS, Zinc**

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda en çok görülen ve prevalansı yaklaşık olarak %5-10 olan kompleks bir endokrinopatidir. PKOS hiperandrojenizm, oligomenore, amenore ve polikistik overler ile karakterize edilen bir durumdur. Klinik yansıması çoğu zaman, menstrüel disfonksiyon, kozmetik problemler ya da kısırlık şeklinde olmakla birlikte PKOS görülme sıklığı ve uzun dönem riskleri nedeni ile önemli bir halk sağlığı problemi olarak görülmektedir (Speroff ve Fritz 2005, Shannon ve ark 2012, Di Pietro ve ark 2018). PKOS, etyolojisi tam olarak bilinmese de kompleks, çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucunda açığa çıkan, sık görülebilen bir sendrom olarak tanımlanabilir. PKOS'un patofizyolojisinde insülinin etki ve sekresyon bozuklukları, gonadotropin değişiklikleri, bunların yanında genetik etkenler ön plandadır (2008, Evliyaoğlu 2011, Rosenfield ve Ehrmann 2016). PKOS'un patofizyolojisinde insülin direncinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan sayısız klinik ve deneysel çalışmalara rağmen etyolojisi hala net değildir (Vrbíková ve ark 2002, Kucur ve ark 2016). İnsülin direnci (IR) ve hiperinsülinemi, overde bulunan teka hücrelerini androjen salgılamak için uyarır. Hem insülin direnci hem de hiperinsülinemi serbest ve biyoaktif androjen seviyelerini artırarak cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) sekresyonunu inhibe eder. Dahası IR, PKOS hastası kadınlarda metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde kritik rol oynamaktadır. İnsülin direnci uzun dönemde dislipidemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler kalp hastalıkları gibi rahatsızlıklara yatkınlığı arttırır (Kucur ve ark 2016).

Obezite, küresel bir halk sağlığı sorunu olarak son yıllarda dikkat çekmektedir (Diamanti-Kandarakis 2007, Şahin ve ark 2014). Fazla kilo ve obezite dünya nüfusunun yaklaşık %65'inde bulunmaktadır. Enerji homeostazının yetersizliği, obezitenin ana nedenidir. Yüksek enerji alımı ve / veya düşük enerji tüketimi ise enerji homeostazının yetersizliğine neden olmaktadır (Aslan ve Yardımcı 2017). Obezite, insülin direncini negatif etkilemekte olup, diabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalık riskini tetiklemektedir. Bunun neticesinde obezitenin tedavi edilmesi, PKOS'lu kadınlarda birincil hedef olmalıdır. Bu sayede uzun dönem sağlık sorunlarının önüne geçilebilir (Salley ve ark 2007).

İrisin 2012 yılında keşfedilmiştir. İsmi, Yunan mitolojisinde tanrılar arası mesaj taşımakla görevli olan tanrıça İris'ten gelmektedir. İrisin yine Yunan mitolojisinde Tahmus ve Electra'nın kızı ve Tanrı'dan insanlara güzel haberler veren gökkuşağı ile sembolizedir. Glikoprotein yapısında 12kDa ağırlığında olan irisin 112 aminoasitten oluşan protein yapıda bir hormondur ve adipoz dokudan salgılanır (Boström ve ark 2012, Aslan ve Yardımcı 2017). Termojenik bir protein olan irisin beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya çevirir, bu sayede enerji harcanmasına neden olur (Boström ve ark 2012, Aydin 2014). İrisin sentezi çoğunlukla iskelet kas dokusunda olurken, kalp kasında da olmaktadır (Boström ve ark 2012). Termojenik bir ajan olan irisinin, yağ kütlesinin azaltılmasında önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (Boström ve ark 2012). Yapılan çalışmalarda serum irisin seviyesinin tip 2 diabetes mellitus (T2DM), obezite ve metabolik sendrom (MetS) dahil metabolik hastalıklarla ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Masaeli ve ark 2019). PKOS'ta bazı sitokin sekresyonları düzensizdir ve IR patofizyolojisinde rol oynayabilir. İrisinin PKOS gelişimindeki rolü hala belirsizdir. İnsan ve hayvan çalışmaları irisin ile obezite ve IR ile ilişkili metabolik parametreler arasında bir korelasyon önermesine rağmen, sonuçlar tutarsızdır. Özellikle, dolaşımdaki irisin ve PKOS tanısı için kullanılan farklı özellikler veya fenotipler arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. PKOS'lu kadınlarında irisin ve IR arasındaki doğrudan ilişkiyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu ifade edilmektedir (Abali ve ark 2016, Wang ve ark 2018, Zhang ve ark 2018).

Çinko (Zn) esansiyel bir eser elementtir ve birçok hücresel fonksiyon için önemli ve gereklidir. Çoğu enzimin yapısı için çinko gereklidir. Metaloproteinlerin, hidrolaz, ligaz, oksidoredüktaz ve liyaz ailesinin üyelerini indükleme işlevinde rolü önemlidir. Birçok enzimin (300'den fazla) ve de transkripsiyon faktörünün kofaktörü olarak vücutta işlev görmektedir. Çinko; karbonhidrat, lipid, protein ve nükleik asit sentezi ve yıkımı olmak üzere birçok metabolik süreçte görevlidir. Çinko eksikliği birçok kronik hastalığa neden olmaktadır (Coleman 1992, Vallee ve Falchuk 1993, Cai ve ark 2005, Song ve ark 2005, Kim ve ark 2012, Kurdoglu ve ark 2012). Çinko eksikliği dünya genelinde görülen önemli bir problemdir. Dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'ünde çinko eksikliği görülmektedir. Antioksidan olan çinko serbest radikal oluşumunu engeller ve oksidatif stresten koruyucu rolü vardır. Bunun yanında çinko; oksidatif hasarın neden olduğu romatolojik inflamatuar hastalıklar, alkolizm,

karaciğer sirozu ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynar (Hess ve ark 2009, Belviranli ve ark 2018). Yapılan bilimsel araştırmalar, obez bireylerde plazma çinko seviyelerinin düşük olduğunu göstermektedir. Çinko eksikliği, glukoz intoleransına ve insülin direncine neden olabilmektedir (Kim ve ark 2012). Birçok çalışmada PKOS'lu hastalarda serum çinko düzeyleri araştırılmıştır, ancak bu çalışmaların sonuçları yetersiz kalmıştır (Abedini ve ark 2019). PKOS'lu kadınlarda serum çinko düzeylerinin sağlıklı kadınlara göre daha yüksek olduğu bazı çalışmalarda ortaya konmuştur (Kurdoglu ve ark 2012, Chakraborty ve ark 2013, Kulhan ve ark 2017). Başka çalışmalar PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki çinko düzeylerinin daha düşük olduğunu rapor etmiştir (Özer ve ark 2016, Mazloomi ve ark 2017, Kanafchian ve ark 2018).

Bakır (Cu) biyokatalizör olarak insan metabolizmasında görev yapar ve birçok metalloenziminin ve bazı doğal pigmentlerin yapısında bulunur. Seruloplazmin, ürikaz, sitokrom C oksidaz, süperoksit dismutaz, askorbat oksidaz, lizil oksidaz, tirozinaz, galaktoz, δ- aminolevulinat dehidrataz, dopamin beta hidroksilaz, oksidaz gibi birçok protein ve enzimin yapısında yer alır. Yetişkin bir insanda 100–120 mg bakır vardır ve %10'u en çok karaciğer olmak üzere kalp, beyin ve böbrekte, çok az miktarda da kemik endokrin salgı bezleri ve kaslarda bulunur. %90'lık diğer kısım da kanda eritrosit ve plazmaya dağılmış halde bulunur (Akarsu 2013, Chakraborty ve ark 2013) Çinkonun aşırı alınması da bakır eksikliğine neden olabilir. Bakırın eksikliği kendini vücutta bir takım belirtiler ile belli eder ve bunlar halsizlik, solukluk, ödem, büyümede yavaşlama, apne, skorbüt benzeri kanama, saç dökülmesi, kırıklar, damar rüptürü, ishal, glukoz tolerans değişikliği, iştahsızlık, cilt sorunları, enfeksiyona karşı direnç düşmesi ve enfeksiyonun uzun sürmesi ile belli olur (Akarsu 2013). Yapılmış bazı çalışmalardan oksidatif stres artışının PKOS patogenezinde etkili olabileceği ifade edilmiştir (Fenkci ve ark 2003, Kurdoglu ve ark 2012). Büyük olasılıkla bu artma serum bakır seviyelerindeki bir artışla birlikte daha da fazlalaşabilir. Bakırın, glutatyon düzeylerini azaltırken reaktif oksijen türlerinin oluşumunda katalizör olarak oksidatif stresi indüklediği tespit edilmiştir. Normal olarak proteinlere bağlanan Cu, hidroksil radikallerinin üretildiği Fenton tipi reaksiyonlarda bulunmak üzere serbest de kalabilir. Oksidatif stresi de hiperglisemi, insülin direnci ve daha yüksek serbest yağ asitleri sebebiyle yükseltebilir

(Gaetke ve Chow 2003, Uriu-Adams ve Keen 2005, Kurdoglu ve ark 2012). Bu yükselme reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminde bir artışa neden olur (Mahjoub ve Masrour-Roudsari 2012).

Bu çalışmanın amacı obez ve obez olmayan PKOS hastalarında ve kontrol olgularında serum irisin, bakır ve çinko düzeyleri ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

1.1. Polikistik Over Sendromu Tanımı

Polikistik over sendromu (PKOS) ilk kez 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventha tarafından obezite, amenore ve hirsutizm triadı olarak tanımlanmıştır. PKOS üreme çağındaki kadınlarda en çok görülen ve prevalansı yaklaşık %5-10 olan kompleks bir endokrinopatidir. PKOS; hiperandrojenizm, oligomenore, amenore ve polikistik overler ile karakterize edilen bir durumdur. Klinik yansıması çoğu zaman, menstrüel disfonksiyon, kozmetik problemler ya da kısırlık şeklinde olmakla birlikte; PKOS, görülme sıklığı ve uzun dönem sağlık riskleri nedeni ile önemli bir halk sağlığı problemi olarak görülmektedir (Speroff ve Fritz 2005, Shannon ve ark 2012, Di Pietro ve ark 2018).

1.1.1. Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri

PKOS tanı kriterleri hakkında tam olarak fikir birliği sağlanamamıştır. Tanı için bugüne kadar birçok farklı kriterler önerilmiştir (Bremer ve disorders 2010). Bunlardan ilki olan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 1990'a göre PKOS teşhisi için kriterler; klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve ovulasyon düzensizliğidir. Tanı için bu kriterlerin ikisi de bulunmalıdır (Huang ve ark 2010). İkinci olarak 2003 senesinde Rotterdam tanı kriteri önerilmiştir. Ultrasonografi ile gösterilmiş polikistik over kanıtı da dâhil edilerek National Institutes of Health (NIH) kriterleri genişletilmiştir. PKOS tanısı için Rotterdam tanı kriterleri; oligoanovülasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik overlerdir. Bu 3 kriterden ise en az 2'sinin yerine getirilmesi şartı öne sürülmüştür (ESHRE ve ark 2004, Azziz ve ark 2006, Bremer ve disorders 2010). Üçüncüsü ise The Androjen Excess Society (AES)'in 2006 senesinde mevcut tanı kriterleri üzerinde yaptıkları bir değerlendirmedir. Bu değerlendirmede PKOS teşhisi için, over disfonksiyonu ve/veya ultrasonografi (USG) ile saptanmış polikistik overlerin

hiperandrojenizm bulguları ile beraber bulunmasının gerekli olduğu düşünülmüştür. Ayrıca bireylerde androjen hormonunun fazla salgılanmasının başka bir etyolojik nedeni daha mevcutsa birey PKOS olarak tanımlanmamaktadır (Azziz ve ark 2006). Dördüncüsü olan AE-PKOS Topluluğuna göre ise klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, yumurtlama düzensizliği ve/veya polikistik over morfolojisi PKOS tanısı için yeterli parametreler olmaktadır (Azziz ve ark 2009, Bremer ve disorders 2010).

Tablo 1. Polikistik over sendromunun tanı kriterleri.

1990 NIH tanı kriterleri:
* Belirtilen kriterlerin aynı anda bulunması gerekmektedir 1.Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizme ait bulgular 2.Overlerin disfonksiyonu
2003 Roterdam (ESHRE/ASRM) tanı kriterleri:
* Belirtilen kriterlerden en az iki tanesinin sağlanması gerekmektedir 1.Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizme ait bulgular 2.Oligo-anovulasyon 3. Polikistik overler
2006 AES tanı kriterleri:
* Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ile birlikte en az birinin bulunması gerekmektedir. 1.Oligo-anovulasyon

2.Polikistik overler 3.Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizme ait bulgular
2009 Androgen Excess and PCOS Society tanı kriterleri:
* Tanı kriterlerinin aynı anda bulunması gerekmektedir 1.Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizme ait bulgular 2.Over disfonksiyonu (ovulasyonda bozukluk ve/veya polikistik overler)

1.1.2. Prevalans

PKOS'un görülme sıklığı genelde tanı kriterlerine, ülkelere ve etnik gruplara göre farklı göstermektedir (Broekmans ve ark 2006). PKOS prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı tanımlamalara bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmiştir. NIH kriterleri kullanıldığında PKOS prevalansı %4-8 arasında çıkarken, Rotterdam ve AE-PKOS Society kriterleri kullanıldığında sendrom sıklığı açısından daha yüksek oranlar elde edilmiştir. Tanısal kriterleri aynı olmasına rağmen farklı çalışmalarda ortaya çıkan prevalans değerlerinin farklı olmasının nedeni; fenotipik tanımlama zorlukları, çalışılan grupların farklılıkları ve çalışmalardaki örneklem azlığı olabilir. Türkiye'de yapılan kapsamlı bir çalışmada, PKOS sıklığının üç tanı kriter grubuna göre değişimi araştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda Rotterdam kriterlerine göre prevalans %19.9, NIH kriterlerine göre %6.1 ve AE-PKOS Society kriterlerine göre %15.3 olarak tespit edilmiştir (Yildiz ve ark 2012). Avrupa, Asya, Avustralya ve Amerika Birleşik Devletleri'ni de içeren 55 ülkede yapılan bu çalışmanın sonuçları NIH 1990- %6 (%5-8, n=18 çalışma), Rotterdam Kriterleri- %10 (%8-13, n=15 çalışma), AE-PKOS- %10 (%7-13, n=10 çalışma) şeklindedir (Bozdag ve ark 2016).

1.1.3. Polikistik Over Sendromunda Klinik Bulgular ve Belirtiler

PKOS'un klinik bulguları ilk olarak peripubertal dönemde görülen menstrüel düzensizlikler, polikistik over, infertilite, hiperandrojenizm ve buna bağlı

klinik olgulardır. Oligomenore, amenore, disfonksiyonel uterus kanamaları; menstrüel düzensizlik olarak karşımıza çıkabilmektedir. Hiperandrojenizmin klinik bulguları ise hirsütizm, ciltte yağlanma, androjenik alopesi, akne şeklinde olmaktadır (Baysal 2008, Najem ve ark 2008).

1.1.3.1. Menstrüel Düzensizlikler

Menstrüel düzensizlik PKOS'lu olguların reprodüktif dönemde en sık görülen semptomu olabilmektedir. Hastalarda menarş yaşı gecikmez ancak ilk gördükleri adetlerde genellikle düzensizlik karşımıza çıkmaktadır. PKOS'lu hastaların yaklaşık %50'sinde oligomenore %25'inde ise amenore saptanabilmektedir. Oligomenore yılda sekizden az adet görme olarak tanımlanabilir, amenore ise en az üç ay gebelik olmadığı halde mentruasyonun olmamasıdır (Balen ve ark 1995, Fraser ve ark 2004, Lujan ve ark 2008, Najem ve ark 2008, Smith ve Taylor 2011).

1.1.3.2. Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm polikistik over sendromunun tanı kriterleri arasında en dikkat çeken ve sabit olanıdır. Hirsutizm, akne ve androjenik allopesi, deri altında aşırı düzeyde salınan androjenlerin etkisi hiperandrojenizmin başlıca bulgularıdır (Evliyaoglu 2011). Hirsutizm ise bu bulgular arasında en sık görüleni olarak karşımıza çıkmaktadır ve PKOS'lu kadınların yaklaşık %60'ında rastlanmaktadır. Hirsutizmin tanımı kadınlarda androjenik bölgelerde terminal kıllanmanın olması şeklinde yapılmaktadır. Vücudun androjen bölgeleri dudak üstü, çene, yanaklar, kulaklar, karnın alt kısmı, sırt, göğüs ve ekstremitelerin üst kısımları, kalçanın alt kısımları ve intergluteal bölgedir. Ferriman Gallwey skorlama sistemi ile kıllanmadaki artış ve kıllanmanın farklı bölgelerdeki yoğunlukları ölçülmektedir, vücut dokuz bölge olarak ele alınmaktadır ve kıl yoğunluğuna göre 0-4 arası puanlandırılmaktadır. Hirsutizm olarak kabul edilmesi için skorun ≥8 olması gerekmektedir (Harwood ve ark 2007, Teede ve ark 2011, Barbosa ve ark 2016).

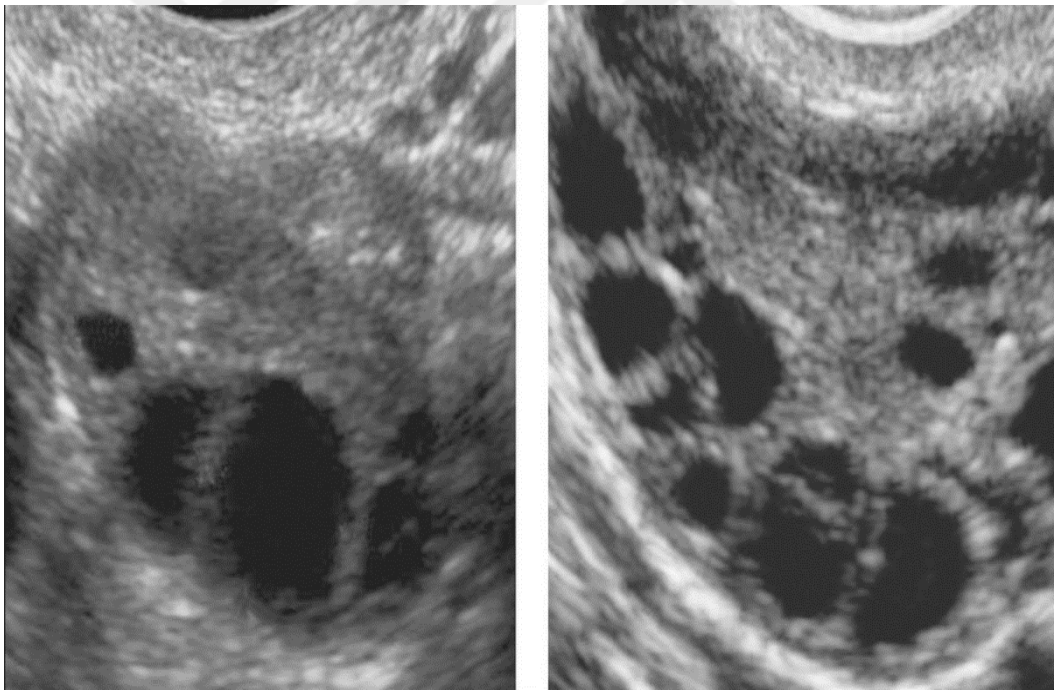
1.1.3.3. İnfertilite

İnfertil kadınların yaklaşık olarak %25'ine PKOS tanısı konulmuştur (Asunción ve ark 2000). PKOS'ta anovülasyon infertilitenin ana sebebidir (Boyar 2013). PKOS'lu kadınlardan androjen seviyesi yüksek olanlar gebe kalmakta güçlük yaşamaktadırlar. PKOS'un patogenezinin net olmaması sebebiyle infertil hastalarda

tedavi yaklaşımının ana hedefi; hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel problemlerin ve insülin direncinin iyileştirilmesi şeklinde olmaktadır. Obez olma durumu PKOS hastalarında infertiliteyi arttırmakta ve bu nedenle infertil obez hastalara mutlaka kilo vermeleri önerilmektedir (Kiddy ve ark 1990, Asunción ve ark 2000). Uzun dönem sağlık riskleri de göz önünde bulundurularak bu hastalarda yaşam tarzı değişikliğine gidilmesi tavsiye edilmektedir (ŞİŞMANOĞLU ve BAYSAL 2017).

1.1.4. Polikistik Over Morfoloji (PKO)

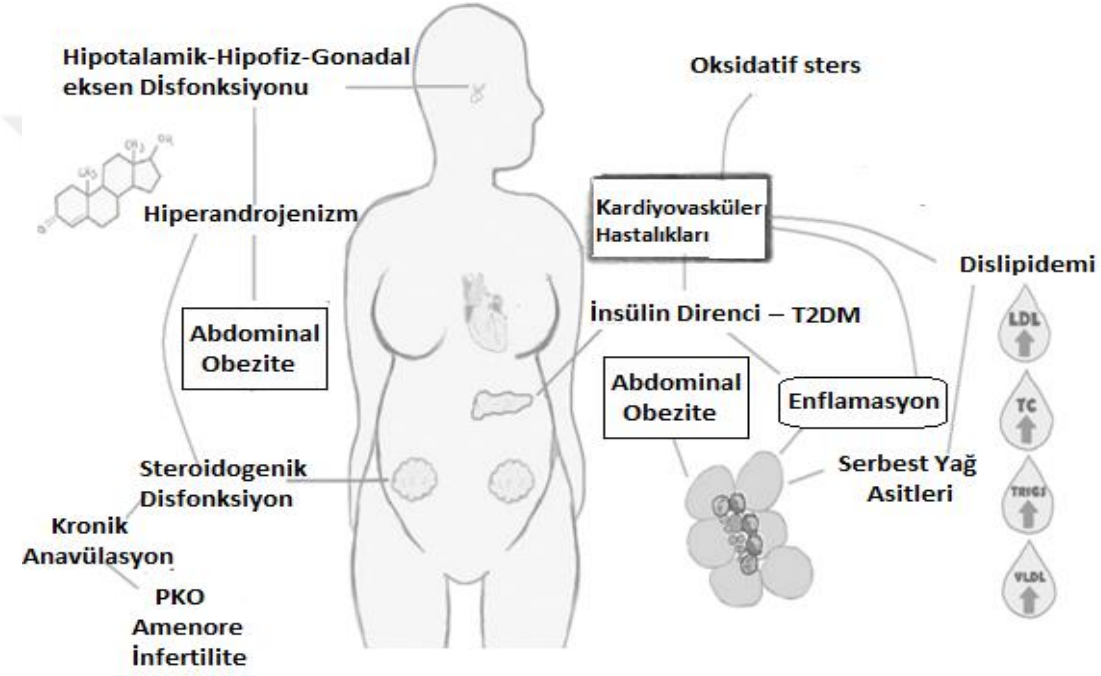
Polikistik Over tanımı, overde 2-9 mm çapında periferik dizilimli 12 veya daha fazla follikülün ultrasonografide görülmesi ve/veya over hacminin büyümesi (>10 ml) şeklinde yapılmaktadır. PKOS'da, polikistik over yaklaşık olarak %50-75 oranında karşımıza çıkmaktadır (Norman ve ark 2007, Baysal 2008, Evliyaoglu 2011).



Şekil 1.1. Polikistik over görüntüsü (Norman ve ark 2007)

1.1.5. Polikistik Over Sendromunun Etyopatogenezi

PKOS, etyolojisi tam olarak bilinmese de kompleks, çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucunda açığa çıkan, sık görülebilen bir sendrom olarak tanımlanabilir. PKOS'un patofizyolojisinde insülinin etki ve sekresyon bozuklukları, gonadotropin değişiklikleri, bunların yanında genetik etkenler ön plandadır (2008, Evliyaoğlu 2011, Rosenfield ve Ehrmann 2016). Carvalho ve arkadaşları tarafından yapılan "PKOS patofizyolojisinde yer alan önemli biyokimyasal yolları" makalesinden alınarak modifiye edilmiştir (Carvalho ve ark 2018).



Şekil 1.2. PKOS patofizyolojisinde yer alan önemli biyokimyasal yollar

Hiperandrojenizm PKOS'ta merkezi bir rol oynar. Hastaların hipotalamik, hipofiz ve gonadal düzeninde steroidogenezi etkileyen bir işlev bozukluğu vardır. Overlerde teka hücreleri androjenleri yükseltir ve steroidojenik düzensizlik görülür. Ek olarak PKOS'lu kadınlarda serbest testosteron seviyesi yüksektir ve daha düşük seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) seviyeleri gözlemlenir. Hormonal dengesizlik foliküler gelişimin erken bozulmasına neden olarak kronik anovülasyon, amenore, polikistik over ve kısırlığa neden olur. Hiperandrojenizm, karın bölgesinde yağ birikimi ve insülin direnci (IR) ile de ilişkilidir. Enflamasyon da IR, dislipidemi ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gibi PKOS'un önemli metabolik etkileri arasında kabul edilir. Viseral obezite, inflamatuar mediatörlerin plazma seviyelerinde bir artışa neden olur ve adipositler, lipoliz ile yağ asitlerini serbest bırakarak

dislipidemiye neden olur. Hemostatik ve oksidatif dengesizlikler, inflamasyon, IR ve dislipidemi ile birlikte bu hastalarda kardiyovasküler riski artıran faktörlerdir (Carvalho ve ark 2018).

1.1.5.1. Gonadotropin Sekresyonu

Menstrüel siklus normal olduğunda hipotalamustan salınan gonadotropin releasing hormon (GnRH) ön hipofizden pulsatil FSH (folikül stimülan hormon) ve LH (luteinize edici hormon) salınımına sebep olmaktadır. PKOS'ta hipotalamus hipofiz over aksının fonksiyonunda bozukluklar saptanmıştır. PKOS hastalarında GnRH pulsatil salınımının maksimum hızda çalışmasına bağlı olarak LH sekresyon düzeyinde yaklaşık %30'luk bir artış gözlemlenmektedir. Bunun sonucunda overlerde LH etkisi altında androjen yapımının artmasıyla LH/FSH oranı yükselmektedir. PKOS hastalarındaki yüksek LH seviyesi de aşırı androjen sentezine yol açmaktadır ve yükselen androjen seviyesi nedeniyle over kapsülü kalınlaşmaktadır. Bunun yanında yine artan androjenler yağ dokusunda östrojen formuna dönüşür ve östrojen fazlalığı LH üretiminin daha çok artmasına yol açar (Rosenfield ve Ehrmann 2016, Kara 2018, Divyashree ve ark 2019).

1.1.5.2. Genetik

PKOS'ta genetik geçişe dair bulgular git gide çoğalmaktadır. Yapılan araştırmalar otozomal taşınan dominant bir durumu göstermektedir. Hastaların birinci derece aile bireylerinde de PKOS'un olması (özellikle anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrual düzensizliklerinin görülmesi; hatta baba ve erkek kardeşlerde serum androjen düzeylerinin artmış olması) araştırmacıların aklına PKOS'un kalıtımsal olabileceğini getirmiştir. Bununla birlikte ailede PKOS olması insülin direnci durumunu da beraberinde getirmiştir ve bu durum ailedeki erkeklere de etki etmiştir. Her ne kadar genetik etiyolojiyle ilişkili olarak, çok sayıda araştırmaya göre aralarında pozitif ilişki olsa da PKOS'tan tam olarak sorumlu bir gen tespit edilememiştir (Aydos ve ark , Marchand ve ark 2018, IŞIK 2019).

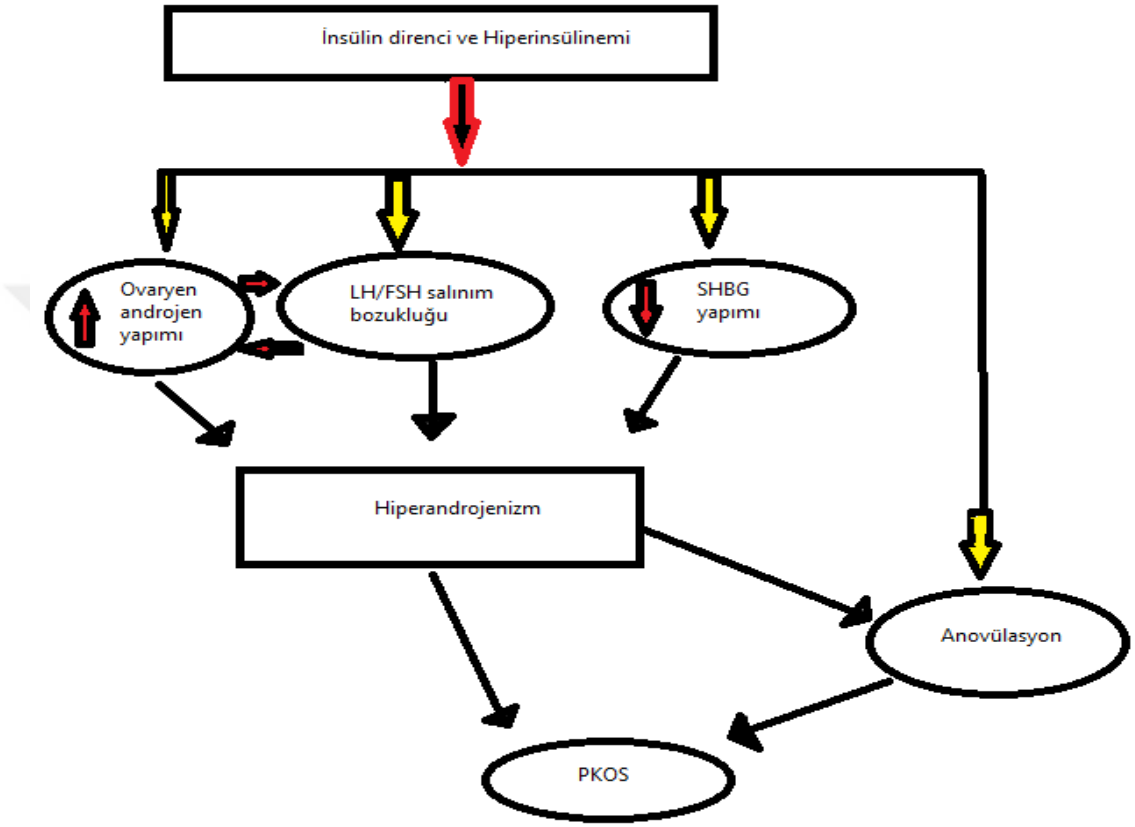
1.1.5.3. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

İnsülin direncinin tanımı Amerikan Diyetisyenler Derneği (ADA) tarafından endojen veya ekzojen insülinin bozulmuş metabolik yanıtı olarak

yapılmıştır. İnsülin, pankreasın β hücrelerinden salınır ve görevlerinden biri kan glikozunu hücre içine alıp enerji dönüşümü yapmaktır. Hücreler insüline yanıt vermezse de insülin direnci oluşmaktadır. Hücreler insüline yanıt vermedikçe, pankreastan daha fazla insülin salınır ve bu da erkeklik hormonu olan androjenlerin salınımının artmasına sebep olmaktadır (Giallauria ve ark 2009). Achard ve Thiers 1921'de hiperandrojenemi ve insülin metabolizması arasındaki ilişkiyi 'sakallı kadınların diyabeti'olarak adlandırmıştır. Sonrasında 1976'de Kahn ve arkadaşlarının insülin direnci bulunan genç kızlarda virilizasyon olduğunu keşfetmesi ile hiperandrojenik kadınlarda insülin salınımının araştırılmasına neden olmuştur (Wright ve ark 2004). İnsülin direnci ve hiperandrojenizm ilişkisini ise ilk kez 1980'de Burghen ve arkadaşları keşfetmiştir. PKOS hastalarının obez olanlarında testesteron ile dolaşımdaki insülin seviyeleri arasında pozitif ilişki olduğunu açıklayarak göstermişlerdir (Remsberg ve ark 2002). Daha öncesinde hiperandrojenizmin insülin direncine yol açtığı düşünülürken sonrasında ooferektomi, GnRH agonisti ve antiandrojen ajanla tedavinin insülin duyarlılığında değişikliğe neden olmadığı açığa çıkmıştır (Thathapudi ve ark 2014).

PKOS hastası kadınların yaklaşık %50-80'inde insülin direnci görülürken obez veya fazla kilolu PKOS'lularda ise bu durumun daha şiddetli olduğu keşfedilmiştir. İnsülin direnci için obezite risk faktörlerinden biridir. PKOS'luların obez olanlarında %70'i, normal veya zayıf PKOS'luların ise %30'u insülin direncine sahiptir ve hiperinsülinemiktir. PKOS hastası kadınların obez olanlarında insülin direncinin şiddeti obezitenin derecesiyle doğru orantılıdır. Obez olmayan zayıf PKOS hastalarında ise intrensek ve hala tam olarak açıklanamamış bir insülin direnci formu gözlemlenmiştir (Azziz ve ark 2004). Peptid yapıda bir hormon olan insülin, pankreasın β hücrelerinden salgılanır, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmalarını regüle eder. İnsülin reseptörleri tüm vücutta bulunur ancak karaciğer, yağ dokusu ve kas olmak üzere 3 ana hedef dokuda metabolik faaliyet gösterir. İnsülin, karaciğer başta olmak üzere glikoneogenezi ve glikojen yıkımını inhibe eder. Hepatik glikoz üretimini baskılarken, protein sentezlenmesini, hücre büyüme ve farklılaşmasını, kas ve yağ dokusuna periferal glukozun alınmasını destekler (KINA. 2013, AKALTUN. 2014). İnsüline normalde cevap veren karaciğer, yağ, kalp kası, iskelet kası gibi hedef organlarda insülinin sinyal yolunda yetersizlik bulunması ve biyolojik yanıtın alınması için daha fazla insülin

gereksinimi olma hali ise insülin direnci olarak adlandırılmıştır. Pankreasta herhangi bir sorun olmazsa kompensatuar hiperinsülinemi ile normal karbonhidrat metabolizması devam ettirilebilir. Beta hücresinde programlanmış bir defekt var ise bir süre sonra β hücresi kompensatuar hiperinsülinemiyi devam ettiremez ve glukoz toleransında sorun veya Tip 2 DM gözlenir (AKALTUN. 2014).



Şekil 1. 3. PKOS'da İnsülin direnci ve Hiperinsülinnemi

- İnsülin Direnci Ve PKOS

İnsülin direncinin klinikte erken dönemlerde saptanması çok önemlidir. Günümüzde çeşitli ölçüm yöntemleri kullanılarak insülin direnci gösterilmektedir (Tüfekçİoğlu 2017). İnsülin direncinin ölçüm yöntemleri:

- Açlık insülin düzeyleri
- İnsülin tolerans testi
- İntravenöz glikoz tolerans testi

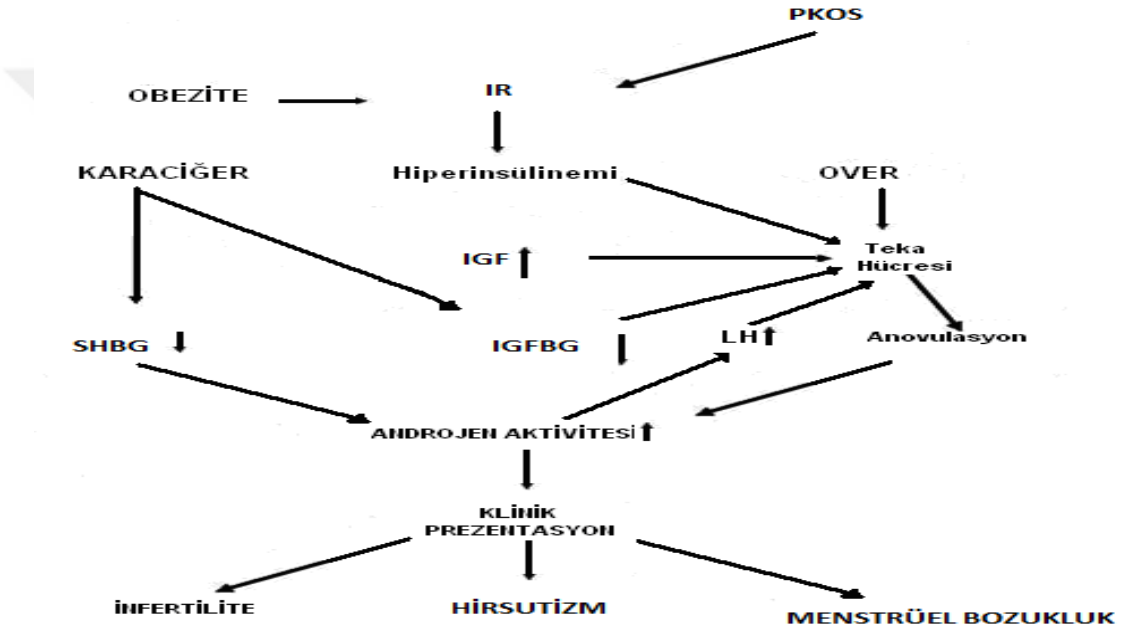
- Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT)

- Glikoz / insülin oranı; Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR)

- Açlık glikoz ve insülin düzeyleriyle yapılan hesaplamalar;

Quantitative İnsülin Sensitivity Check Index (QUICKI) bu yöntemler içerisinde hala altın standard olarak kabul edilen en değerli tanı yöntemi HECT'dir ancak uygulamadaki zorlukları sebebiyle pratikte kullanılamamıştır. İnsülin direnci ölçüm yöntemi olarak günlük klinik uygulamada "HOMA-IR indeksi"kullanılmaktadır. Çünkü kolay uygulanabilir, ucuz bir yöntemdir ayrıca eğitimli personele ihtiyaç duyulmaz. Açlık insülin düzeyi (µIU/mL) X açlık glikoz (mg/dL) /405 formülüyle bulunabilir. Değişik popülasyon çalışmalarında insülin direncini gösteren sınır değer 2,1-3,8 arasındadır (Wallace ve Matthews 2002, Baysal 2008, TüfekçİoğIu 2017). PKOS'un patofizyolojisinde insülin direncinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan sayısız klinik ve deneysel çalışmalara rağmen etyolojisi hala net değildir (Vrbíková ve ark 2002, Kucur ve ark 2016). Overlerde insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü–1 (IGF–1) reseptörleri mevcuttur. Overlerde bulunan insülin reseptörleri veya IGF–1 reseptörleri insülin tarafından stimüle edilerek; aromataz aktivitesi, steroidogenez ve ovarian gonadotropin reseptörleri çoğaltılır. IGF-1 sentezi, IGF-1 reseptörlerinin uyarılmasıyla birlikte artar. IGF–1 artmasıyla LH reseptörlerinin miktarı ve LH'ın bağlanma kapasitesi artar. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein-l (IGFBP–1) proteini insülinle düzenlenir ve bu protein IGF-l'i bağlayarak aktivitesini düşürür. Ancak insülin düzeyinin yüksek olmasıyla IGFBP-1 baskılanır, IGF–1 'in LH ile beraber teka hücrelerini sinerjistik olarak etkilemesine sebep olur (Yıldırım 2011). IR ve hiperinsülinemi, overde bulunan teka hücrelerini androjen salgılamak için uyarır. Hem insülin direnci hem de hiperinsülinemi serbest ve biyoaktif androjen seviyelerini artırarak SHBG sekresyonunu inhibe eder. Dahası IR, PKOS hastası kadınlarda metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde kritik rol oynamaktadır. İnsülin direnci uzun dönemde dislipidemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi rahatsızlıklara yatkınlığı arttırır (Kucur ve ark 2016). Bu nedenle tedavisinin (yaşam tarzı değişiklikleri, insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar ve bariatrik cerrahi) IR'yi azaltmak için önemli olduğu

düşünülmektedir. İnsülin direnci PKOS'lu kadınlarda overlerin testosteron gibi androjen hormonları üretmesine sebep olabilir ve bunun sonucunda da vücutta hirsutizm, akne, menstrüel döngüde düzensizlik ve kilo alımı görülebilir. PKOS ileinsülin direnci, insülin sekresyonu ve obezite arasındaki ilişki net bir şekilde tanımlanamamıştır (Polak ve ark 2017). PKOS'lu kadınların çoğunluğunda bozulmuş glukoz toleransı (%30'a kadar) ve tip 2 diyabet (%10'a kadar) gelişse de bu evrensel bir özellik değildir. PKOS'lu kadınlarda klinik uygulamalarda erken tarama; bozulmuş insülin direnci ve salgılanmasının ciddi metabolik komplikasyonlara neden olmasını önleyebilir (Vrbíková ve ark 2002).



Şekil 1.4. İnsülin Direnci ve Hiperinsülineminin PKOS'taki rolü

1.1.6. Obezite

Hipokrat döneminden 2500 yıl öncesinden beri obezite, tıp mesleğinde araştırılmıştır. Obezite beden kitle indeksi (kilogram cinsinden ağırlığın metre kare cinsinden boya bölünmesiyle) hesaplanarak anlaşılabilmektedir. BKİ'nin 18,5 ile 24,9 kg/m^2 arasında olması normal kilo; 25 ile 29,9 kg/m^2 arasında olması fazla kilo; ≥30 kg/m^2 olması ise Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından obezite olarak belirlenmiştir (Lim ve ark 2012). Obezite vücutta aşırı yağ birikiminin olması şeklinde de tanımlanabilmektedir. Ortalama vücut ağırlığına sahip erkeklerde %15-

20 olan yağ oranı kadınlarda %25-30 arasındadır. Obezitenin aşırı kilo olarak tanımlanmasının nedeni vücut yağ yüzdesini belirlemedeki zorluklardır. Obezitenin sıklığı gün geçtikçe artmakta olup, günümüzde tüm toplumlarda çok yaygın bir sağlık sorunu olarak görülmektedir (Obezite ve Grubu 2014). Obezite, küresel bir halk sağlığı sorunu olarak son yıllarda dikkat çekmektedir (Diamanti-Kandarakis 2007, Şahin ve ark 2014). Fazla kilo ve obezite dünya nüfusunun yaklaşık %65'inde bulunmaktadır. Enerji homeostazının yetersizliği, obezitenin ana nedenidir. Yüksek enerji alımı ve / veya düşük enerji tüketimi ise enerji homeostazının yetersizliğine neden olmaktadır (Aslan ve Yardımcı 2017). PKOS'lu kadınlarda obezite ile genetik faktörler, fiziksel aktivite ve diyet birbirlerini etkileyebilirler. Android tip ya da santral obezite kardiyovasküler hastalık riskinden bağımsızdır. Polikistik over sendromlu kadınlarda daha çok android tipte obeziteye rastlanmaktadır. PKOS'lu kadınlarda anovülasyon ve obezite görülme oranının %50'nin üzerinde seyrettiği gözlemlenmiştir (Birdsall ve ark 1997). Obezite, ovulasyonun normal olmasını bozan üç farklı değişiklik yapar ve zayıflama ile bu değişikliklerin tümü iyileştirilebilmektedir.

1.Androjenlerin periferde östrojenlere aromatizasyonunun fazla olması.

2. Serbest östradiol ve testosteron düzeylerinde artmaya neden olan SHBG düzeylerinin azalması.

3. İnsülin düzeyinde artmaya bağlı olarak overin stroma dokusunda androjen sentezinin uyarılması.

Obezite, insülin direncini negatif etkilemekte olup, DM ve kardiyovasküler hastalık riskini tetiklemektedir. Bunun neticesinde obezitenin tedavi edilmesi, PKOS'lu kadınlarda birincil hedef olmalıdır. Bu sayede uzun dönem sağlık sorunlarının önüne geçilebilir (Salley ve ark 2007). Bu sendrom sonucunda risk faktörlerinin artmasından dolayı kardiyovasküler hastalık insidansının da arttığı tahmin edilmektedir. Yapılan çoğu çalışmada aynı yaş grubundaki hastalarda, kontrollere göre önemli oranda ateroskleroz görülmüştür (Birdsall ve ark 1997). PKOS'lu kadınların çoğunda prematür kardiyovasküler hastalıkların varlığı kanıtlanmıştır (Talbott ve ark 2000, Christian ve ark 2003). Obezite, insülin direnci ile de ilişkili olan PKOS'lu kadınlarda sık rastlanan klinik bir problemdir. Farklı

ülkelerde yapılan bir çok farklı çalışmada PKOS hastası kadınların yaklaşık %50'si fazla kilolu veya obezdir (Glueck ve ark 2005, De Groot ve ark 2011).Yapılan bir çalışmanın sonucuna göre PKOS'lu kadınların %35-80'nde BKİ'nin 25kg/m^2 'nin üzerinde, %20-69'unda ise BKİ'nin 30kg/m^2 'nin üzerinde olduğu belirlenmiştir (De Groot ve ark 2011). PKOS'lu kadınlarda obezite tipik olarak bel/ kalça oranın arttığı android tipte görülmektedir (Uludağ ve ark 2013). PKOS'lu kadınlar arasında obez olanlar ve ideal vücut ağırlığında olanlar kıyaslandığında, obez olan grupta insülin direncinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Hücrelerin maturasyonunun bozulması ise insülinin artmasının bir sonucudur. Bu nedenle teka hücrelerinde LH ile stimüle edilen androjen sekresyonu değişmektedir (Karfopoulou ve ark 2017). Yakın zamanda yapılmış bir meta analiz çalışmasının sonucunda ise PKOS hastalarından hafif kilolu ve obez olanlarda, ideal vücut ağırlığındaki PKOS'lu kadınlara göre insülin benzeri büyüme faktör bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) düzeyinin daha düşük olduğu kanıtlanmıştır (Papakonstantinou ve ark 2016). İnsülin benzeri büyüme faktörleri ovaryumdaki androjen sentezinde de rol oynamaktadırlar. Ovaryumda androjen üretimini IGF-1, LH'ı stimüle ederek organize etmektedir. Mekanizma ise IGFBP-1 ile negatif olarak düzenlenmektedir. Bunların sonucunda PKOS olan obez kadınlarda, hiperinsülinemi fertilitenin sebeplerindendir (Papakonstantinou ve ark 2016).

1.1.7. Uzun Dönem Sağlık Riskleri

PKOS'lu hastalarda en çok rastlanan sağlık problemlerinden biri de obezitedir. Fakat obezitenin mi PKOS'a sebep olduğu, yoksa PKOS'un mu obezite etkeni olduğu hala tartışılmaktadır. PKOS'ta android tipi obezite görülmektedir. Yağlanma daha çok mezenterik bölge ile visseral dokularda oluşmaktadır. PKOS'ta hipertansiyon gelişimi riski de insülin direnci ve obeziteden dolayı oldukça fazladır (Teede ve ark 2010). PKOS'ta pankreas β hücre disfonksiyonu, insülin direnci ve Tip 2-DM'nin başlıca görülme nedenidir. Kırklı yaşlara gelindiğinde PKOS'lu hastaların yaklaşık ortalama %35'inde bozulmuş glikoz toleransı, % 10'unda ise Tip 2-DM gözlenmiştir (Ehrmann ve ark 1999). Belirtilmiş hastalıkların dışında PKOS hastalarında; uyku apne sendromu, kalp damar hastalıkları, infertilite, kanser ve metabolik sendrom gibi hastalıkların görülme oranı da oldukça fazladır (Tehrani ve Behboudi-Gandevani 2015).

1.1.8. Polikistik Over Sendromun Tedavisi

PKOS tedavisinin asıl amacı bireyin yaşam kalitesini artırmak, hayatlarını daha sağlıklı yaşama imkânı sunmaktır. Tedavi opsiyonları tamamen hastanın arzusuna bağlı olarak değişiklik gösterebilir ve endokrin disfonksiyonun şiddetine göre değişebilmektedir. Gebelik isteyen PKOS'lu kadınlara öncelikle uygulanacak tedavi infertiliteyken adolesanlara uygulanacak tedavi akne ve menstrüel düzensizliktir. Tedavideki medikal amaç; androjen seviyesini azaltarak endometriumun anatomik ve histolojik yapısını korumak, kilo kontrolü ile obeziteye engel olmak, uzun dönem sağlık riskleri olan kardiyovasküler ve metabolik gibi engellemektir (Bednarska ve Siejka 2017). Kilo kontrolünü sağlamak yaşam kalitesini artırmak için PKOS'lu kadınlara uygulanacak ilk tedavidir. Öncelikle kadınlar egzersize yönlendirilmeli ve sağlıklı beslenme alışkanlıkları kazandırılmalıdır. Çünkü hem androjen seviyesi hem de insülin direnci aşırı kiloyla artmaktadır. Bu durumsa direkt olarak PKOS'un klinik şiddetlenmesine sebep olmaktadır (Teede ve ark 2011). Sağlıklı yaşam tarzına yönlendirilmek PKOS'lu kadınlar için birinci basamak tedavinin ilk adımıdır, yaşam tarzı yönetimi; sadece kilo kaybı şeklinde değil yapılan egzersizlerle birlikte metabolik risk faktörlerinin de azalmasına imkan vermektedir (Bullinger ve Quitmann 2014). DM-2, dislipidemi, insülin direnci ve kardiyovasküler risklerden korunmak için kilo kontrolüyle birlikte fiziksel aktiviyeye de tavsiye edilmektedir (Teede ve ark 2011).

1.2. İrisin

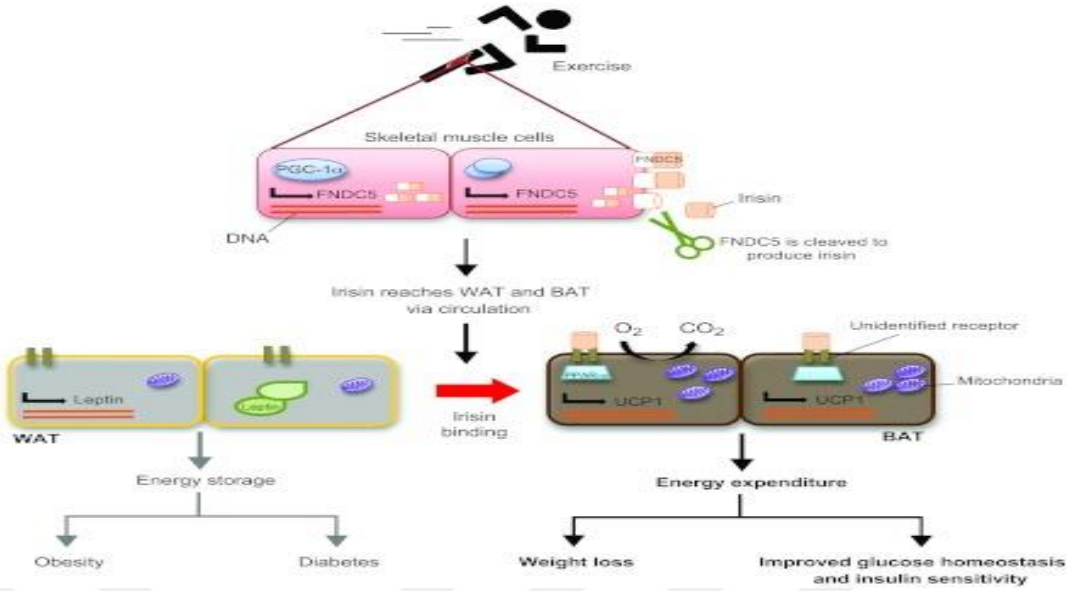
1.2.1. İrisin Tanımı ve Yapısı

İrisin, Bostrom ve arkadaşları tarafından 2012 yılında keşfedilmiştir. İsmi, Yunan mitolojisinde tanrılar arası mesaj taşımakla görevli olan tanrıça İris'ten gelmektedir. İrisin yine Yunan mitolojisinde Tahmus ve Electra'nın kızı ve Tanrı'dan insanlara güzel haberler veren gökkuşağı ile sembolizedir. Glikoprotein yapısında 12kDa ağırlığında olan irisin 112 aminoasitten oluşan protein yapıda bir hormondur ve adipoz dokudan salgılanır (Boström ve ark 2012, Aslan ve Yardımcı 2017) . Termojenik bir protein olan irisin beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya çevirir, bu sayede enerji harcanmasına neden olur (Boström ve ark 2012, Aydin 2014). Memelilerde bulunan beyaz yağ dokuları, öncelikle trigliseritleri ve yağ asitlerini depolar ve çok az sayıda mitokondri içerir. Ayrıca insülin direncinin

gelişimine aracılık ederler. Yağ depolamanın yanı sıra, beyaz yağ dokusu da leptin, ghrelin ve irisin gibi birçok molekülü sentezler ve salgılar ve bu nedenle majör endokrin bir dokudur. Beyaz yağ dokusunun aksine, kahverengi adipoz doku enerji harcamada etkin rol alır (Aydin 2014). İrisin, düzenli egzersiz yapıldığında bireyleri metabolik hastalıklardan koruyan ve iskelet kasından salınan bir miyokindir. Fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) olarak adlandırılmış bir membran proteinidir. Bu proteinin proteoliz sonrası dolaşıma salındığı keşfedilmiştir (Boström ve ark 2012).

1.2.2. İrisinin Etki Mekanizması

Yağ hücreleri beyaz, bej ve kahverengi olmak üzere fenotiplerine göre 3 farklı kategoridedir. Termogenez, kahverengi adipositlerin geçici birincil işlevidir. Vücut soğuğa maruz kaldığında kahverengi yağ dokusu hücrelerindeki mitokondri sayısı artış gösterir ve ısıyı dengeler (Bauwens ve ark 2014). Beyaz yağ dokusu hücresini irisin, iki farklı şekilde etkiler. Birincisi beyaz yağ dokusu hücre yüzeyindeki reseptöre bağlandığında, hücre membranındaki adenilat siklaz enzimi aktive olur ve hücre içinde siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyi artar. cAMP düzeyinin artmasıyla protein kinaz aktive olur ve bu da hormon sensitif lipazı (HSL) aktive eder. HSL'nin aktive olmasıyla lipoliz ve enerji harcanması yükselir. İrisinin beyaz adipositlere ikinci etkisi ise, bu hücrelerin yüzeyine bağlandığında bilinmeyen bir mekanizma ile beyaz yağ dokusu hücre çekirdeğini uyarmasıdır. Bu uyarılmayla ayırıcı protein1 (UCP1), mRNA ekspresyonunu 7-1500 kata yakın yükselir ve UCP1'in yükselmesiyle beyaz adiposit kahverengi adiposite dönüşür. Yeni oluşmuş kahverengi yağ dokusu hücre mitokondri iç zarında bulunan UCP1, oksidatif fosforilasyon sonucu mitokondri iç zarında oluşan proton gradientini bozar. Mitokondri matriksine doğru proton kaçışına neden olur ve bu durum ATP sentezini keser. Bu proton kaçışı sırasında ise ısı açığa çıkar (Xiong ve ark 2015).



Şekil 1.5. Beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokusuna dönüşmesi (Castillo-Quan ve mechanisms 2012)

1.2.3. İrisinin Sentezi ve Atılımı

İrisin sentezi çoğunlukla iskelet kas dokusunda olurken, kalp kasında da olmaktadır (Boström ve ark 2012). Besin alımı eksikliğinde iskelet kası temel aminoasit deposu olarak görev yapar. Bunun yanı sıra diğer dokularda da protein sentezinin sürdürülmesine destek olur (Ripperger ve ark 1995). Yapılan son çalışmalarda iskelet kasının fiziksel aktivite sonrası endokrin organ gibi davrandığı ve enerji düzenlenmesiyle alakalı bazı hormonlar salgıladığı tespit edilmiştir. İrisinin ilk kez iskelet kasında sentezlendiği keşfedilmiştir ve daha sonra birçok dokuda da sentezlendiği fark edilmiştir. İrisin; adipoz doku, iskelet kası, dil, kalp kası, rektum, böbrek, karaciğer, akciğer, mide, optik sinir, beyin gibi birçok organdan kana salgılanmaktadır ve insan serebrospinal sıvısında, tükürükte, anne sütünde de vardır (Boström ve ark 2012, Castillo-Quan ve mechanisms 2012, Huh ve ark 2012, Hofmann ve ark 2014). Yapılan bir çalışmada sıçanlarda miligram doku başına kalp kas dokusu ve iskelet kas dokusundaki irisin miktarı hesaplandığında, kalp kası dokusundaki irisin miktarının daha fazla olduğu bulgulanmıştır (Aydin 2014). İrisin hormonunun atılımı bilgisayarlı tomografide tek foton emisyon ile değerlendirilmiştir ve tutulan rapor sonucuna göre yüksek radyoaktif irisin tutulumunun safra kesesinde olduğu, bunu böbrek ve karaciğer tutulumunun izlediği anlaşılmıştır. 60. dakikadan sonra karaciğer ve böbreklerde radyoaktivitenin hızla

azaldığı, 120. dakikadan sonra ise yine azalmaya devam ettiği ancak daha yavaş bir şekilde azalma olduğu izlenmiştir. Yapılan bir çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyalizden önce ve sonra irisin düzeylerini değerlendirmişler ve irisinin hemodiyaliz birlikte en az %23 oranında vücuttan uzaklaştığını tespit etmişlerdir (ARIKAN ve Gizem , Ebert ve ark 2014, Lv ve ark 2015).

1.2.4. İrisin ve Obezite

Obezite, küresel bir halk sağlığı problemidir ve bir organizmada artan yağ kütlesi ile tanımlanır (Gutiérrez-Fisac ve ark 2012). Termojenik bir ajan olan irisinin, yağ kütlesinin azaltılmasında önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (Boström ve ark 2012). Yapılan çalışmalarda serum irisin seviyesinin T2DM, obezite ve MetS dahil metabolik hastalık ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Masaeli ve ark 2019).Yapılan bir çalışma ile irisin düzeyleri obez bireylerde 353,1 ± 18,6 ng / mL ve kontrol deneklerinde 198.4 ± 7.8 ng / mL olarak tespit edilmiştir. Erkeklerde 353.1 ± 18.6 ng / mL ve kadınlarda 267.6 ± 12 ng / mL irisin düzeyi bulgulanmıştır. İrisin düzeylerinin cinsiyete bağlı olarak farklılık gösterdiği ve erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu bu rapor neticesinde anlaşılmıştır. Bunun yanında obezitede dolaşımda telafi edici yanıt hiperglisemisi olarak arttığı, ancak insülin ve leptin gibi azalmış irisin duyarlılığı elde ettiği iddia edilmiştir. Kilo kaybı ile birlikte irisin seviyeleri düştüğü için, dolaşımdaki irisin seviyelerinin vücut yağ kütlesinin bir ölçeği olabileceği öne sürülmüştür (Aydin 2014).

1.2.5. İrisin ile PKOS ve İnsülin Direnci İlişkisi

PKOS'ta bazı sitokin sekresyonları düzensizdir ve IR patofizyolojisinde rol oynayabilir. İrisinin PKOS gelişimindeki rolü hala belirsizdir (Wang ve ark 2018). *İn vivo* çalışma sonucunda, irisinin vücut ağırlığını azalttığını ve fare modellerinde insülin direncini azalttığını göstermiştir (Qiu ve ark 2016). Li ve ark.yaptıkları çalışmalarda irisin düzeylerinin PKOS'lu deneklerde kontrollere göre ve aşırı kilolu ve obez hastalarda her iki gruptaki zayıf kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdiler (Li ve ark 2015). Huh ve ark. ise PKOS'lu kadınlarda irisin seviyelerindeki artışın, PKOS ile ilişkili metabolizmadaki azalan insülin duyarlılığını ve değişikliklerini telafi etmek için bir yanıt olabileceğini düşünmüşlerdir. PKOS'lu kadınlarda irisin ve BKİ arasında pozitif bir ilişkinin olması, artan irisin gereksinimlerini dengelemek ve insülin direncinin gelişmesini önlemek için

olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Chang ve arkadaşları da PKOS'lu kadınlarında daha yüksek bir irisin seviyesi bulmuşlar ve irisinin PKOS gelişimine katkıda bulunabileceğini düşünmüşlerdir. Buna rağmen diğer birçok çalışma PKOS ile sağlıklı kadınlar arasında farklı bir irisin düzeyi gözlemlememiş ve hatta PCOS kadınlarında daha düşük bir irisin düzeyi bulunmuştur (Chang ve ark 2014, Li ve ark 2015, Pukajło ve ark 2015, Abali ve ark 2016, Gao ve ark 2016, Wang ve ark 2018, Zhang ve ark 2018). Ayrıca irisin ve IR arasındaki ilişki de bu çalışmalarda tutarsızdır ve irisinin obezite ve diyabet dahil metabolik hastalıklarda rollerini araştırmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Hatta daha yakın zamanlarda yapılan çalışmalar ise, T2DM hastalarında dolaşımdaki irisin düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğunu göstermiştir. Önceki insan ve hayvan çalışmaları irisin ile obezite ve IR ile ilişkili metabolik parametreler arasında bir korelasyon önermesine rağmen, sonuçlar tutarsızdır. Özellikle, dolaşımdaki irisin ve PKOS tanısı için kullanılan farklı özellikler veya fenotipler arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. PKOS kadınlarında irisin ve IR arasındaki doğrudan ilişkiyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmuştur (Choi ve ark 2013, Abali ve ark 2016, Wang ve ark 2018, Zhang ve ark 2018).

1.3. ÇİNKO

1.3.1. Tarihçe ve Yapı

Andreas Marggraf tarafından 1746 yılında keşfedilmiştir. Atom ağırlığı 65,38, atom numarası 30 g/moldür ve sembolü Zn'dir. Önemli elementlerdendir ve geçiş elementleri sınıfında bulunur. İlk olarak 1869'da canlılarda çinkonun öneminden Raulin bahsetmiştir (Bakır ve ark 1998). Çinko esansiyel bir eser elementtir ve birçok hücresel fonksiyon için önemli ve gereklidir. Çoğu enzimin yapısı için çinko gereklidir. Metaloproteinlerin, hidrolaz, ligaz, oksidoredüktaz ve liyaz ailesinin üyelerini indükleme işlevinde rolü önemlidir ve süperoksit dismutaz (SOD) veya fosfolipaz C bakır ile koaktivasyon fonksiyonlarını gerçekleştirir. Birçok enzimin (300'den fazla) ve de transkripsiyon faktörünün kofaktörü olarak vücutta işlev görmektedir. Çinko; karbonhidrat, lipid, protein ve nükleik asit sentezi ve yıkımı olmak üzere birçok metabolik süreçte görevlidir. Çinko homeostazisinde herhangi bir bozukluk (up-take, ekskresyon, hücre içi depolanma ve taşınma) ve eksikliği birçok kronik hastalığa neden olmaktadır (Coleman 1992, Vallee ve

Falchuk 1993, Cai ve ark 2005, Song ve ark 2005, Kim ve ark 2012, Kurdoglu ve ark 2012). İntrasellüler katyon olan çinko, tüm vücut dokularında ve sıvılarında bulunur. İnsan vücudunda toplam 1,4–2,3 gr aralığında çinko vardır. Vücutta bulunan toplam çinkonun %50-60'ı kas dokusunda bulunur. En çok karaciğerde, kemikte, böbrekte, pankreasta, retinada, prostatta, kas dokusunda çinko yer almaktadır. Kanda çinkonun %75'i kan hücrelerinde bulunmaktadır (DALI , Akarsu 2013).

1.3.2. Çinko ve PKOS İlişkisi

Çinko eksikliği dünya genelinde görülen önemli bir problemdir. Dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'ünde çinko eksikliği görülmektedir. Antioksidan olan çinko serbest radikal oluşumunu engeller ve oksidatif stresten koruyucu rolü vardır. Bunun yanında çinko; oksidatif hasarın neden olduğu romatolojik inflamatuar hastalıklar, alkolizm, karaciğer sirozu ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynar (Hess ve ark 2009, Belviranli ve ark 2018). Çinkonun metabolizmada yer alan birçok enzim için gerekli olması sebebiyle çinko eksikliği kas fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler. Kaslardaki düşük çinko düzeyi kasların dayanıklılık kapasitesini de azaltır (Polat ve Çoban , Schardt 1994). Çinko eksikliği büyüme geriliği, hipogonadizm (testis fonksiyonlarındaki yetersizlik), cinsel olgunlaşmanın gerilemesi, boy kısalığı, iştahsızlık, bağışıklık yeteneğinde azalma, yara iyileşmesinde gecikme gibi problemlere sebep olmaktadır (Hess ve ark 2009, Belviranli ve ark 2018). Quarterman ve arkadaşları 1966 yılında çinko eksikliği olan ratlarda insülin duyarlılığında azalma keşfetmişlerdir (Quarterman ve ark 1966). Dolayısıyla epidemiyolojik ve klinik araştırmalarda çinko eksikliği ile diyabet arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Taylor 2005). Çinko insülinin sentezlenmesi, depolanması ve sinyal aşamasında çok önemli rolü olduğu ve insülin etkisini potansiyelize ettiği ispat edilmiştir (Haase ve Maret 2005, Taylor 2005, Kim ve ark 2012). Bununla ilgili yapılan bilimsel araştırmalar, obez bireylerde plazma çinko seviyelerinin düşük olduğunu göstermektedir. Çinko eksikliği, glukoz intoleransına ve insülin direncine neden olabilmektedir (Kim ve ark 2012). Diyabet ve çinko arasındaki ilişki ilgili sonra çalışmalarda Tip 2 diyabetli hastalarda çinko tedavisinin yarar sağladığı hatta hayvanlar üzerine yapılan araştırmalarda yüksek dozlarda ve uzun zaman çinko tedavisinin kan şekerini hipoglisemik seviyelere düşürdüğü kanıtlanmıştır (Sakurai ve Adachi 2005). Çinko, enzim ve proteinlerin sülfhidril gruplarını serbest radikallere karşı korur ve antioksidan olarak işlev görür.

Özellikle insülin sinyalleşmesinin aşağı yönünde normal insülin hormonu cevabında önem taşır. Çinko, normal insülin hormonu sentezi, salımı ve depolanmasında gereklidir. İnsülin reseptörüne bağlandıktan sonra insüline benzer bir aktivite sergiler. Takviye çinkonun glikoz homeostazını başarılı bir şekilde düzelttiği ve insülin direncini hafiflettiği rapor edilmiştir. Bu yüzden, PKOS'lu kadınlarda çinkonun eksikliğiyle insülin direnci tespit edilebilir (Sharif ve ark 2017). Birçok çalışmada PKOS'lu hastalarda serum çinko düzeyleri araştırılmıştır, ancak bu çalışmaların sonuçları yetersiz kalmıştır (Abedini ve ark 2019). Bazı çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda serum çinko düzeylerinin sağlıklı kadınlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Kurdoglu ve ark 2012, Chakraborty ve ark 2013, Kulhan ve ark 2017). Başka çalışmalar PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki çinko düzeylerinin daha düşük olduğunu rapor etmiştir (Özer ve ark 2016, Mazloomi ve ark 2017, Kanafchian ve ark 2018). Diğer bazı çalışmalar ise PKOS hastaları ve eşleşen kontroller arasında çinko serum düzeyinde önemli bir fark olmadığını bildirmişlerdir (Kulhan ve ark 2017, Milajerdi ve ark 2017, Sharif ve ark 2017).

1.4. Bakır

1.4.1. Bakırın Tanımı, Tarihçesi ve Yapısı

Bucholz tarafından 1818'de ilk olarak, bitki ve hayvanlarda fark edilmiştir. Sembolü Cu, atom numarası 29, atom ağırlığı 63,54 g/mol'dür. İletkenliği, gümüşten sonra en iyi olan metal olarak bilinir (Tokman 2007). Bakır biyokatalizör olarak insan metabolizmasında görev yapar ve bakır birçok metalloenziminin ve bazı doğal pigmentlerin yapısında bulunur. Seruloplazmin, ürikaz, sitokrom C oksidaz, süperoksit dismutaz, askorbat oksidaz, lizil oksidaz, tirozinaz, galaktoz, δ-aminolevulinat dehidrataz, dopamin beta hidroksilaz, oksidaz gibi birçok protein ve enzimin yapısında yer alır. Kuproenzim, bakırlı enzimlere verilen diğer bir isimdir. Yetişkin bir insanda 100–120 mg bakır vardır ve %10'u en çok karaciğer olmak üzere kalp, beyin ve böbrekte, çok az miktarda da kemik endokrin salgı bezleri ve kaslarda bulunur. %90'lık diğer kısım da kanda eritrosit ve plazmaya dağılmış halde bulunur (Ünaldı M 2011, Adam B 2012, Akarsu 2013, Chakraborty ve ark 2013).

1.4.2. Bakır, İnsülin Direnci ve PKOS ile İlişkisi

Eser element eksiklikleri genellikle emilim sorunları veya kronik hastalıklarla

bağlantılıdır. Bu bağlamda bazı eser element eksiklikleri, glikoz homeostazının doğrudan modülasyonundan sorumlu olan bazı mikrobesinlerin durumunda önemli bir farklılığın olduğunun ya da kronik hipergliseminin habercisi olabilir. Bakır ve manganez (Mn), oksidatif stresi kontrol eden düzenleyici yolaklarda ve hücre metabolizmasında bulunurlar. Çoğu metalloenzim ve proteinde yer alırlar ve temel mikro besinlerdir (Kurdoglu ve ark 2012, Kanafchian ve ark 2020). Bakır eksikliği; diyetle alımında azalma, kronik antiasit kullanımı, bakır içeriği yetersiz olan sıvılarla total ve paranteral beslenme uygulanan hastalarda ve bebeklerde, çinkonun çok fazla alımı, bakır metabolizmasının düzensizleştiği durumlarda olur. Bakır eksikliğinin; nötropeniyi, hipotermiyi, akromatrisia, merkezi sinir sistemi bozukluklarını, kemik kırıklarının artmasını, anemiyi, hipotoniyi, kalp ritmi düzensizliğini, elastin ve kollajen metabolizması değişikliğini ve hiperlipidemi nedeniyle koroner kalp hastalığı riskini arttırdığı tahmin edilir ve sıklıkla demir eksikliği ile birlikte rastlanır. Çinkonun aşırı alınması da bakır eksikliğine neden olabilir. Bakırın eksikliği kendini vücutta birtakım belirtiler ile belli eder ve bunlar halsizlik, solukluk, ödem, büyümede yavaşlama, apne, skorbüt benzeri kanama, saç dökülmesi, kırıklar, damar rüptürü, ishal, glukoz tolerans değişikliği, iştahsızlık, cilt sorunları, enfeksiyona karşı direnç düşmesi ve enfeksiyonun uzun sürmesi ile belli olur. Menkes Sendromu ve Wilson hastalığı bakır diyetiyle alakalı olduğu bilinen rahatsızlıklardır. Bir günlük gerekli miktardan daha fazla bakır alınması ile bakır birikimi ve buna bağlı olarak da bakır toksisitesi açığa çıkar ve genetik bir hastalık olan Wilson hastalığında gözlemlenir (Akarsu 2013).

Bakır insan sağlığı için temel bir element olup yapısal proteinlerin stabilitesi ve metabolik basamaklar için hayati rol oynar. Fizyolojik işlevleri arasında kemik mineralizasyonu, bağ dokusu sentezi, antioksidan koruma, kolesterol metabolizması ve bağışıklık metabolizması yer alır. Artmış bakır seviyeleri, kadınlarda vasküler hastalık riskinin artmasından sorumlu olabilir (Celik ve ark 2013, Belviranli ve ark 2018).

Yakın tarihte yapılmış bazı çalışmalardan da anlaşıldığı gibi, oksidatif stres artışı PKOS patogenezinde etkili olabilir (Fenkci ve ark 2003, Kurdoglu ve ark 2012). Büyük olasılıkla bu artma serum bakır seviyelerindeki bir artışla birlikte daha da fazlalaşabilir. Bakırın, glutatyon düzeylerini azaltırken reaktif oksijen türlerinin

oluşumunda katalizör olarak oksidatif stresi indüklediği tespit edilmiştir. Normal olarak proteinlere bağlanan bakır, hidroksil radikallerinin üretildiği Fenton tipi reaksiyonlarda bulunmak üzere serbest de kalabilir. Oksidatif stresi de hiperglisemi, insülin direnci ve daha yüksek serbest yağ asitleri sebebiyle yükseltebilir (Gaetke ve Chow 2003, Uriu-Adams ve Keen 2005, Kurdoglu ve ark 2012). Bu yükselme reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminde bir artışa neden olur (Mahjoub ve Masrour-Roudsari 2012). Enfeksiyon, diabetes mellitus, arteriyel duvarlarının yapısındaki bazı bozukluklar ve stresin serum içindeki bakır konsantrasyonunu etkilediği tespit edilmiştir (Kazi ve ark 2008). Maryam Kanafchian ve ark. tarafından yürütülen çalışmada serum bakır seviyeleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Bu bulgu önceki çalışmaların çoğuyla uyumludur (Kurdoglu ve ark 2012, Zheng ve ark 2015, Kanafchian ve ark 2020). Pratip ve ark. insülin direncine sahip PKOS hastası kadınların serumlarındaki bakır miktarının anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Chakraborty ve ark 2013, Kanafchian ve ark 2020). Çelik ve ark. tarafından yürütülen başka bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda yüksek bakır seviyelerinin erken vasküler hastalık riskinin artmasından sorumlu olabileceğini göstermişlerdir (Celik ve ark 2013, Kanafchian ve ark 2020). Elde edilen sonuçlara göre bakırın, PKOS hastalarında oksidatif strese ve insülin direncine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu nedenle PKOS'lu kadınlarda uzun süreli metabolik komplikasyonları önlemek için bu elementlerin rutin olarak izlenmesi önerilmektedir (de Melo ve ark 2017, Kanafchian ve ark 2020).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Olgu yeri, Olgu Seçimi

Çalışmamız için T.C. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığından 08.05.2019 tarihli Etik Kurul tarafından onaylanmış "Bilgilendirilmiş Hasta Gönüllü olur formu" kullanılmıştır (Ek-A, Ek-B). 19202059 nolu projemiz için etik kuruldan proje desteği alınmıştır.

Novafertil Tüp Bebek Merkezi'ne infertilite tedavisi için başvuran PKOS'lu hastalardan ve kontrol grubundan kan numuneleri toplanmıştır. Çalışmamıza PKOS tanısı konulan 45 bireyden oluşan hasta grubu ve 45 bireyden oluşan sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 90 kişi dahil edilmiştir. PKOS tanısı için 2003 Rotterdam tanı kriterleri kullanılmıştır. Bunlar oligoanovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik over görüntüsü olarak kabul edilen 3 kriterden oluşur ve bu kriterlerden en az ikisinin bulunması durumunda bireye PKOS tanısı konulur. Bu tanı kriterlerindeki oligoanovulasyon, yılda 6 ve 6'dan daha az adet görme şeklinde adet düzensizliği (oligoamenore) olarak kabul edilir. Overde 2-9 mm çapında periferik dizilimli 12 veya daha fazla follikülün ultrasonografide görülmesi PKO görüntüsü olarak kabul edilir. Klinik hiperandrojeneminin tespiti için ise üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uylukta hirsutizm görülmelidir. Hirsutizm değerlendirilmesinde modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi kullanılmıştır. Bu skorlama sisteminde 8 ve üzeri değerler hirsutizm olarak kabul edilir. Hasta ve kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş, boy ve kilo değerleri ölçülmüş ve kaydedilmiştir.

2.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

2.2.1. Bireylerin Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

I. Bireylerin yaşı 15-44 aralığında olmalıdır.

II. Bireylerin VKİ'leri 18.5- 40 kg/m^2 aralığında olmalıdır.

III. Bireylerin kronik hastalığı bulunmamalıdır.

IV. Bireylere PKOS tanısı 2003 Rotterdam kriterlerine göre konulmuş olmalıdır.

2.2.2. Bireylerin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

I. Bireyin VKİ'nin 40 kg/m2'den büyük olması

II. Bireyin kardiyovasküler bir hastalığa sahip olması

III. Bireyin hipertansiyon hastası olması,

IV. Bireyin cushing sendromu hasta olması çalışmaya dahil edilmeme nedenleridir

2.3. Gereçler

2.3.1. Kullanılan Kimyasallar, Cihazlar ve Laboratuvar Araçları

- Açlık İnsülin (µU/ml): ARCHITECT ABBOTT i2000SR
- Açlık Glukozu (mg/dl): ARCHITECT ABBOTT C8000
- -80°C buzdolabı: U570 Premium
- Vorteks karıştırıcı Heidolph reax top
- Pipet Uçları (100-1000 µl): Brand Transferpette
- Serum İrisin: CLARIO Star BMG LABTECH
- Serum bakır ve serum çinko: AA240FS fast Sequential Atomic Absorption Apectrometer
- Eppendorf tüpleri (1.5 ml)
- Santrifüj:CN180
- %0,1'lik HNO_3
- Eser Element Tüpleri
- Serum Tüpleri

2.4. Yöntem

2.4.1. ELISA Yöntemi

Serum İrisin analiz edilmesinde Elabscience marka İrisin kiti kullanılmış Elabscience marka kulanıldı ve Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında analizi gerçekleştirilmiştir. Elabscience marka İrisin kitin prosedürü izlenmiştir. Çalışma referans solüsyonu 1000 pg/mL olarak belirtilmiştir. Daha sonraki seri solüsyonlar 500, 250, 125, 62.5, 31.25 ve 15.63 olarak hazırlanmıştır.

1. Kitin her kuyucuğuna 100 µL örnek eklenmiş ve 37 °C'de 90 dakika inkübasyona bırakılmıştır.

2. Kuyucuklardaki sıvı yıkanmadan kuyucuklardan uzaklaştırılmıştır.

3. 100 µL Biotinylated Detection Ab.eklenmiş ve 37 °C'de 1 saat inkübasyona

Bırakılmıştır. Daha sonra kuyucuklar 3 kez yıkanmıştır.

4. 100 µL HRP konjugat eklenmiş ve 37 °C'de 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Daha sonra kuyucuklar 5 kez yıkanmıştır.

5. 90 µL substrat reaktifi eklenmiş ve 37 °C'de 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır.

6. Her kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu eklenmiştir.

7. Optical density (OD) değerleri 450 nm'de okunmuş ve sonuçlar hesaplanmıştır.

2.4.2. Bakır ve Çinko Yöntemi

Bakır ve Çinko analiz edilmesinde Atomik Absorbsiyon Spektrometre Cihazı; Varian marka AA240FS fast sequential atomic absorption spectrometer cihazı kulanıldı. Çalışmayı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında analizi gerçekleştirilmiştir.

2.4.3. Eser Element Örneklerin Analiz Periyodu

Analiz gününde U570 Premium marka -80 derin dondurucudan çıkartıldı. 90 adet numuneyi alıp güneş ışığının etkisinden kaçınacak şekilde, en az 1 saat boyunca oda sıcaklığında bekletip çözülmelerini sağladı. Örnekleri 10 kez alt üst ederek homojenizasyonu sağladık ardından ayrı ayrı vortexledi.

Eppendorf tüplerinde çözülmüş hale gelmiş olan eser element örneğinden yeni temiz çalışma tüpüne 500 µl serum numunesi alınıp analize geçildi.

Bakır ve çinko elementleri alevli atomik absorbsiyon spektrometresi (AAS) cihazı çalıştırıldı. Çalışma tüplerine otomatik pipet yardımı ile 500 µl bakır ve 500 µl

çinko serum numuneleri çekildi ve her bir tüpün üzerine ayrı ayrı 2 ml/l %0,1'lik HNO3 nitrik asit eklenerek çözelti seyreltildi ve sonuçlar hesaplanmıştır.

2.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır. Çalışmada kategorik ve sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, ortanca değer, minimum, maksimum, sayı ve yüzdelik dilim) verilmiştir. Normallik varsayımına ise "Shapiro-Wilk" testi ile bakılmıştır. İki grup arasındaki farklılıklar değerlendirilmek istendiğinde parametrik test ön şartlarını sağladığı durumda "Student's t Test"; sağlamadığında ise "Mann Whitney–U testi" kullanılmıştır parametrik değişkenler (¥); nonparametrik değişkenler (€) ile gösterilmiştir. Korelasyon katsayısı "r" korelasyon yok ve zayıf, orta ve güçlü korelasyon sırasıyla <0,25, 0,25-0,5,> 0,50 kabul edildi (Vatansev ve ark 2013). Test üç ve daha fazla grup karşılaştırması için Tek Yönlü Varyans Analizi ve çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD testi ile sağlanmadığında ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Sürekli iki değişken arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Katsayısı ile parametrik test ön şartlarını sağlamadığı durumda ise Spearman Korelasyon Katsayısı ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Fisher's Exact Test ve Ki Kare testi ile analiz edilmiştir. Beklenen frekansların %20'den küçük olduğu durumlarda bu frekansların analize dahil edilmesi için "Monte Carlo Simulasyon Yöntemi" ile değerlendirme yapılmıştır. Tüm testler için p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmada elde ettiğimiz verilere göre, PKOS grubunun %21,11'ini normal kilolular, %11,11'ini fazla kilolu ve %17,78'ini obezler oluşturmaktadır. Kontrol grubu incelendiğinde %13,13 obez, %21,11'inin normal kilolu ve %15,56'sının fazla kilolu olduğu görülmektedir (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. PKOS ve Kontrol Grubunun VKİ Göre Kategorilerin Karşılaştırılması.

HASTALIK DURUMU	VKİ KATEGORİLERİ	n	%
PKOS	Obez	16	17,78%
	Fazla Kilolu	10	11,11%
	Normal Kilolu	19	21,11%
Kontrol	Obez	12	13,33%
	Fazla Kilolu	14	15,56%
	Normal Kilolu	19	21,11%
Toplam		90	100%

Yaptığımız çalışmada PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre serum Çinko ve serum Bakır düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ***(p<0,05).*** PKOS'lu hastalarda serum Çinko ve serum Bakır düzeylerinde kontrol grubundaki bireylerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. PKOS ve Kontrol grubunda parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	Hasta	Kontrol	p
İrisin (pg/ml)	140,64 (15,82-1000)	171,87 (6,89-1000)	0,327€
Çinko (µmol/L)	16,11 (8,72-24,21)	13,13 (7,10-22,77)	0,001€
Bakır (µg/dL)	147,72±40,28	118,13±41,65	0,001¥
Glukoz (mg/dl)	83,0 (51-106)	84,0 (60-140)	0,805€
İnsülin (µU/mL)	9,75±4,28	8,99±3,65	0,369¥
HOMA IR	1,8 (0,35-4,92)	1,65 (0,51-4,58)	0,580€

Nonparametrik veriler (€); Medyan (Min-Max) şeklinde gösterilmiştir

Parametrik veriler (¥) Ortalama ± SD şeklinde gösterilmiştir

Çalışmada elde ettiğimiz sounçlara göre, bakır ve irisin arasında negatif korelasyon vardır. Bakır ve irisin arasında (r:-0,215) zayıf korelasyon ilişkisi görülmuştur. Bakır ve çinko arasında pozitif korelasyon vardır. Bakır ve çinko arasında (r:0,483) orta korelasyon görüldü. İnsülin ve irisn arasında (r:-0,235) negatif korelasyon görülmüştür. İnsülin ve glukoz arasında pozitif ilişki görülmüştür. İnsülin ve glukoz arasında (r: 0,320) orta korelasyon görüldü. HOMA-IR ve irisin arasında negatif korelasyon görüldü, HOMA-IR ve irisin arasında (r=-0,241). HOMA-IR ve irisin arasında zayıf korelasyon görülmüştür. HOMA-IR ve glukoz arasında pozitif ilişki görülmüştür. HOMA-IR ve glukoz arasında (r= 0,593) pozitif güçlü bir korelasyon vardı. HOMA-IR ve insülin arasında (r=0,938, p<0**,**01) pozitif güçlü bir korelasyon görülmüştür (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Hastalık durumu değişkenine göre incelenen değişkenler ile arasındaki ilişkiler

n=90	r	p
Çinko- İrisin	-0,123	0,246
Bakır-İrisin	**-,215***	0,042
Bakır-Çinko	**,483****	0,001
Glukoz-İrisin	-0,122	0,251
Glukoz-Bakır	0,115	0,279
Glukoz-Çinko	-0,003	0,975
İnsülin-İrisin	**-,235***	0,026
İnsülin-Bakır	0,161	0,130
İnsülin-Çinko	-0,007	0,946
İnsülin-Glukoz	**,320****	0,002
HOMA IR- İrisin	**-,241***	0,022
HOMA IR- Bakır	0,157	0,140
HOMA IR- Çinko	-0,007	0,946
HOMA IR- Glukoz	**,593****	0,001
HOMA IR- İnsülin	**,938****	0,001

***p<0,05, **p<0,01.**

PKOS'lu hastalarda ve kontrol grubunda obez bireyleri karşılaştırdığımızda, PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre serum Çinko ve serum Bakır düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ***(p<0,05).*** PKOS'lu obezlerde serum Çinko ve serum Bakır değerlerinin kontrol grubundaki obez bireylerden daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo3.4)**.**

Tablo 3.4. Obez grubunun hastalık durumu değişkenine göre incelenen değişkenler ile karşılaştırılması

Obez	Hasta	Kontrol	p
İrisin (pg/ml)	128,88(15,82-1000)	101,32 (7,99-214,87)	0,486€
Çinko (µmol/L)	16,69±4,17	10,95±3,39	0,001¥
Bakır (µg/dL)	144,75 (68-200,5)	96,0 (53-140)	0,001€
Glukoz (mg/dl)	85,5(61-106)	88,5(71-140)	0,226€
İnsülin (µU/mL)	13,33±3,73	11,95±3,75	0,345¥
HOMA-IR	2,84±1,00	2,79±1,03	0,898¥

Nonparametrik veriler (€); Medyan (Min-Max) şeklinde gösterilmiştir

Parametrik veriler (¥) Ortalama ± SD şeklinde gösterilmiştir

Obez hastalarda ve bireylerde elde ettiğimiz sounçlara göre, bakır ve çinko arasında pozitif ilişki vardır. Bakır ve çinko arasında (r= 0,644) güçlü korelasyon görülmüştür. İnsülin ile bakır arasında (r= 0,432) pozitif korelasyon görülmüştür. HOMA-IR ile bakır arasında (r= 0,391) pozitif korelasyon görülmüştür. HOMA-IR ve glukoz arasında (r= 0,591) pozitif korelasyon görülmüştür. HOMA-IR ve insülin arasında pozitif ilişki vardır. HOMA-IR ve insülin arasında (r= 0,881) güçlü korelasyon görülmüştür. (Tablo 3.5).

Tablo 3.5. Obez grubun hastalık durumu değişkenleri için incelenen değişkenler ile arasındaki ilişkiler

n=28	r	P
Çinko- İrisin	-,086	,662
Bakır-İrisin	,118	,551
Bakır-Çinko	**,644****	,001
Glukoz-İrisin	-,124	,528
Glukoz-Bakır	,148	,451
Glukoz-Çinko	,054	,786
İnsülin-İrisin	,139	,482
İnsülin-Bakır	**,432***	,022
İnsülin-Çinko	-,023	,909
İnsülin-Glukoz	,164	,403
HOMA IR- İrisin	,067	,734
HOMA IR- Bakır	**,391***	,040
HOMA IR- Çinko	,008	,967
HOMA IR- Glukoz	**,591****	,001
HOMA IR- İnsülin	**,881****	,001

***p<0,05, **p<0,01.**

PKOS'lu hastalarda ve kontrol grubunda fazla kilolu bireyleri karşılaştırdığımzda, PKOS'lu Fazla kilolu hastalarda kontrol grubundaki fazla kilolu bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 3.6).

Tablo 3.6. Fazla kilolu grubunun hastalık durumu değişkenine göre incelenen değişkenler ile karşılaştırılması

Fazla Kilolu	Hasta	Kontrol	p
İrisin (pg/ml)	234,34 (16,44-408,89)	207,15 (38,86-1000)	0,682[€]
Çinko (µmol/L)	16,25 (10,59-20,31)	14,54 (12,41-22,77)	0,412[€]
Bakır (µg/dL)	122,25 (85-173)	135,10 (97-216)	0,429[€]
Glukoz (mg/dl)	78,60±14,63	78,86±11,27	0,963[¥]
İnsülin (µU/mL)	7,94±3,36	8,43±2,8	0,702[¥]
HOMA-IR	1,57±0,80	1,67±0,65	0,762[¥]

Nonparametrik veriler ([€]); Medyan (Min-Max) şeklinde gösterilmiştir

Parametrik veriler ([¥]) Ortalama ± SD şeklinde gösterilmiştir

Fazla kilolu PKOS'lu hastalarda ve kontrol bireylerde elde ettiğimiz sounçlara göre, insülin ve bakır arasında (r= 0,434) pozitif korelasyon görülmüştür. HOMA-IR ve glukoz arasında pozitif ilişki vardır. HOMA-IR ve glukoz (r= 0,606) güçlü korelasyon görülmüştür. HOMA-IR ve insülin arasında pozitif ilişki vardır. (r= 0,994) güçlü bir korelasyon görülmüştür (Tablo 3.7).

Tablo 3.7. Fazla kilolu grubun hastalık durumu değişkenleri için incelenen değişkenler ile arasındaki ilişkiler

n=24	r	p
Çinko- İrisin	,146	,495
Bakır-İrisin	-,024	,911
Bakır-Çinko	-,075	,728
Glukoz-İrisin	,221	,300
Glukoz-Bakır	,086	,691
Glukoz-Çinko	-,106	,622
İnsülin-İrisin	-,206	,333
İnsülin-Bakır	**,434***	,034
İnsülin-Çinko	-,093	,665
İnsülin-Glukoz	,357	,087
HOMA IR- İrisin	-,124	,563
HOMA IR- Bakır	,355	,089
HOMA IR- Çinko	-,091	,671
HOMA IR- Glukoz	**,606****	,002
HOMA IR- İnsülin	**,949****	,001

***p<0,05**, ****p<0,01.**

Normal kilolu PKOS'lu hastaları ve Normal kilolu kontrol grubundaki bireyleri karşılaştırdığımızda, PKOS'lu hastalarda serum Bakır düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ***(p<0,05).*** PKOS'lu hastalarda serum bakır değeri kontrol grubundaki bireylerden daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3.8).

Tablo 3.8. Normal kilolu bireylerde PKOS ve Kontorl grubunun karşılaştırılması

Normal Kilolu	Hasta	Kontrol	p
İrisin (pg/ml)	140,64 (25,63-504,43)	289,79 (6,89-1000)	0,204€
Çinko (µmol/L)	15,28±3,03	13,49±3,18	0,084¥
Bakır (µg/dL)	163,34±45,80	117,63±48,57	0,005¥
Glukoz (mg/dl)	81,11±13,28	80,47±10,45	0,871¥
İnsülin (µU/mL)	7,2 (3,7-17,10)	8,4 (3,5-13,3)	0,99€
HOMA-IR	1,57±0,63	1,52±0,73	0,805¥

Nonparametrik veriler (€); Medyan (Min-Max) şeklinde gösterilmiştir

Parametrik veriler (¥) Ortalama ± SD şeklinde gösterilmiştir

Normal kilolu PKOS'lu hastalarda ve kontrol bireylerde elde ettiğimiz sounçlara göre, çinko ve irisin arasında (r=-0,389) negatif korelasyon görülmüştür. Bakır ve irisin arasında (r=-0,546) negatif korelasyon görülmüştür. Bakır ve çinko arasında pozitif ilişki vardır. Bakır ve çinko arasında (r= 0,592) güçlü pozitif bir korelasyon görülmüştür. İnsülin ve irisin arasında (r=-0,379) negatif korelasyon görülmüştür. HOMA-IR ve irisin arasında (r=-0,433) negatif korelasyon görülmüştür. HOMA-IR ve bakır arasında (r= 0,335) pozitif korelasyon görülmüştür; HOMA-IR ile glukoz arasında (r= 0,435) pozitif korelasyon görülmüştür; HOMA-IR ve insülin arasında pozitif ilişki vardır. HOMA-IR ve insülin (r= 0,926) güçlü korelasyon görülmüştür (Tablo 3.9).

Tablo 3.9. Normal kilolu grubun hastalık durumu değişkenleri için incelenen değişkenler ile arasındaki ilişkiler

n=38	r	p
Çinko- İrisin	**-,389***	,016
Bakır-İrisin	**-,546***	,001
Bakır-Çinko	**,592****	,001
Glukoz-İrisin	-,205	,217
Glukoz-Bakır	,254	,124
Glukoz-Çinko	,074	,659
İnsülin-İrisin	**-,379***	,019
İnsülin-Bakır	,263	,111
İnsülin-Çinko	,177	,287
İnsülin-Glukoz	,122	,464
HOMA IR- İrisin	**-,433***	,007
HOMA IR- Bakır	**,335***	,040
HOMA IR- Çinko	,171	,305
HOMA IR- Glukoz	**,435****	,006
HOMA IR- İnsülin	**,926****	,001

***p<0,05, **p<0,01.**

4. TARTIŞMA

Polikistik Over Sendromu (PKOS), etyolojisi tam olarak bilinmese de kompleks, çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucunda açığa çıkan, sık görülebilen bir sendrom olarak tanımlanabilir. PKOS'un patofizyolojisinde insülinin etki ve sekresyon bozuklukları, gonadotropin değişiklikleri, bunların yanında genetik etkenler ön plandadır (2008, Evliyaoğlu 2011, Rosenfield ve Ehrmann 2016). PKOS'un patofizyolojisinde insülin direncinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan sayısız klinik ve deneysel çalışmalara rağmen etyolojisi hala net değildir (Vrbíková ve ark 2002, Kucur ve ark 2016).

Antioksidan olan çinko serbest radikal oluşumunu engeller ve oksidatif stresten koruyucu rolü vardır. Bunun yanında çinko; oksidatif hasarın neden olduğu romatolojik inflamatuar hastalıklar, alkolizm, karaciğer sirozu ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynar (Hess ve ark 2009, Belviranli ve ark 2018). Birçok çalışmada PKOS'lu hastalarda serum çinko düzeyleri araştırılmıştır, ancak bu çalışmaların sonuçları yetersiz kalmıştır (Abedini ve ark 2019).

Kurdoğlu ve ark. 2012 yılında Türkiye'de yaptığı çalışmada 35 PKOS hastası tanısı konulan ve 30 kontrol bireyden oluşan toplam 65 kişi çalışmaya dahil etmiştir. Çalışma sonucunda PKOS grubundaki hastaların çinko değeri 14,08 µmol/L kontrol grubunda ise 11,79 µmol/L bulumuştur. Ancak bu değerlerin referans aralığında kaldığını ve PKOS'ta rolü olup olmadığını göstermek için çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (Kurdoglu ve ark 2012).

Bizim çalışmamıza PKOS tanısı konulan 45 bireyden oluşan hasta grubu ve 45 bireyden oluşan sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 90 kişi dahil edildi. Çalışma sonucunda çinko değerleri sırasıyla PKOS'lu kadınlarda 16,11 (8,72-24,21) µmol/L ve kontrol grubunda 13,13 (7,10-22,77) µmol/L olarak bulunmuştur ve değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Yaptığımız çalışmada değerler, Kurdoğlu ve ark. yaptığı çalışmadaki gibi referans aralığında (10,7-17,5 µmol/L) kalmıştır. PKOS'lu hastalarda serum çinko düzeylerinin yüksek olmasının sebebinin bu hastaların geçmişte kullandıkları multivitamin takviyeleri gibi ilaç öykülerinin bulunması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Chakraborty ve ark.larının 2013 yılında Hindistan'da yaptığı çalışmada 132 PKOS hastası ve 46 kontrol çalışmaya dahil etmiştir. Chakraborty ve ark.larının çalışmasında HOMA-IR PKOS'lu hastalarda 2,21 kontrol grubunda 1,27 (Chakraborty ve ark 2013) iken, PKOS grubunda serum çinko düzeylerini 9,18 µmol/L, kontrol grubunda ise 8,57 µmol/L olarak bulmuştur ve istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda PKOS hastaları ve kontrol grubu arasında, serum çinko düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark görülmüştür. Çinkonun azalması insülin direncine yol açabilir. Gıda takviyelerinin alınması insülin duyarlığını artırabilir, PKOS'lu kadınlarda çinkonun eksikliğiyle insülin direnci tespit edilebilir.

Kulhan ve ark. 2017'de yaptığı bir çalışmada 65 PKOS hastası ve 67 kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. PKOS grubunda serum çinko düzeyleri 14,60 µmol/L kontrol grubunda ise 13,65 µmol/L olarak bulunmuştur (Kulhan ve ark 2017). Yaptığımız çalışma gibi bu çalışmada da değerler referans (10,7-17,5 µmol/L) aralığında kalmıştır. PKOS'lu hastalarda çinkonun yüksek olması etnik köken farklılığı olarak Türkiye'deki veya ilde yaşayan iklim değişikliği neden olan kadınlara özgü olabilir.

Kanafchian ve arkadaşları İran'da yaptığı çalışmada 60 PKOS tanısı konulan ve 90 kontrol grubu toplamda 150 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Serum çinko düzeyleri PKOS grubunda 12,44 µmol/L kontrol gurubundaysa 16,57 µmol/L veriler elde edilmiştir ve çalışmanın sonucunda PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük sonuçlar tespit edilmiştir (Kanafchian ve ark 2018). Yapılan çalışmalarda çinko düzeyleri genellikle referans aralığında kalmıştır. Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda serum çinko düzeylerinin yüksek olmasının sebebinin bu hastaların geçmişte kullandıkları multivitamin takviyeleri ve oral kontraseptif gibi ilaç öykülerinin bulunması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çinkonun yüksekliği etnik köken farklılığı olarak Türkiye'deki kadınlara özgü olabilir.

Çalışmamızda çinko değerleri sırasıyla PKOS'lu obez kadınlarda 16,69±4,17 µmol/L ve obez kontrol grubunda 10,95±3,39 µmol/L olarak bulunmuştur ve değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). PKOS'lu obez hastalarda serum çinko düzeyleri kontrol grubundaki bireylerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Fazla kilolu bireylerde Çinko değerleri sırasıyla PKOS'lu kadınlarda 16,25 (10,59-20,31) µmol/L ve kontrol grubunda 14,54 (12,41-22,77) µmol/L olarak bulunmuştur. İncelenen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Normal kilolu bireylerde ise çinko değerleri sırasıyla PKOS'lu kadınlarda 15,28±3,03 µmol/L ve kontrol grubunda 13,49±3,18µmol/L olarak tespit edilmiştir. İncelenen değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Elde ettiğimiz serum çinko düzeyleri normal referans aralığında kalmıştır. HOMA-IR ile çinkonun arasında obezler, fazla kilolu ve normal kilolu bireyler arasında bir ilişki saptanmamıştır. Sonuç olarak, HOMA-IR ve çinko arasında ilişki kurulamamasının sebebinin, serum çinko düzeylerinin referans aralığında bulunmuş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bakır insan sağlığı için temel bir element olup yapısal proteinlerin stabilitesi ve metabolik basamaklar için hayati rol oynar. Fizyolojik işlevleri arasında kemik mineralizasyonu, bağ dokusu sentezi, antioksidan koruma, kolesterol metabolizması ve bağışıklık metabolizması yer alır. Artmış bakır seviyeleri, kadınlarda vasküler hastalık riskinin artmasından sorumlu olabilir (Celik ve ark 2013, Belviranli ve ark 2018). Literatürde yapılmış olan bazı çalışmalarda oksidatif stres artışının PKOS patogenezinde etkili olabileceği belirtilmiştir. (Fenkci ve ark 2003, Kurdoglu ve ark 2012).

Kurdoğlu ve ark. 2012 yılında Türkiye'de yaptığı çalışmada 35 PKOS hastası tanısı konulan ve 30 kontrol bireyden oluşan toplam 65 kişi çalışmaya dahil etmiştir. Çalışmaları sonucunda PKOS grubundaki hastaların bakır değeri 75 µg/dL olarak bulunurken kontrol grubunda ise 64 µg/dL bulunmuş ve PKOS hastalarının serum bakır düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulumuştur ***(p <0.001)***. Ayrıca PKOS'lu hastalarda bakır düzeyi VKİ ile negatif korelasyon göstermiştir. Literatürde PKOS'lu hastalarda serum bakır seviyesini ve VKİ ile ilişkisini analiz eden bir çalışma olmadığı söylenmiştir (Kurdoglu ve ark 2012).

Bizim çalışmamızda PKOS tanısı konulan 45 bireyden oluşan hasta grubu ve 45 bireyden oluşan sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 90 kişi dahil edildi. Çalışma sonucunda bakır değerleri sırasıyla PKOS'lu kadınlarda 147,72±40,28 µg/dL ve kontrol grubunda 118,13±41,65 µg/dL olarak bulunmuştur ve değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Ayrıca PKOS'lu obez bireylerde bakır düzeyi 144,75 (68-200,5) µg/dL kontrol grubunda ise 96,0 (53-140) µg/dL olarak ölçülmüştür ve ve değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bakır ile çinko düzeyleri arasında ($r= 0,644$) pozitif korelasyon görülmüştür ve HOMA-IR ile bakır arasında ise ($r= 0,391$) pozitif bir korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Normal kilolu PKOS'lu bireylerde bakır düzeyi 163,34±45,80 µg/dL kontrol grubunda ise 117,63±48,57µg/dL olarak ölçülmüştür ve değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bakır düzeylerin PKOS'ta vücut kitle indeksin bağımsız olarak yüksek bulunmuştur. Bakır ve irisin arasında ($r=-0,546$) negatif korelasyon görülürken, çinko ile ($r= 0,592$) pozitif bir korelasyon görülmüştür. HOMA-IR ile Bakır arasında ($r= 0,335$) pozitif korelasyon görülmüştür. İnsülin direnci artışı oksidatif stresin artmasına neden olabilir ve bu da PKOS'lu bireylerde bakırın artmasına sebep olabilmektedir. PKOS'lu bireylerde bakırın yükselmesi vasküler hastalıkların habercisi olabileceği düşünülmektedir (Celik ve ark 2013).

Pratip ve ark. yaptıkları çalışmada PKOS hastalarında insülin direnci birlikteliği ile anlamlı olarak artan kontrollerden daha yüksek serum bakır seviyesi gözlenmiştir ($p <0.04$). Enzimatik rollerine ek olarak, bakır benzer şekilde reaktif oksijen türlerinin oluşumunu katalize ederek ve glutatyon seviyelerini azaltarak oksidatif stresi indükleyebilir. Bizim çalışmamızda PKOS'lu hastalarda bakır düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PKOS'lu hastalarda bakır düzeyleri ile HOMA-IR arasında bir ilişkşi saptanmadı. Ancak PKOS'lu obez bireylerde HOMA-IR ile bakır arasında ($r= 0,391$) pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Reaktif oksijen türlerinin yükselmesiyle bakır düzeyleri PKOS'lu hastalarda yüksek çıkmış olabilir reaktif oksijen türlerini çalışamya dahil edip bakır düzey ile ilişkisini PKOS'lu net olarak aydınlatılabilir.

Maryam Kanafchian ve ark. yaptıkları çalışmada serum bakır seviyeleri PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Çelik ve ark. yaptıkları çalışmada PKOS'lu kadınlarda VKİ 21,90 (kg/m^2), HOMA-IR 1,61 ve bakır düzeyi 99,2 µg/dL kontrol ise HOMA-IR 1,31, VKİ 21,61 (kg/m^2) ve bakır düzeyi 85,28 µg/dL olarak bulunmuştur. Bakır seviyelerinin yüksek olmasının erken vasküler hastalık riskinin artmasından sorumlu olabileceği gösterilmiştir (Celik ve ark 2013, Kanafchian ve ark 2018, Kanafchian ve ark 2020).

Bizim çalışmamızda PKOS'lu normal kilolu hastalarda VKİ 22,05 (kg/m^2), kontrol grubunda ise VKİ 21,94 (kg/m^2) olarak bulunmuştur. Bakır düzeyleri PKOS'lu hastalarda kontrol bireylerinden daha yüksek saptanmıştır ve değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Normal kilolu hastalarda, HOMA-IR ile Bakır arasında ($r= 0,335$) pozitif korelasyon vardı. Oksidatif stresin artması sonucu ve insülin direnci artışı PKOS'lu bireylerde ve obez PKOS'lularda bakırın artmasına sebep olabilir. Elde edilen sonuçlara göre, oksidatif stresin bakır düzeylerinde etkili olması ile PKOS'un patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Termojenik bir protein olan irisin beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya çevirir, bu sayede enerji harcanmasına neden olur (Boström ve ark 2012, Aydin 2014). İrisin sentezi çoğunlukla iskelet kas dokusunda olurken, sentez kalp kasında da olmaktadır (Boström ve ark 2012). Yapılan çalışmalarda serum irisin seviyesinin T2DM, obezite ve metabolik sendrom (MetS) dahil metabolik hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Masaeli ve ark 2019). İrisinin PKOS gelişimindeki rolü hala belirsizdir (Wang ve ark 2018).

Abali ve ark. yaptıkları çalışmada yağ asidi bağlayıcı protein-4 (FABP4) ve irisin konsantrasyonlarını değerlendirmiştir. Çalışmaya PKOS tanısı konulan 49 bireyden oluşan hasta grubu ve 39 bireyden oluşan sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 88 kişi dahil etmişlerdir. Çalışmaları sonucunda serum irisin değeri PKOS'ta 158.5 ± 123.3 ng/ml, HOMA-IR 2,1 kontrol grubunda ise serum irisin değeri 222.9 ± 152.2 ng/ml, HOMA-IR ise 1,9 olarak bulunmuştur. PKOS'lu kadınlarda ortalama serum irisin konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı

derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). PKOS'lu kadınlarda yağ asidi bağlayıcı protein-4 kontrol bireylere göre düşük olduğu ancak fark saptanmadığı bildirilmiştir. PKOS'un miyositlerden gelen irisin ekspresyonu üzerinde bir etkisi olabileceği önerilmiştir (Abali ve ark 2016). Bizim çalışmamızın sonucunda PKOS'lu hastalarda serum irisin değeri 140,64 (15,82-1000) pg/ml, HOMA-IR 1,8 (0,35-4,92) kontrol grubunda ise serum irisin değeri 171,87 (6,89-1000) pg/ml, HOMA-IR 1,65 (0,51-4,58) olarak bulunmuştur. Serum irisinin kontrol grubunda ortalaması PKOS'luların ortalamasından fazla olsa da aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

PKOS'lu kadınlarda kaslarda bozulmuş peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör-gama koaktivatörü 1 alfa, (PGC1a) irisinin ekspresyonuna ve fonksiyonunda değişime neden olabilmektedir. PGC1a enerji metabolizmasında önemli rol oynar ve yaşam tarzı ile obezite ve diyabet arasındaki ilişkiye katılmaktadır. Bununla birlikte yağ asidi bağlayıcı proteinlerin metabolizması da irisin metabolizmasıyla birlikte değişir. Çalışmamızda gözlenen düşük irisin seviyeleri sonucunda PKOS'lu bireylerde kaslardaki bozulmuş PGC1a ekspresyonuna ve fonksiyonu düşük irisin seviyelerine neden olabileceği düşünülmektedir.

Li ve arkadaşları normal ve PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki irisin düzeyleri araştırılmıştır. İrisin düzeylerinin PKOS'lu hastalarda kontrollere göre aşırı kilolu ve obez hastalarda her iki gruptaki zayıf kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. 6 aylık metformin tedavisinden sonra, gelişmiş IR sonrası PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki irisin önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir ve irisin PKOS'lu kadınlarında IR'nin yararlı bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir (Li ve ark 2015).

Bizim çalışmamızda ise PKOS'lu hastaların serum irisin düzeyleri kontrol grubuna göre değer olarak düşüktü ancak anlamlı fark yoktu. Ayrıca insülin ve HOMA-IR irisin düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı. PKOS'lu obez bireylerde serum irisin 128,88 (15,82-1000) pg/ml, HOMA-IR 2,84±1,00 ve kontrol grubunda serum irisin 101,32 (7,99-214,87) pg/ml, HOMA-IR 2,79±1,03 olarak bulunmuştur ancak irisin arasında istatiksel bir fark gözlenlenmemiştir. PKOS'lu obez hastalarda serum irisin değer olarak fazla sonuçlansa da ilginç bir şekilde

kontrol bireyler arasında herhangi istatiksel bir fark gözlenlenmedi. HOMA-IR ile irisin arasında bir ilişki saptanmadı.

Gao ve ark. PKOS'lu hastalarda irisin ile kemik mineralinin ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmaya PKOS tanısı konulan 52 ve 39 kontrol bireyleri çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaların sonucunda serum irisin düzeyi PKOS'lu hastalarda normal kilolu bireylerde 448,97 ng/ml fazla kilolu ve obezlerde ise 479,33 ng/ml, kontrol grubunda serum irisin düzeyi normal kilolu bireylerde 480,96 ng/ml fazla kilolu ve obez bireylerde ise 541,05 ng/ml olarak bulunmuştur. İrisin düzeyleri PKOS'lu hastalarda kontrol bireylere göre azalmış olsa da değerler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Gao ve ark 2016).

Bizim çalışmamızda PKOS'lu hastalarda ve kontrol bireylerde normal kilolu, fazla kilolu ve obezlerde de serum irisin arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Pukajło ve ark. çalışmasında irisin plazma konsantrasyonu PKOS'lu hastalarda ve kontrol grubunda analiz edilmiştir. Çalışmada elde ettikleri irisin düzeyleri PKOS'lu hastalarda irisin plazma konsantrasyonu 544 ± 767 kontrol bireylerde ise 508 ± 522 ng/ml bulunmuştur ancak anlamlı bir fark elde edilememiştir. Ayrıca irisin ile steroid hormonu, testosteron ve androstenedion bir ilişki gözlenmemiştir. Bu çalışma ile ilk kez irisin plazma konsantrasyonu ile vücut yağ dağılımı arasındaki ilişki rapor edilmiştir. Bu nedenle yağ dokusu irisin salgılanmasının önemli bir yeri olarak düşünülmelidir. İrisin , enerji homeostazına karışan fonksiyonel bir molekül olarak tanımlandığından, obezite ve obezite ile ilgili bozukluklar için gelecekteki tedaviler için varsayılan bir hedef olarak düşünülebilmiştir (Pukajło ve ark 2015). Bizim çalışmamızda ise hem obezler hem normal kilolularda serum irisin arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Elde ettiğimiz değerler gruplar arasında fark olsa da anlamlı olarak fark saptanamadı.

Wang ve ark. yaptıkları meta analiz çalışmalarında irisin düzeyleri PKOS'lu hastalarda kontrol bireylere göre yüksek bulunmuş ancak popülasyonlarında dolaşımdaki irisin düzeyleri ile IR arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlememiştir. (Wang ve ark 2018).

Bizim çalışmamızda ise insülin ve HOMA-IR irisin düzeyleri arasında negatif korelasyon görüldü hatta normal kilolu PKOS'lu hastalarda ve kontrol grubununda

serum irisin düzeylerinde İnsülin ve irisin arasında (r=-0,379) negatif korelasyon görülmüştür. HOMA-IR ile irisin arasında HOMA-IR ve irisin (r=-0,433) negatif bir korelasyon görülmüştür.

Sonuç olarak PKOS ve kontrol grubundaki bireylerin irisin değerleri arasında fark olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Kontrol grubunda VKİ'ye göre değerlendirme yapıldığında değerler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ve HOMA-IR ile irisin arasında negatif yönde bir ilişki gözlemlenmiştir. PKOS'lu kadınlarda PGC1a irisinin ekspresyonuna ve fonksiyonunda değişime neden olabilir.

Çalışmamızda; obez ve obez olmayan PKOS hastalarında ve kontrol olgularında serum irisin, bakır ve çinko düzeyleri ile insülin direnci arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmamızın sonucunda hem PKOS'lularda hem de obez PKOS'lularda serum bakır ve serum çinko hem kontrol grubundaki bireylere göre hem de kontrol grubundaki obez bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı saptandı ($p<0,05$). Ancak irisin düzeylerinde istatiksel anlamlı bir fark yoktu ($p<0,05$). Obezlerde insülin direnci ile serum bakır düzeyleri arasında pozitif ilişki görülürken, insülin direnci ile çinko ve irisin düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p<0,05$). PKOS'lu fazla kilolu bireyler ile kontrol grubundaki fazla kilolu bireyler kıyaslandığında değişkenler arasında anlamlı bir fark ve herhangi bir ilişki gözlemlenmemişken ($p<0,05$); normal kilolu PKOS'lular ile kontrol grubu normal kilolu bireyler kıyaslandığında; PKOS'lularda serum bakır düzeyleri kontrol grubundakilere göre yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p<0,05$), insülin direnci ile serum irisin düzeyleri arasında negatif yönde serum bakır düzeyleri arasında ise pozitif yönde ilişki gözlemlenmişken serum çinko ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. PKOS'lu hastalarında bakır, çinko ve irisin arasında bir çalışma olmadığından aralarında bir ilişki veya rolü olup olmadığını göstermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çinko, PKOS'lu bireylerde ve obez PKOS'lularda kontrol bireylere göre yüksek çıkmıştır. Çinkonun yüksekliği etnik köken farklılığı olarak Türkiye'deki kadınlara özgü olabilir ve Türkiye'de yapılmış olan birkaç çalışmayla uyumulu çıkmıştır. Bakırın PKOS'lu bireylerde, obez PKOS'lularda ve normal kilolu PKOS'lularda kontrol bireylere göre yüksek çıkması oksidatif stres artışı ile ilişkilendirilebilir. Oksidatif stresin artması sonucu ve insülin direnci artışı PKOS'lu bireylerde ve obez PKOS'lularda bakırın artmasına sebep olabilir. Bakırın yüksek çıkması vasküler hastalıkların habercisi olabilir. Metabolik komplikasyonları önlemek için bu elementlerin rutin olarak izlenmesi önerilebilir. İrisinin PKOS'lu bireylerde ve obezlerde yüksek çıkmasını beklerken elde ettiğimiz veriler arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da gözlenen düşük irisin seviyeleri PKOS'lu bireylerde kaslarda bozulmuş PGC1a ekspresyonuna neden olabilir. Bütçenin yeterli olması durumunda lipitlerin PKOS'la ilişkisi araştırılabilir.

PKOS'lu hastalarda serum çinko ve bakır düzeylerinin yüksek olmasının sebebi ve serum irisin düzeylerinin arasında fark olmamasının nedeni bu hastaların geçmişte kullandıkları metformin, multivitamin takviyeleri ve oral kontraseptif gibi ilaç öykülerinin bulunması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar neticesinde literatüre bakıldığında bu zamana kadar yapılmış çalışmalarda obez PKOS'lu hastalar ile obez kontrol bireylerinin karşılaştırılması, normal kilolu PKOS'lular ile normal kilolu kontrol grubu bireylerinin karşılaştırılması ve fazla kilolu PKOS'lular ile fazla kilolu kontrol grubundaki bireylerin karşılaştırılması ilk kez bu çalışma ile yapılmıştır. Bu sebeple yeni çalışmalar için farklı bilgiler literatüre kazandırılmıştır.

Böyle bir çalışmada toplanan numunelerin tüp bebek merkezlerine ek olarak PKOS'lu hastaların başvurduğu farklı birimlerden de toplanması sonuçların değerlendirilmesinde ve farklı sonuçların elde edilmesinde katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

2008. Polikistik over sendromu ve hirsutizm. 63, 99-107.

Abali R, Temel Yuksel I, Yuksel MA, Bulut B, Imamoglu M, Emirdar V, Unal F, Guzel S, Celik CJJoO, Gynaecology, 2016. Implications of circulating irisin and Fabp4 levels in patients with polycystic ovary syndrome. Reproduction, 36, 7, 897-901.

Abedini M, Ghaedi E, Hadi A, Mohammadi H, Amani RJJoTEiM, Biology, 2019. Zinc status and polycystic ovarian syndrome: A systematic review and meta-analysis. 52, 216-21.

Adam B YM, 2012. Tıbbi biyokimya. Nobel Tıp Kitabevleri. 512-3.

AKALTUN. AU, 2014. To investigate the association of genetic polymorphism of the gene encoding for endothelial nitric oxide synthase (NOs3), with occurrence of the polycystic ovary syndrome (PCOS). Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Akarsu T, 2013. Tokat ili bölgesi eser elementleri (Selenyum, Çinko, Bakır) referans aralıkları, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

ARIKAN Ş, Gizem AJTSBD, İrisin ve Egzersiz. 2, 2, 106-14.

Aslan NN, Yardımcı HJGÜSBD, 2017. Obezite üzerine etkili yeni bir hormon: İrisin. 6, 3, 176-83.

Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HcFJTJoCE, Metabolism, 2000. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. 85, 7, 2434-8.

Aydin S, 2014. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. J Peptides, 56, 94-110.

Aydos A, Öztemur Y, Gür Dedeoğlu BJTBoH, Biology E, Polycystic ovary syndrome and molecular approaches. 73, 1, 81-8.

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AEJF, sterility, 2009. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. 91, 2, 456-88.

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AEJTJoCE, Metabolism, 2006. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. 91, 11, 4237-45.

Azziz R, Sanchez L, Knochenhauer E, Moran C, Lazenby J, Stephens K, Taylor K, Boots LJTJoCE, Metabolism, 2004. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. 89, 2, 453-62.

Bakır ÖD, Çinko KuVKKB, Kan BCJİİÜSBE, 1998. Serum ve Değişik Dokularındaki Element Konsantrasyonlarının Ölçülmesi ve Besi Performansına Etkilerinin Saptanması.(tez).

Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatraisak K, Manning PJ, West C, Jacobs HSJHr, 1995. Andrology: Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. 10, 8, 2107-11.

Barbosa G, de Sá LBPC, Rocha DRTW, Arbex AKJOJoE, Diseases M, 2016. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and fertility. 6, 01, 58.

Bauwens M, Wierts R, van Royen B, Bucerius J, Backes W, Mottaghy F, Brans BJEjonm, imaging m, 2014. Molecular imaging of brown adipose tissue in health and disease. 41, 4, 776-91.

Baysal BJİCTFSTEESD, 2008. Polikistik over sendromu ve hirsutizm. 63, 99-107.

Bednarska S, Siejka AJACEM, 2017. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new. 26, 2, 359-67.

Belviranli M, Okudan N, Karakuyu NJHmb, investigation c, 2018. The association between irisin levels, element distribution and oxidative stress markers in adolescent swimmers. 34, 3.

Birdsall MA, Farquhar CM, White HDJAoim, 1997. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. 126,

1, 32-5.
Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZJN, 2012. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. 481, 7382, 463-8.
Boyar HIJDTD, 2013. Kadin infertilitesi ve endokrinolojik hastaliklar/Female infertility and endocrinological diseases. 40, 4, 700.
Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BOJHR, 2016. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. 31, 12, 2841-55.
Bremer AAJMs, disorders r, 2010. Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. 8, 5, 375-94.
Broekmans F, Knauff E, Valkenburg O, Laven J, Eijkemans M, Fauser BJBAIJoO, Gynaecology, 2006. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. 113, 10, 1210-7.
Bullinger M, Quitmann JJDicn, 2014. Quality of life as patient-reported outcomes: principles of assessment. 16, 2, 137.
Cai L, Li X, Song Y, Cherian MJCMC, 2005. Essentiality and Toxicology of Zinc and Copper and its chelation therapy.
Carvalho LM, dos Reis FM, Candido AL, Nunes FF, Ferreira CN, Gomes KBJEr, 2018. Polycystic Ovary Syndrome as a systemic disease with multiple molecular pathways: a narrative review. 52, 4, 208-21.
Castillo-Quan JIJDm, mechanisms, 2012. From white to brown fat through the PGC-1α-dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. 5, 3, 293-5.
Celik C, Bastu E, Abali R, Alpsoy S, Guzel EC, Aydemir B, Yeh JJGE, 2013. The relationship between copper, homocysteine and early vascular disease in lean women with polycystic ovary syndrome. 29, 5, 488-91.
Chakraborty P, Ghosh S, Goswami S, Kabir SN, Chakravarty B, Jana KJBter, 2013. Altered trace mineral milieu might play an aetiological role in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. 152, 1, 9-15.
Chang CL, Huang SY, Soong YK, Cheng PJ, Wang C-J, Liang ITJTJoCE, Metabolism, 2014. Circulating irisin and glucose-dependent insulinotropic peptide are associated with the development of polycystic ovary syndrome. 99, 12, E2539-E48.
Choi Y-K, Kim M-K, Bae KH, Seo H-A, Jeong J-Y, Lee W-K, Kim J-G, Lee I-K, Park K-GJDr, practice c, 2013. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. 100, 1, 96-101.
Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF, Fitzpatrick LAJTJoCE, Metabolism, 2003. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. 88, 6, 2562-8.
Coleman JEJArob, 1992. Zinc proteins: enzymes, storage proteins, transcription factors, and replication proteins. 61, 1, 897-946.
DALI AKA, ATOMİK ABSORPSİYON SPEKTROSKOPİSİ İLE SAÇTA ESER ELEMENT TAYİNİNDE FARKLI ÖRNEK HAZIRLAMA YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.
De Groot P, Dekkers O, Romijn J, Dieben S, Helmerhorst FJHru, 2011. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. 17, 4, 495-500.
de Melo AS, Rodrigues JK, Junior AAJ, Ferriani RA, Navarro PAJR, 2017. Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: an evaluation during ovarian stimulation for intracytoplasmic sperm injection. 153, 1, 97-105.
Di Pietro M, Pascuali N, Parborell F, Abramovich DJR, 2018. Ovarian angiogenesis in polycystic ovary syndrome. 155, 5, R199-R209.
Diamanti-Kandarakis EJIjoo, 2007. Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome. 31, 2, S8-S13.
Divyashree S, Janhavi P, Ravindra P, Muthukumar SJLs, 2019. Experimental models of

polycystic ovary syndrome: An update. 116911.
Ebert T, Focke D, Petroff D, Wurst U, Richter J, Bachmann A, Lossner U, Kralisch S, Kratzsch J, Beige JJEJE, 2014. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. 170, 4, 501-6.
Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial JJDc, 1999. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. 22, 1, 141-6.
ESHRE TR, Fertility A-SPCWGJ, sterility, 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. 81, 1, 19-25.
Evliyaoglu OJTPA, 2011. Polycystic ovary syndrome and hirsutism/Polikistik over sendromu ve hirsutizm. S97-S.
Evliyaoğlu OJTPA, 2011. Polikistik over sendromu ve hirsutizm. 46, 11, 8-13.
Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser MJF, sterility, 2003. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. 80, 1, 123-7.
Fraser IS, Kovacs GJBP, Obstetrics RC, Gynaecology, 2004. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. 18, 5, 813-23.
Gaetke LM, Chow CKJT, 2003. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. 189, 1-2, 147-63.
Gao S, Cheng Y, Zhao L, Chen Y, Liu YJDmr, reviews, 2016. The relationships of irisin with bone mineral density and body composition in PCOS patients. 32, 4, 421-8.
Giallauria F, Palomba S, Vigorito C, Tafuri MG, Colao A, Lombardi G, Orio F. Androgens in polycystic ovary syndrome: the role of exercise and diet. Seminars in reproductive medicine, 306-15.
Glueck CJ, Dharashivkar S, Wang P, Zhu B, Gartside PS, Tracy T, Sieve LJEJoO, Gynecology, Biology R, 2005. Obesity and extreme obesity, manifest by ages 20–24 years, continuing through 32–41 years in women, should alert physicians to the diagnostic likelihood of polycystic ovary syndrome as a reversible underlying endocrinopathy. 122, 2, 206-12.
Gutiérrez-Fisac J, Guallar-Castillón P, León-Muñoz L, Graciani A, Banegas J, Rodríguez-Artalejo FJOr, 2012. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008–2010: the ENRICA study. 13, 4, 388-92.
Haase H, Maret WJB, 2005. Protein tyrosine phosphatases as targets of the combined insulinomimetic effects of zinc and oxidants. 18, 4, 333-8.
Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi JJHRiP, 2007. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. 68, 5, 209-17.
Hess SY, Lönnerdal B, Hotz C, Rivera JA, Brown KHJF, bulletin n, 2009. Recent advances in knowledge of zinc nutrition and human health. 30, 1_suppl1, S5-S11.
Hofmann T, Elbelt U, Stengel AJP, 2014. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis–a critical update. 54, 89-100.
Huang A, Brennan K, Azziz RJF, sterility, 2010. Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria. 93, 6, 1938-41.
Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, Mantzoros CSJM, 2012. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. 61, 12, 1725-38.
IŞIK Y, 2019. Polikistik over sendromlu genç yetişkin kadınlarda oksidatif stres parametresi tiyol/disülfid dengesinin, periodontal bulgular ve'the ınternatıonal carıes detectıon and assessment system (ICDAS ıı)'kriterlerine göre diş çürüğü lezyonlarıyla birlikte değerlendirilmesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi/Tıp Fakültesi/Kadın Hastalıkları ve Doğum ….
Kanafchian M, Esmaeilzadeh S, Mahjoub S, Rahsepar M, Ghasemi M, 2020. Status of serum

copper, magnesium, and total antioxidant capacity in patients with polycystic ovary syndrome. Biological Trace Element Research, 193, 1, 111-7.
Kanafchian M, Mahjoub S, Esmaeilzadeh S, Rahsepar M, Mosapour AJMEFSJ, 2018. Status of serum selenium and zinc in patients with the polycystic ovary syndrome with and without insulin resistance. 23, 3, 241-5.
Kara B, 2018. Polikistik over sendromlu (PKOS) hastaların farklı vücut kitle endeksi (BMI) gruplarında MPV değerlerinin karşılaştırılması, Maltepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
Karfopoulou E, Brikou D, Mamalaki E, Bersimis F, Anastasiou CA, Hill JO, Yannakoulia MJEjon, 2017. Dietary patterns in weight loss maintenance: results from the MedWeight study. 56, 3, 991-1002.
Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, Kandhro GAJBter, 2008. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. 122, 1, 1-18.
Kiddy D, Sharp P, White D, Scanlon M, Mason H, Bray C, Polson D, Reed M, Franks SJCe, 1990. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. 32, 2, 213-20.
Kim J, Lee SJNr, practice, 2012. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and metabolic risk factors in obese Korean women. 6, 3, 221-5.
KINA., 2013. Polikisitk Over Sendromlu Hastalarda XRCC1, APE1 ve XPD DNA Onarım Genlerindeki Genetik Polimorfizmin Araştırılması.
Kucur SK, Yüksel B, Seven A, Polat M, Keskin N, Aksoy ANJMKÜTD, 2016. Farklı Dört Polikistik Over Sendromu Fenotipinin Klinik Ve Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması. 7, 26.
Kulhan M, Kulhan NG, Nayki UA, Nayki C, Ata N, Ulug P, Mertoglu CJAoMS-CD, 2017. Assessment of the relationship between serum vitamin (A, B 12, C, D, folate) and zinc levels and polycystic ovary syndrome. 2, 1, 62-9.
Kurdoglu Z, Kurdoglu M, Demir H, Sahin HJH, toxicology e, 2012. Serum trace elements and heavy metals in polycystic ovary syndrome. 31, 5, 452-6.
Kurdoglu Z, Ozkol H, Tuluce Y, Koyuncu IJJoEI, 2012. Oxidative status and its relation with insulin resistance in young non-obese women with polycystic ovary syndrome. 35, 3, 317-21.
Li M, Yang M, Zhou X, Fang X, Hu W, Zhu W, Wang C, Liu D, Li S, Liu HJTJoCE, Metabolism, 2015. Elevated circulating levels of irisin and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome. 100, 4, 1485-93.
Lim SS, Davies M, Norman RJ, Moran LJHru, 2012. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. 18, 6, 618-37.
Lujan ME, Chizen DR, Pierson RAJJoo, Canada g, 2008. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: pitfalls and controversies. 30, 8, 671-9.
Lv J, Pan Y, Li X, Cheng D, Ju H, Tian J, Shi H, Zhang YJH, Research M, 2015. Study on the distribution and elimination of the new hormone irisin in vivo: new discoveries regarding irisin. 47, 08, 591-5.
Mahjoub S, Masrour-Roudsari JJCjoim, 2012. Role of oxidative stress in pathogenesis of metabolic syndrome. 3, 1, 386.
Marchand GB, Carreau A-M, Laforest S, Côté J-A, Daris M, Cianflone K, Prehn C, Adamski J, Tchernof AJHmb, investigation c, 2018. Circulating steroid levels as correlates of adipose tissue phenotype in premenopausal women. 34, 1.
Masaeli A, Nayeri H, Mirzaee MJH, Research M, 2019. Effect of metformin treatment on insulin resistance markers, and circulating irisin in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). 51, 09, 575-9.
Mazloomi S, Alizadeh N, Aminzare M, Niroomand S, Mousavi SNJBTER, 2017. Serum zinc and adiponectin levels in patients with polycystic ovary syndrome, adjusted for anthropometric, biochemical, dietary intake, and physical activity measures.

Milajerdi A, Jazayeri S, Bitarafan V, Hashemzadeh N, Shirzadi E, Derakhshan Z, Mahmoodi M, Rayati A, Djazayeri A, Akhondzadeh SJJoN, Metabolism I, 2017. The effect of saffron (Crocus sativus L.) hydro-alcoholic extract on liver and renal functions in type 2 diabetic patients: A double-blinded randomized and placebo control trial. 9, 6-11.

Najem F, Elmehdawi R, Swalem AJLJoM, 2008. Clinical and Biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Benghazi-Libya; a retrospective study. 3, 2, 71-4.

Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TEJTL, 2007. Polycystic ovary syndrome. 370, 9588, 685-97.

Obezite D, Grubu HÇ, (2014). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara.

Özer A, Bakacak M, Kıran H, Ercan Ö, Köstü B, Kanat-Pektaş M, Kılınç M, Aslan FJGP, 2016. Increased oxidative stress is associated with insulin resistance and infertility in polycystic ovary syndrome. 87, 11, 733-8.

Papakonstantinou E, Kechribari I, Mitrou P, Trakakis E, Vassiliadi D, Georgousopoulou E, Zampelas A, Kontogianni M, Dimitriadis GJEjocn, 2016. Effect of meal frequency on glucose and insulin levels in women with polycystic ovary syndrome: a randomised trial. 70, 5, 588-94.

Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski BJJoei, 2017. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. 40, 1, 1-8.

Polat Y, Çoban OJİÜSBD, Güreşçilere Uygulanan Koenzim Q10 ve Çinko Takviyesinin Bazı Eser Elementler ve Yağ Asitleri Üzerine Olan Etkinin İncelenmesi. 4, 1-2, 32-8.

Pukajło K, Łaczmański Ł, Kolackov K, Kuliczkowska-Płaksej J, Bolanowski M, Milewicz A, Daroszewski JJGE, 2015. Irisin plasma concentration in PCOS and healthy subjects is related to body fat content and android fat distribution. 31, 11, 907-11.

Qiu S, Cai X, Yin H, Zügel M, Sun Z, Steinacker JM, Schumann UJM, 2016. Association between circulating irisin and insulin resistance in non-diabetic adults: a meta-analysis. 65, 6, 825-34.

Quarterman J, Mills C, Humphries WJB, communications br, 1966. The reduced secretion of, and sensitivity to insulin in zinc-deficient rats. 25, 3, 354-8.

Remsberg KE, Talbott EO, Zborowski JV, Evans RW, McHugh-Pemu KJF, Sterility, 2002. Evidence for competing effects of body mass, hyperinsulinemia, insulin resistance, and androgens on leptin levels among lean, overweight, and obese women with polycystic ovary syndrome. 78, 3, 479-86.

Ripperger JA, Fritz S, Richter K, Hocke GM, Lottspeich F, Fey GHJJoBC, 1995. Transcription factors Stat3 and Stat5b are present in rat liver nuclei late in an acute phase response and bind interleukin-6 response elements. 270, 50, 29998-30006.

Rosenfield RL, Ehrmann DAJEr, 2016. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. 37, 5, 467-520.

Sakurai H, Adachi YJB, 2005. The pharmacology of the insulinomimetic effect of zinc complexes. 18, 4, 319-23.

Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JEJTJoCE, Metabolism, 2007. Position statement: glucose intolerance in polycystic ovary syndrome—a position statement of the Androgen Excess Society. 92, 12, 4546-56.

Schardt FJZfE, 1994. Effects of doses of cereal foods and zinc on different blood parameters in performing athletes. 33, 3, 207-16.

Shannon M, Wang YJJom, health ws, 2012. Polycystic ovary syndrome: a common but often unrecognized condition. 57, 3, 221-30.

Sharif ME, Adam I, Ahmed MA, Rayis DA, Hamdan HZJBter, 2017. Serum Level of Zinc and Copper in Sudanese Women with Polycystic Ovarian Syndrome. 180, 1, 23-7.

Smith JW, Taylor JSJNfwsh, 2011. Polycystic Ovary Syndrome: Evidence-based Strategies for Managing Symptoms and Preventing Long-Term Sequelae. 15, 5, 402-11.

Song Y, Wang J, Li X-k, Cai LJB, 2005. Zinc and the diabetic heart. 18, 4, 325-32.

Speroff L, Fritz MA, 2005. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, Philadelphia, USA, lippincott Williams & wilkins, p.
Şahin SB, Sümer F, Sezgin H, Ayaz T, Şahin OZ, İlkkılıç K, Gür EU, Algün EJJoC, Investigations E, 2014. Polikistik over sendromlu hastalarda obezitenin klinik, metabolik ve hormonal özellikler üzerine etkisi. 5, 4, 567-71.
ŞİŞMANOĞLU A, BAYSAL B, 2017. Polikistik Over Sendromlu İnfertil Hastalarda Tedavi Seçenekleri.
Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LHJA, thrombosis,, biology v, 2000. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. 20, 11, 2414-21.
Taylor CGJB, 2005. Zinc, the pancreas, and diabetes: insights from rodent studies and future directions. 18, 4, 305-12.
Teede H, Deeks A, Moran LJBm, 2010. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. 8, 1, 41.
Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BG, Wong JL, Norman RJ, Costello MF, Australia GDGJMJo, 2011. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. 195, S65-S112.
Tehrani FR, Behboudi-Gandevani SJCGPDAIO, London, 2015. Polycystic ovary syndrome. 79-102.
Thathapudi S, Kodati V, Erukkambattu J, Katragadda A, Addepally U, Hasan QJIjoe, metabolism, 2014. Anthropometric and biochemical characteristics of polycystic ovarian syndrome in South Indian women using AES-2006 criteria. 12, 1.
Tokman N, 2007. Çeşitli örneklerde eser element analizinde farklı çözme tekniklerinin karşılaştırılması.
Tüfekçİoğlu G, 2017. Polikistik Over Sendromu Olan Hastalarda Renal Rezistif Indeks Düzeyinin Değerlendirilmesi / Evalution Of Renal Resistive Index Level In Patients With Policystic Ovarian Syndrome, Sağlık Bilimleri Üniversitesi / Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adana.
Uludağ EÜ, Gözükara İ, Kucur SK, Yılmaz H, Kamalak Z, Kılıç H, Arıkan Ş, Kargılı AJDTD, 2013. Polikistik over sendromunda kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak C-reaktif protein düzeyi ve obezite. 40, 3, 426-31.
Uriu-Adams JY, Keen CLJMaom, 2005. Copper, oxidative stress, and human health. 26, 4-5, 268-98.
Ünaldı M, 2011. Yöntem M. Biyokimya. Aybil Dijital Baskı Sistemleri ve Matbaa. 86-105.
Vallee BL, Falchuk KHJPr, 1993. The biochemical basis of zinc physiology. 73, 1, 79-118.
Vatansev H, Öztürk B, Yılmaz S, Sivrikaya A, Dağlı M, Kıyıcı A, Ünlü AJTJoBTBD, 2013. Asymmetric dimethylarginine and arginine levels in patients with rheumatoid arthritis. 38, 2.
Vrbíková J, Bendlová B, Hill M, Vanková M, Vondra K, Stárka LJDC, 2002. Insulin sensitivity and β-cell function in women with polycystic ovary syndrome. 25, 7, 1217-22.
Wallace T, Matthews DJDM, 2002. The assessment of insulin resistance in man. 19, 7, 527-34.
Wang C, Zhang X-Y, Sun Y, Hou X-G, Chen LJGE, 2018. Higher circulating irisin levels in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. 34, 4, 290-3.
Wright C, Zborowski J, Talbott E, McHugh-Pemu K, Youk AJIJoO, 2004. Dietary intake, physical activity, and obesity in women with polycystic ovary syndrome. 28, 8, 1026-32.
Xiong X-Q, Chen D, Sun H-J, Ding L, Wang J-J, Chen Q, Li Y-H, Zhou Y-B, Han Y, Zhang FJBeBA-MBoD, 2015. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. 1852, 9, 1867-75.
Yıldırım AJKTD, 2011. Polikistik Over Sendromu'nda Gözlenen Biyokimyasal Bozukluklar. 3, 1, 42-8.

Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali HJHr, 2012. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. 27, 10, 3067-73.
Zhang L, Fang X, Li L, Liu R, Zhang C, Liu H, Tan M, Yang GJJoei, 2018. The association between circulating irisin levels and different phenotypes of polycystic ovary syndrome. 41, 12, 1401-7.
Zheng G, Wang L, Guo Z, Sun L, Wang L, Wang C, Zuo Z, Qiu HJBter, 2015. Association of serum heavy metals and trace element concentrations with reproductive hormone levels and polycystic ovary syndrome in a Chinese population. 167, 1, 1-10.

7. EKLER

EK-A

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ *

ARAŞTIRMANIN ADI (ÇALIŞMANIN AÇIK ADI): **"Polikistik Over Sendromunda İnsülin Direncinde İrisin, Bakır ve Çinkonun Rolü"**

Gönüllünün Baş Harfleri << >>

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağının çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDA MIYIM?:

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirseniz imzalanmanız için size bu "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" verilecektir. Katılmaya karar verirseniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir.
Aynı şekilde, çalışmayı yürüten Doktor ("Çalışma Doktoru") çalışmaya katılımınızın devam etmesinin sizin yararınıza olmadığına karar verebilir ve çalışmadan çıkarılabilirsiniz.
Çalışmadan çıkarılmanız; çalışmaya katılmaya uygunluk kriterlerine artık uymamanız veya herhangi bir şekilde sağlığınızın riske girmesi nedeniyle, doktorunuzun çalışmada yer almanızı durdurmaya karar vermesi durumunda veya araştırıcılar sizinle artık temasa geçemediği durumlarda söz konusu olacaktır.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR?

Polikistik Over Sendromu(PKOS) üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen ve prevalansı yaklaşık %5-10 olan kompleks bir endokrin bozukluktur. PKOS'un patofizyolojisinde insülin direncinin de önemli rol oynadığı düşünülmektedir. İnsülin direnci PKOS'lu kadınlarda overlerin testosteron gibi androjen hormonları üretmesine neden olabilir. Bunun sonucunda da vücutta hirsutizm, akne ve menstrual döngüde düzensizlik ve kilo alımı görülebilir. Obezite, son yıllarda küresel bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Dünya nüfusunun yaklaşık %65'inde hafif şişmanlık ve obezite görülmektedir. PKOS'ta obezite görülme sıklığı %30-70 olarak bildirilmektedir. İrisin beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya çevirerek enerji harcanmasına neden olan termojenik bir proteindir. İrisin, düzenli egzersiz yapıldığında bireyleri metabolik hastalıklardan koruyan ve iskelet kasından salınan bir miyokin olarak tanımlanmaktadır ve obezite, diyabet dahil olmak üzere bir çok metabolik bozukluk için çok fazla ilgi çeken bir terapötik hedef olmuştur. Yapılan bir çalışmada plazma irisin düzeyi PKOS olgularında kontrol olgularına ve obez PKOS hastalarında normal kilolu olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İrisin regülasyonunun normal olmaması PKOS habercisi olabilir ve PKOS'un metabolik etkilerine katkıda bulunabilir. Yani irisin seviyelerindeki değişimler, PKOS'un tespiti için biomarker ve gelecekte tedavi yöntemleri açısından hastalığın takibi için bir marker olarak kullanılabilir. Çinko bütün organizmalar için esansiyel olan bir eser elementtir. Dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'ünde çinko eksikliği görülmektedir. Çinkonun metabolizmada yer alan birçok enzim için gerekli olması sebebiyle çinko eksikliği kas fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyecektir. PKOS'lu hastalarda yapılan birkaç çalışmada serum çinko seviyeleri araştırılmıştır ancak çalışma sonuçları yetersiz

kalmıştır. Yapılan bu çalışmalarda, PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kadınlara göre serum çinko seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda ise PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki çinko seviyelerinin düşük olduğu bildirilmiştir. Bakır insan sağlığı için temel bir elementtir. Yapısal proteinlerin stabilitesi ve metabolik basamaklar için hayati rol oynar. stabilizatör olarak ve birçok enzimde kofaktör olarak hayati öneme sahiptir. Artmış Cu seviyeleri, kadınlarda vasküler hastalık riskinin artmasından sorumlu olabilir. Son raporlar PKOS hastalarında iz elementlerinin (bakır ve çinko gibi) seviyelerinde değişim olduğunu ortaya koymuştur. Elde edilen sonuçlara göre bakırın, PKOS hastalarında oksidatif strese ve insülin direncine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu nedenle PKOS'lu kadınlarda uzun süreli metabolik komplikasyonları önlemek için bu elementlerin rutin olarak izlenmesi önerilmektedir.
Projemizin amacı, obez ve obez olmayan PKOS olgularında ve kontrol olgularında insülin direnci ile serum irisin, bakır ve çinko düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Polikliniğimize kontrol amaçlı başvurduğunuz sırada rutin kontrol amaçlı kan alma işlemi sırasında alınan kandan arta kalan serum örneğinden çalışma gerçekleştirilecektir.

Kan alma işlemi, kan alma ünitesinde, uzman hemşire tarafından gerçekleştirilecektir. Uygun kolunuza turnike bağlanacak ve uygun damarınızdan kan alınacaktır. Kan alma işlemi Vacutainer adını verdiğimiz ve tüm kan alınan hastalara uygulanan bir sistem ile olacaktır. Bu sayede sadece iğnenin damara girdiği anda hafif bir acı hissedeceksiniz. Ayrıca iğne damardan çıkarıldıktan sonra hemşirenin tavsiyesi doğrultusunda parmağınızı 2-3 dakika kan alınan damar üzerine basarak kanamanın devam etmesini ve kolunuzun morarmasını da önlemiş olacaksınız. İsteğiniz dışında kendinize ait herhangi bir bireysel veri paylaşımı yapılmayacaktır.

Rutin biyokimyasal tarama testleriniz için 8 saatlik açlık sonrası sabah aç karnına kolunuzdan kan alma işlemi yapılacaktır. Polikliniğimize kontrol amaçlı başvurduğunuz sırada rutin kontol amaçlı kan alma işlemi sırasında alınan kandan arta kalan serum örneğinden çalışma gerçekleştirilecektir. Ekstra bir kan örneği alınmayacaktır.
Kan alma işlemi, kan alma ünitesinde, uzman hemşire tarafından gerçekleştirilecektir. Uygun kolunuza turnike bağlanacak ve uygun damarınızdan kan alınacaktır. Kan alma işlemi Vacutainer adını verdiğimiz ve tüm kan alınan hastalara uygulanan bir sistem ile olacaktır. Bu sayede sadece iğnenin damara girdiği anda hafif bir acı hissedeceksiniz. Ayrıca iğne damardan çıkarıldıktan sonra hemşirenin tavsiyesi doğrultusunda parmağınızı 2-3 dakika kan alınan damar üzerine basarak kanamanın devam etmesini ve kolunuzun morarmasını da önlemiş olacaksınız. İsteğiniz dışında kendinize ait herhangi bir bireysel veri paylaşımı yapılmayacaktır.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, randevu vizitelere katılmaya ve yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. Kan örnekleri için açlık durumunda (aç karnına) olmanız gerekmektedir. (su dışında başka hiçbir yiyecek ve içeceğin tüketilmemesi gerekmektedir.) Çalışma doktorunuzu ziyarete belirlenen günlerde gelmelisiniz ve bir sonraki ziyaretiniz de, ziyaretten ayrılmadan önce planlanmalıdır. Yine çalışmadan önce veya çalışma sırasında aldığınız başka herhangi bir tıbbi tedaviyi de çalışma doktoruna söylemeniz önemlidir.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Kan alınma işlemi sırasında baş dönmesi, göz kararması veya bulantı gibi şikayetleriniz olabilir. Bu şikayetler geçici olup kan alma işlemi sonrası hemen ayağa kalkmayıp 5-10 dakika dinlenme ile geçecektir. Tıbbi müdahale gerektiği taktirde sizden herhangi bir ücret talep edilmeksizin gerekli tıbbi destek araştırma doktorunuz tarafından sağlanacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Bu çalışmadan elde edeceğimiz bilgilerle Türk toplumunda irisin düzeyi ELİSA cihazıyla değerlendirilecektir. İnsülin direnci HOMAIR formülünü kulanarak hesaplanacaktır. Bakır ve çinko düzeyleri ise atomik absorbsiyon cihazında ölçülecektir. Tanı tekniklerinin ve ileride geliştirilebilecek farklı tedavilerin belirlenmesi için bir altyapı sağlanmış olacaktır. Ayrıca değerlendirme sonucu talep edildiğinde katılımcı ile sözel olarak paylaşılacak olup, kan sonuçları verileri hakkında geribildirim yapılacaktır. Bu çalışma ile elde edilecek veriler sayesinde PKOS ile ilişkileri saptanabilecektir.

GÖNÜLLÜ KATILIM

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğimin veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabileceğimin bilincindeyim. Çalışmadan her hangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışmaya katılmanız size ek bir maliyeti yoktur. Ayrıca size ek bir ödeme yapılmayacaktır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi ("Çalışma Verileri") toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Bu durum doğum tarihiniz, cinsiyetiniz, ayrıca çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz onayın herhangi bir belirlenmiş birim tarihi yoktur, ancak doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan herhangi bir zamanda vazgeçebilirsiniz.

Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Doktorunuzdan, toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkında sahipsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da sahipsiniz. Eğer bu konuda bir isteğiniz olursa lütfen gerekirse doktorunuzla görüşünüz.

Eğer onayınızdan vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kişilerle paylaşamayacaktır.

Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

ARAŞTIRMA SONUNDA BANA BİLGİ VERİLECEK Mİ?

Talep ettiğinizde değerlendirme sonuçlarınız sözel olarak sizinle paylaşılacak olup, size geribildirim yapılacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER

Doç. Dr. Bahadır ÖZTÜRK: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D. KONYA adresinden veya 05425902738 cep numaralı telefondan başvurabilirsiniz

Dr. Ali Sami GÜRBÜZ: Konya Novafertil Tüp Bebek Merkezi adresinden veya 03323235151 numaralı telefondan başvurabilirsiniz

Mustafa Salah Aldeen GHAREB: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D. KONYA adresinden veya 05512020379 cep numaralı telefondan başvurabilirsiniz

YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR
Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı
Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi tedavim hakkındaki bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir. Alınan kan örneğimin aşağıdaki koşullarda kullanılmasına izin veriyorum. (Aşağıdaki şıklardan yalnız birini seçiniz)

☐ Tarafımdan alınan kan örneğinin yalnızca bu çalışma için kullanımını onaylıyorum. İleride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.

☐ Tarafımdan alınan kan örneğinin yalnızca bu çalışma için kullanımını onaylıyorum. İleride yapılması olası diğer çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

☐ Tarafımdan alınan kan örneğinin araştırma konusu ile bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum. Ancak, farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

☐ Tarafımdan alınan kan örneğinin önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum. Gelecekte yapılması olası her türlü genetik ve biyokimyasal çalışmada da isimsizleştirilerek kullanılmasını onaylıyorum.

Hastanın adresi :

Hastanın telefonu :

Hastanın Adı Soyadı : *İmzası* *Tarih*

Vasinin Adı Soyadı : *İmzası* *Tarih*

Vasinin adresi ve telefonu :

Rıza alım işlemine başından
Sonuna kadar tanıklık eden
Adı Soyadı Görevi *İmzası* *Tarih*

Açıklamaları yapan araştırmacının *Adı Soyadı* *İmzası*
Tarih

*** Açıklamalar hastanın anlayabileceği açıklıkta ve teknik terimlerden uzak bir şekilde belirtilmelidir.**

EK-B

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2019/05	**Toplantı Tarihi : 08.05.2019**

Karar Sayısı 2019/114 S.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Bahadır ÖZTÜRK'ün "Polikistik Over Sendromunda İnsülin Direncinde İrisin, Bakır ve Çinkonun Rolü" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 25.04.2019 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Doç.Dr.Bahadır ÖZTÜRK'ün "Polikistik Over Sendromunda İnsülin Direncinde İrisin, Bakır ve Çinkonun Rolü" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.
Yardımcı Araştırmacılar: Mustafa Salah Aldeen GHAREB, Ali Sami GÜRBÜZ.

ASLI GİBİDİR
08/05/2019
S.Selcen ÇELİK
Sekreterya

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı: MUSTAFA SALAH ALDEEN (MUSTAFA)

Soyadı: GHAREB (BAYRAKTAR)

Adres: KIRKKONAKLAR MAH 211/3 ÇANKAYA - ANKARA

Eğitim Durumu: Yüksek Lisans

Uyruk: Türkiye Cumhuriyeti /Irak Vatandaşı

Doğum Tarihi: 07.07.1990

Doğum Yeri: KERKÜK

GSM: 0530 303 29 91

E-mail: garipm97@gmail.com

Lisans: Gazi Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği

İş Deneyimi:

1- Gazi Çiftliği Anadolu Lisesi stajyer öğretmen (2016-2017)

Sertifikalar:

1- Ankara bilim şenliği (2015)

2- Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası (2018)