



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
SERUM TOTAL OKSİDAN, TOTAL ANTİOKSİDAN
VE THIOL DİSÜLFİD, İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN
SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ**

Şebnem AKA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

KAHRAMANMARAŞ 2020

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERUM TOTAL
OKSİDAN, TOTAL ANTİOKSİDAN VE THIOL DİSÜLFİD, İSKEMİ
MODİFİYE ALBUMİN SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ**

Şebnem AKA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK

Jüri Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Muhammed SEYİTHANOĞLU

KAHRAMANMARAŞ-2020

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Şebnem AKA



Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje No : 2019 / 3-10

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri tüm samimiyeti ile paylaşan kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Fatma İnanç TOLUN'a,

Tüm katkı ve desteklerinden ötürü Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Metin KILINÇ'a, Prof. Dr. Ergül Belge KURUTAŞ'a, Dr. Öğretim Üyesi Muhammed SEYİTHANOĞLU'na, Dr. Öğretim Üyesi Filiz ALKAN BAYLAN'a,

Çalışmaya alınacak bireylerin belirlenmesi ve sonuçların klinik yorumunda destek olan Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Doç. Dr. Alev ÖZER'e, teşekkür ederim.

İstatistiksel olarak verilerin değerlendirilmesinde desteklerini esirgemeyen KSÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.B.D Öğretim Üyesi Ayşegül ERDOĞAN'a ve yardımlarından dolayı Yeliz DOBOĞLU, Hatice SAĞER, Ayşe HEDEF, Işıl YAĞMUR, Zeliha Işık AKGÜL'e ve tüm biyokimya laboratuvarı çalışanlarına,

Son olarak da; beni bugünlere getiren canım anneme, her zaman her derdime yetişen canım abime ve rahmetli babama teşekkür ederim.

Ağustos 2020

Şebnem AKA

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERUM TOTAL OKSİDAN,
TOTAL ANTİOKSİDAN VE THIOL DİSÜLFİD, İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN
SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Şebnem AKA

ÖZET

Etiyolojisi tam olarak çözülemiş ve ömür boyu süren bir hastalık olarak tabir edilen polikistik over sendromu (PKOS), üreme dönemindeki kadınlarda %18 prevalansla en sık görülen karmaşık bir endokrinopatidir.

Güncel çalışmalar PKOS'un etiopatogenezinde insulin direncinin ve oksidatif stresin rol oynadığını göstermektedir. İnsülin direnci ve oksidatif stresin tetiklediği ateroskleroz, dislipidemi, kronik inflamasyon ve endotelyal disfonksiyona bağlı olarak PKOS olgularında artmış kardiyovasküler hastalık riski mevcuttur. PKOS'un endotelyal disfonksiyon nedeniyle birçok organ ve sistemi tutabilen kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu kabul edilmektedir.

Bu çalışmada Polikistik over hastası 32 (kadın yaş ort 25,78) sağlıklı kontrol grubunun 25 (kadın yaş ort 27,6) kan serumlarında, oksidan/antioksidan denge yorumlamada oksidan olarak şu belirteçlerden faydalanılmıştır: MDA (Malondialdehit), TAS (Total Antioksidan Durum), TOS (Total Oksidan Durum), GPx (Glutasyon Peroksidaz) ölçümleri spektrofotometrik olarak tamamlanmıştır. OSİ (Oksidatif Stres İndeksi) TOS (Total Oksidan Durum) seviyesinin TAS (Total Antioksidan Durum) seviyesine oranlanmasıyla bulunmuştur. Tiyol/disülfid dengesi son dönemlerin en yeni oksidatif stres göstergesidir. Bu oranın hesabı için de native tiyol total tiyol ve disülfid seviyesi spektrofotometrik olarak hesaplanmıştır. İMA (İskemi modifiye albümin) seviyeleri de kolorimetrik metodla ölçülmüştür.

Bizim çalışmamızın sonucunda Polikistik over sendromu hasta grubunda total oksidatif stres, total tiyol, native tiyol, MDA, İMA düzeylerinin ve GPx aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular ışığında polikistik over sendromunun etiopatogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler : Antioksidan, Glutasyon peroksidaz, İMA, MDA, Oksidatif Stres, PKOS, TAS, Tiyol-disülfit, TOS

Sayfa Adedi : 72

Danışman : Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN



**INVESTIGATION OF SERUM TOTAL OXIDAN, TOTAL ANTIOXIDAN
AND THIOL DISULFID, ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN LEVELS IN PATIENTS
WITH POLYCYSTIC OVER SYNDROME**

Master Thesis

Şebnem AKA

ABSTRACT

The etiology is completely resolved and polycystic ovary syndrome (PCOS), defined as a lifelong disease, It is the most common complex endocrinopathy with 18% prevalence in reproductive women. Current studies have demonstrated that insulin resistance and shows that oxidative stress plays a role. There is an increased risk of cardiovascular disease in PCOS cases due to atherosclerosis, dyslipidemia, chronic inflammation and endothelial dysfunction induced by insulin resistance and oxidative stress. Due to endothelial dysfunction of PCOS, it is accepted that many organs and is a chronic inflammatory disease that can involve the system.

In this study, the following markers were used as oxidants in the interpretation of oxidant / antioxidant balance in blood sera of 25 (mean age 27.6) women of healthy control group of 32 (female mean 25.78) patients with poly cystic ovary: MDA (Malondialdehyde), TAS (Total Antioxidant Status), TOS (Total Oxidant Status), GPx (Glutathione Peroxidase) measurements were completed spectrophotometrically. OSI (Oxidative Stress Index) was determined by ratio of TOS (Total Oxidant Status) to TAS (Total Antioxidant Status). Thiol / disulfide balance is the most recent oxidative stress indicator. Native thiol total thiol and disulfide levels were calculated spectrophotometrically for the calculation of this ratio. IMA (Ischemia modified albumin) levels were also measured by colorimetric method.

As a result of our study, it was observed that total oxidative stress, total thiol, native thiol, MDA, IMA levels and GPx activity were significantly higher in the polycystic ovary syndrome patient group compared to the control group.

As a result of our study, it was observed that total oxidative stress, total thiol, native thiol, MDA, IMA levels and GPx activity were significantly higher in the polycystic ovary syndrome patient group compared to the control group. In the light of these findings, it is thought that oxidative stress may play an important role in the etiopathogenesis of polycystic oversendroma.

Key Words : Antioxidant, Glutathione peroxidase, IMA, MDA, Oxidative Stress, PCOS, TAS, Thiol Disulfide, TOS

Page Number : 72

Supervisor : Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Polikistik Over Sendromu (PKOS).....	4
2.1.1. Tanım ve tarihçe	4
2.1.2. Polikistik over sendromu epidemiyolojisi	5
2.1.2.1. Polikistik over sendromu prevalansı.....	5
2.1.2.2. Etnisite ve Coğrafya.....	5
2.1.3. PKOS için çevresel risk faktörleri	6
2.1.3.1. Hormonal faktörler	6
2.1.3.2. Genetik faktörler	6
2.1.3.3. Çevresel Faktörler.....	7
2.1.4. PKOS'un patogenezi.....	7
2.1.4.1. Gonadotropin sekresyonu ve defektleri	8
2.1.4.2. Steroidogenez değişiklikleri	8
2.1.4.3. Genetik temeli.....	8
2.1.4.4. İnsülin salınım ve etki bozuklukları	9
2.1.5. Polikistik over tanı kriterleri	10
2.2. Serbest Radikaller	12

2.2.1. Reaktif oksijen türleri	12
2.2.2. Reaktif nitrojen türleri	13
2.2.3. Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikaller	13
2.2.3.1. Süper oksit radikali	13
2.2.3.2. Hidrojen peroksit	14
2.2.3.3. Hidroksil radikali	15
2.2.3.4. Temel serbest radikal kaynakları	15
2.3. Oksidatif Stres ve Pkos	16
2.4. İskemi Modifiye Albumin (İMA)	16
2.5. İma ve Pkos.....	17
2.6. PKOS ve Uzun Dönemde Oluşabilecek Sağlık Sorunları	17
2.6.1. Pkos ve metabolik sendrom	17
2.6.2. Pkos ve kanser ilişkisi.....	18
2.6.3. Glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet	19
2.7. Antioksidanlar.....	19
2.7.1. Glutasyon peroksidaz (GPx)	20
2.7.2. Malondialdehit (MDA).....	20
2.7.3. Total antioksidan seviye (TAS) ve total oksidan seviye (TOS)	21
2.7.4. Tiyol-disülfid dengesi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	23
3.1. Deney Grupları	23
3.2. Deneyin Yapılışı ve Örneklerin Alınması	24
3.3.Yöntemler	25
3.3.1.Total antioksidan/oksidan düzeyi (TAS/TOS) ve Oksidatif stres indeksi (OSİ)..	25
3.3.1.1. TAS (Total antioksidan seviye) seviyelerinin ölçülmesi.....	25

3.3.1.2. TOS (Total oksidan seviye) seviyelerinin ölçülmesi.....	26
3.3.1.3. Oksidatif stres indeksinin (OSI) hesaplanması.....	27
3.3.2. Total tiyol-native tiyol ve tiyol-disülfid dengesi	27
3.3.3. Malondialdehit (MDA) düzeyinin tayini	27
3.3.4. Glutasyon peroksidaz (GPx) aktivite tayini	28
3.3.5. İskemi modifiye albumin (İMA) ölçümü.....	28
3.3.6. İnsülin direnci hesaplanması.....	29
3.4. İstatistiksel Analizler	30
4. BULGULAR	31
5.TARTIŞMA	34
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	36
7. KAYNAKLAR.....	37
8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	49
9. TABLOLAR DİZİNİ	50
10. EKLER DİZİNİ.....	51
11. EKLER	52
12. ÖZGEÇMİŞ	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKŞ	: Açlık kan şekeri
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine (Amerikan Üreme Tıbbi derneği)
BKİ	: Beden kitle indeksi
DM	: Diabetes mellitus
DHEAS	: Dihidroepiandrostenedion sülfat
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embryology (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Topluluğu)
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GnRH	: Gonadotropin-releasing hormon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
HOMA	: Homeostatik model değerlendirme
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment- Insulin Resistance
İD	: İnsülin direnci
İMA	: İskemi Modifiye Albumin
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
LH	: Lüteinizan hormon
MDA	: Malondialdehit
NIH	: National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Örgütü)
NICHD	: National Institute of Child Health and Human Development
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADP	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid hidrofosfat
PAB	: Pro-oksidan-antioksidan dengesi

PKOS	: Polikistik Over Sendromu
RNT	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
QUICKI	: Kantitatif insülin sensitivite indeksi
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
OS	: Oksidatif Stres
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
rpm	: Dakikada tur sayısı
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TBA	: Tiyobarbitürik asit
TNF-R	: Tümör nekroz faktör reseptörü
TOS	: Total Oksidan Seviye
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
USG	: Ultrasonografi
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kelime anlamı olarak çok sayıda (poli) sayıda kist içeren (kistik) yumurtalık dokusu (over) anlamına gelen polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda sık karşılaşılan metabolik bir sendromdur. Etiyolojisi ve patolojisi henüz tam olarak açıklanamayan PKOS özellikle genetik yatkınlığı bulunan bireylerde çevresel ve hormonal faktörlerle ortaya çıkabilen diabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi uzun dönemdeki sağlık risklerini içeren multisistemik bir halk sağlığı problemidir (1,2). Lorenz ve ark. yapmış oldukları çalışmalarda PKOS'lu kadınların olumsuz kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altında olduğunu keşfetmişlerdir (3).

PKOS ile ilişkili olarak insülin direnci, menstürel bozukluklar, akne oluşumu, ovülasyondaki bozukluklar, infertilite, Tip2-DM, bozulmuş glikoz toleransı, oksidatif stres, endotelial disfonksiyon, uyku apnesi ve hipertansiyon gibi hastalıklar görülmektedir. Dahası hipofiz bezi, böbrek üstü-adrenal bezler, ekstrasitler dokular ile santral sinir sistemine de etki ederek çoklu organ yetersizlikleri ve yaşam kalitesinin bozulmasına neden olmaktadır (4,5).

Polikistik over sendromu (PKOS) tedavisindeki amaç; androjen düzeyini düşürerek endometriumun anatomik ve histolojik yapısını korumak, obeziteyi engelleyerek kilo kontrolü sağlamak, uzun dönem sağlık riskleri olan metabolik, kardiyovasküler, hirsutizm gibi hastalıkların önüne geçmeye çalışılarak hastanın hayatta kalış süresini uzatmaktır. Uygulanan tedavilerin daha etkili olabilmesi, tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi hastada görülebilecek diyabet, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi hastanın yaşam süresini kısaltabilecek durumlardan korunmak için önemlidir (6,7).

Etiyolojisi tam olarak çözülemiş ve ömür boyu süren bir hastalık olarak tabir edilen polikistik over sendromu (PKOS), üreme dönemindeki kadınlarda %18 prevalansla en sık görülen karmaşık bir endokrinopatidir (8-12). PKOS prevalansı yapılan çalışmalara göre de Türkiye nüfusunda yaklaşık 1 milyon iken Rotterdam kriterlerine göre %20-60 civarındadır (13,14).

Dış yörüngelerinden birinde eşleşmemiş elektron içeren oldukça reaktif ve kısa ömürlü olan serbest radikaller protein, lipid, DNA ve nükleotid koenzimler gibi birçok biyolojik materyale hasar vermektedir. Reaktif oksijen türlerinin zararlarına karşılık vücuttaki farklı doğal savunma sistemleri serbest radikalleri kontrol altında tutmaktadır. Serbest radikallerin

neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme yeteneğine sahip maddelere “antioksidan” adı verilir (15,16).

Sağlıklı olan metabolizmalarda, serbest radikaller antioksidanlar arasında bir dengenin varlığından söz edilebilir. Ancak bu denge serbest radikaller lehine değiştiği zaman, oksidatif stres kaynaklı hastalıklara yatkınlık gözlenmektedir. Reaktif oksijen metabolitleri ve antioksidan maddelerin bu zararlı maddeleri yok etmesi arasındaki dengesizlik, oksidatif zincir reaksiyonlarını ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir (17,18).

Lipid peroksidasyonunun önemli bir indikatörü olan MDA özellikle kriz dönemlerinde daha fazla yükselir (19,20). Bu nedenle yapılan çalışmalarda aşırı MDA üretimi oksidatif stresin bir göstergesi olarak Alzheimer hastalığı, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, karaciğer hastalıkları ve Parkinson gibi farklı patolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir ve günümüzde de oksidatif hasarı tayin etmek için kullanılmaktadır (21,22,23).

Lipitleri peroksidasyondan koruyan glutatyon peroksidaz (GSH-Px), redükte glutatyonu yükseltirken H_2O_2 'i de suya çevirir ve sonuçta membran lipitlerini ve hemoglobini oksidatif strese karşı korur (24).

Oksidatif stresin değerlendirilmesinde belirteçlerin tek tek ölçülmesi zaman alıcı ve de masraflıdır. Bu nedenle net oksidan ve antioksidan durumu ve bunların dengesini belirlemek için Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS) ölçülmekte ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)'nin hesaplanması çalışmalarda bildirilmiştir (25,26,27).

Antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi ve hücrel sinyal iletiminde kritik rol oynayan dinamik tiyol-disülfid homeostazı pek çok biyokimyasal süreç hakkında bize bilgiler verebilir. Bu homeostazın bozulmasının kronik böbrek yetmezliği (KBY), DM, kalp damar hastalıkları, kanser, kronik enflamatuvar eklem hastalıkları ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklara yol açtığı bilimsel araştırmalar sonucu kanıtlanmıştır (28).

Güncel çalışmalar PKOS'un etiyopatogenezinde insulin direncinin ve oksidatif stresin rol oynadığını göstermektedir (10,29). İnsülin direnci ve oksidatif stresin tetiklediği ateroskleroz, dislipidemi, kronik inflamasyon ve endotelial disfonksiyona bağlı olarak PCOS olgularında artmış kardiyovasküler hastalık riski mevcuttur. PKOS'un endotelial disfonksiyon nedeniyle birçok organ ve sistemi tutabilen kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu kabul edilmektedir (3). PKOS hastalarında glutatyon peroksidaz (GSH-Px) düzeylerinde ve oksijen tüketiminde azalmanın eşlik ettiği mitokondriyal disfonksiyon olduğu

bildirilmiştir. Yapılan araştırmalar (süper oksit dismutaz) SOD, Vitamin C ve Vitamin E gibi antioksidanların PKOS'da azaldığı, bunun yol açtığı oksidatif durumun daha fazla enflamatuvar ortama, insulin direncine ve androjen artışına neden olduğunu bildirmişlerdir (10).

İskemi, oksidatif stres maruziyet gibi durumlara bağlı olarak albuminin modifiye olmasıyla ortaya çıkan iskemi modifiye albümin (İMA) seviyesinin, insulin direnci olan PKOS olgularında arttığı yönünde çalışmalar mevcuttur (30). Ancak literatürde İMA ve tiyol-disulfit seviyelerinin PKOS olgularında birlikte araştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık.

Biz bu çalışmada, PKOS hastalarında toplam oksidan stres (TOS), toplam antioksidan durum (TAS) ve dinamik tiyol-disulfit homeostazisi, İMA'yi içeren belirteçlerin değerlendirilmesini ve bu belirteçlerin insulin direnci ile olan ilişkisinin saptanmasını amaçlamaktayız.

Bu çalışmadan elde edilecek bulgular; oksidatif stresin PKOS etiyolojisindeki rolünün belirlenmesinde ve antioksidan tedavilerin geliştirilmesine yönelik yeni çalışmalara kaynak oluşturması açısından faydalı olacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Kelime anlamı olarak çok sayıda (poli) sayıda kist içeren (kistik) yumurtalık dokusu (over) anlamına gelen polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda sık karşılaşılan metabolik bir sendromdur. Etiyolojisi ve patolojisi henüz tam olarak açıklanamayan PKOS özellikle genetik yatkınlığı bulunan bireylerde çevresel ve hormonal faktörlerle ortaya çıkabilen diabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi uzun dönemdeki sağlık risklerini içeren multisistemik bir halk sağlığı problemidir (1,2). Lorenz ve ark. yapmış oldukları çalışmalarda PKOS'lu kadınların olumsuz kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altında olduğunu keşfetmişlerdir (3).

Polikistik Over Sendromu (PKOS) ile ilişkili olarak insülin direnci, menstürel bozukluklar, akne oluşumu, ovülasyondaki bozukluklar, infertilite, Tip2-DM, bozulmuş glikoz toleransı, oksidatif stres, endotelyal disfonksiyon, uyku apnesi ve hipertansiyon gibi hastalıklar görülmektedir. Dahası hipofiz bezi, böbrek üstü-adrenal bezler, ekstraplanduler dokular ile santral sinir sistemini de etki ederek çoklu organ yetersizlikleri ve yaşam kalitesinin bozulmasına sebep olan ve uzun süreli sağlık riskleri olan ömür boyu takip edilmesi gereken ve kontrol altında tutulması gereken bir hastalıktır (4,5).

2.1.1. Tanım ve tarihçe

İlk olarak 1935 yılında anormal uterin kanama sebebi olarak tanımlanan PKOS, Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından yedi hastanın overlerinin bir kısmını çıkararak düzenli menstruasyonun başladığını belirlemesiyle yeniden tanımlanmıştır. Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal'ın tanımına göre PKOS, çoklu kistik görünen yumurtalıklar, hirsutizm ve obezitedir (31,32); çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle meydana gelen PKOS'un etiyolojisi net olarak bilinmemektedir (33).

1958'de Mc Arthur, Ingersoll ve Worcester idrarda luteinizan hormonun (LH) seviyesinde artışla belirlenen PKOS; 1976'da Kahn ve arkadaşları; 1980'de ve Burghen ve ark. tarafından PKOS'lu hastalarda insülin direncini göstermişler; 1981'de ultrasonografide (USG) 'polikistik over görünümü' ile ön plana çıkmıştır (34,35,36).

Saurberi ve Cooperberg tarafından 1981’de ilk kez ultrasonografide (USG) ‘polikistik over görünümü’ tanımlandıktan sonra 1985 yılında, Adams ve ark. PKOS’ta tanı kriteri olarak kullanılabileceğini açıklamıştır (37,38).

2.1.2. Polikistik over sendromu epidemiyolojisi

Etiyopatogenezinde çeşitli genetik, epigenetik, hormonal ve çevresel faktörler mevcuttur. Hastalığın ortaya çıkışı etnik, sosyoekonomik, coğrafi koşullardan etkilenmektedir (39).

2.1.2.1. Polikistik over sendromu prevalansı

Polikistik over sendromu (PKOS) dağılımı, tanı kriterleri ve ülkelere göre çeşitlilik göstermektedir. Dünyada yaygınlığı %6-7 iken Türkiyede Rotterdam kriterlerine göre %20-60’tır. sendromun fenotipik özelliklerine ve tüm çalışmaların meta analize göre dünyadaki prevalansı aşağıdaki tabloda verilmiştir (40,41).

Tablo 1. PKOS ve sendromun fenotipik özelliklerinin prevalansı (41)

	Çalışma sayısı	Prevalans
NIH	18	%6
Rotterdam	15	%10
AE-PCOS	10	%10
Hirşutizm	14	%13
Hiperandrojenemi	9	%11
PKO	12	%28
Oligo-anovulasyon	19	%15

2.1.2.2. Etnisite ve Coğrafya

ABD ve Avrupa’da yaşayan Kafkas kadınlarının Orta Doğu’da yaşayan kadınlara kıyasla PKOS geliştirme olasılığı daha düşükken, Siyah kadınlar (çoğunluğu Afrika kökenli Amerikalılar ve Afrika kökenli Brezilyalılar) PKOS geliştirme riski en yüksek olan gruptur (42).

Tablo 2. Etnik kökene bağlı kadın popülasyonunda tahmini PKOS prevalansı (42)

Etnik köken	Genel kadın popülasyonunda tahmini PKOS prevalansı (%)		
	1990 NIH	2003 Rotterdam	2006 AES
Beyaz (Kafkas)	5,5 (4,8–6,3)	-	-
Siyah (Afrika kökenli Amerikan ve Afrika kökenli Brezilya)	7,4 (6,3-8,7)	-	-
Çinli	-	5,6 (4,4–7,3)	-
Orta Doğu (İran ve Türk)	6.1 (5.3-7.1)	16,0 (13,8–18,6)	12.6 (11.3-14.2)

2.1.3. PKOS için çevresel risk faktörleri

2.1.3.1. Hormonal faktörler

Hiperandrojenizm ve LH'nın teka hücrelerinden androjen sentezinin uyarılması sonucunda insülin rezistansı, androjen sentezini arttırdığı görülmüştür. Seks hormonu bağlayıcı protein (SHGB) azalması, serbest androjen düzeylerini arttırmaktadır (43).

Total testosteron ve serbest testosteron düzeyinin artması ovaryan hiperandrojenizmi gösterir. Kadınlarda salgılanan testosteronun %75'i over kaynaklıdır ve testosteron overden en fazla salgılanan anrdojendir. İnhibin-B seviyesinin PKOS'lu kadınlarda normalden daha yüksek olduğunu bulunmuştur hiperprolaktinemi vakaların %15-20'sinde görülebilir. Prolaktin seviyesinin yüksekliği, artmış östron seviyesine ve buna bağlantılı olarak hipotalamustaki dopamin eksikliğinden meydana gelmektedir (44).

2.1.3.2. Genetik faktörler

Otozomal olarak taşınan dominant bir durum PKOS'ta güncel çalışmaların çoğunda söz edilmiş olup genetik geçiş ile ilgili kanıtlar göze çarpmaktadır (46). Ailesinde PKOS teşhis edilen kişilerde insülin direnci ile daha sık karşılaşılmaktadır ve bu durumdan erkeklerin de etkilendiği gözlenmektedir. PKOS olan kadınların ailelerinde β -hücresi normal kadınlara göre daha az çalışmasının genetik geçişli olduğunu kanıtlayan çalışmalar mevcuttur. Sitokrom P450c-17 α enzimini kodlayan CYP17A (sitokrom P450, aile 17, altaile A) geni, P450 yan zincir kırılma enzimini kodlayan CYP11A (sitokrom P450, aile 11, altaile A) geni ve insülin geninin PKOS gelişim süreci ile bağlantılı olduğu tahmin edilmektedir. PKOS olan kadınların

annelerinin serumları alınıp incelendiğinde dislipidemi, yüksek androjen ve insülin direncine rastlanmıştır. TNF-R (tümör nekroz faktör reseptörü) ve PPAR (peroksizom proliferatör aktivite edilen reseptör gama) genlerindeki polimorfizmi ile PKOS arasında bağlantı kurulmuştur. Ayrıca mikrodizin çalışmalarında PKOS olan kadınların teka hücreleri ile normal kadınların teka hücreleri karşılaştırılmış ve aldehit dehidrogenaz 6, retinol dehidrogenaz 2 ve transkripsiyon faktörü GATA6 (GATA bağlayıcı protein 6) genlerinin ifadelerinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (45).

2.1.3.3. Çevresel Faktörler

PKOS'ta kanıtlar daha çok genetik kökene doğru yığılsa da aile fertlerinde bu sendromun çevresel faktörler nedeniyle oluştuğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (46).

PKOS'un teşhisinde etnik farklılıkların beslenme alışkanlığı, egzersiz sıklığı ve yaşam tarzı gibi çevresel faktörlerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Vücuda alınan besinlerin doymamış yağ asidi zincirlerinin yapısının, PKOS'un oluşmasına ön koşul oluşturabileceği gösterilmiştir. Bu yüzden PKOS'un gelişimini etkileyen çevresel faktörlerdeki farklılıklar nedeni ile bu sendromun oluşmasında basamak teşkil eden genler de çalışılan popülasyonla ilişkili olarak farklılık göstermektedir (47,48,49).

PKOS olgularının yaklaşık % 40-60'ının fazla kilolu veya obez olması PKOS ve obezitenin bağlantılı olduğunu bize kanıtlamaktadır. Bu kadınların da aynı ağırlıktaki kontrollerle karşılaştırıldığında daha fazla visceral veya abdominal yağlanmanın varlığı dikkat çekmektedir. Coğrafik yerleşim bölgesi ve etnik özellikler PKOS olgularında yağlanmanın derecesi hakkındaki çalışmalar gerçeği gözler önüne sermektedir. Buna göre İspanya % 20, Çin% 43, İtalya % 38 ve Amerika'da % 69 obez PKOS olgusu tespit edilmiştir (50).

Obezitenin tek nedeni normalin üzerinde kalori alınması değildir, besinlerin kalitesi de PKOS patogeneğinde etkilidir. İleri derecede glikozillenmiş oksidatif yapıya sahip moleküller olan besinler batılı beslenmesinde yüksek paya sahiptir ve modern diyetin kardiyometabolik hastalık üzerindeki zararlı etkileri büyük oranda gözlenmektedir ve dolaşımdaki seviyelerinin kardiyometabolik hastalıklarla bağlantılı olduğu kanıtlanmıştır (51).

2.1.4. **PKOS'un patogenezi**

PKOS'un patofizyolojisi sayısız klinik, laboratuvar ve deneysel çalışmalar net olmamasına rağmen sendromun fizyopatolojisinde göze çarpan etmenler bulunmaktadır. Bunlar

gonadotropin salgılanmasındaki değişiklikler, steroidogenez değişiklikleri, insülin salınım ve etki bozukluklarının yanısıra genetik ve çevresel faktörlerdir (39).

2.1.4.1. Gonadotropin sekresyonu ve defektleri

PKOS olan kadınlar, normal siklusu olan kadınlarla karşılaştırıldığında LH konsantrasyonun artmasıyla ve FSH seviyesindeki düşüşle ön plana çıkmaktadırlar. Bunun doğal sonucu olarak da LH/FSH oranının PKOS hastalarında arttığı gözlemlenmiştir (52,53,54).

GnRH pulse sıklığının artışı, GnRH'ye yanıt artışı ve yüksek östrejen seviyelerinin görülmesi PKOS hastalarında bu oranın artmasına sebep olabileceği tahmin edilmektedir (55).

Ayrıca artmış GnRH pulsatilitesinin LH β gen ekspresyonunun FSH β gen ekspresyonuna kıyasla daha fazla artması PKOS oluşum mekanizması olabileceğine güçlü bir kanıttır (56).

2.1.4.2. Steroidogenez değişiklikleri

PKOS'de over/adrenal bez steroidogenezinde çeşitli değişiklikler olduğu belirlenmiştir. İnsülin, teka hücrelerinde bulunur ve IGF-1, IGF-2 reseptörlerinin over androjen üretiminde etkileri olduğu ispatlanmış (57).

PKOS hastalarının yaklaşık % 20-50 oranında adrenal androjen fazlalığına rastlanmasıdır. Androjen üretiminin adrenal bezde artmış olduğunun işareti dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) ve androstenedion 11 β (OH) seviyelerindeki artıştır (58).

2.1.4.3. Genetik temeli

PKOS, çok sayıda farklı gen ve farklı çevresel faktörlerin birleşmesi sonucunda oluştuğu için PKOS patogenezinde kalıtımın yapısının net olarak bilinmemesi yapılan çalışmalarda sonuçların güvenilirliğini etkilemektedir (36, 49, 59, 60). PKOS olan kadınlarda insülin direnci mekanizmasının post-reseptör sinyalizasyon bozukluğu ile bağlantılı olduğu varsayılmaktadır (61).

PKOS hastalarında %35 civarında bozulmuş glukoz toleransı gözlenmektedir ve bu hastalarda insülin duyarlılığı %35-40 azalmaktadır (62,63). Yapılan çalışmaların çoğunda insülinin overledeki teka hücrelerinden üretiminin arttırdığına işaret edilmiştir (64).

2.1.4.4. İnsülin salınım ve etki bozuklukları

İnsülin, LH ile eş zamanlı hareket ederek LH etkisini artırır. Teka hücrelerinden androjen sentezini stimüle etmesi ve nihayetinde ovaryen hiperandrojenemnin artması folliküler atreziyi ortaya çıkarır ve anovulasyonu tetikler. PKOS olan kadınlarda insülin seks hormon bağlayıcı globülinin (SHBG) karaciğerde üretimini inhibe eder ve böylece dolaşımdaki serbest testosteronun dolayısıyla aktif androjen seviyesini arttırmış olur (65,66,67).

PKOS'ta insülin direnci oluşumunda ve androjen üretiminde serin fosforilasyonunun, adrenalde ve overlerdeki P450C17 enzim aktivasyonu arttırması ana mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir (68,69). PKOS'daki birincil bozukluk insülin direnci buna bağlı olarak gelişen ikincil bozukluk da hiperandrojenizmindir (70).

Obez bireylerde daha çok karşımıza çıkan insülin direnci; dolaşımda normal seviyedeki insüline karşı bozulmuş biyolojik yanıtıdır. Pankreasın yeterli düzeyde insülin salgılayamaması vücuttaki kullanılmayan glikozun kan şekerini yükseltmesiyle diyabet oluşmasına sebep olmaktadır (71,72).

a) İnsülin direncinin tespit edilmesi

İnsülin direncinin (İD)'nin teşhisi kolay olmamasına rağmen insülin direncinin veya duyarlılığının gösterilmesi için bazı testler bulunmaktadır. Bazal insülin düzeyi, hiperglisemik glukoz klemp tekniği, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve Homeostasis model değerlendirme (HOMA) bunlardan birkaçıdır (73,74,75,76). Pratik olarak günümüzde kullanılan açlık insülin düzeyi, açlık glukoz/insülin oranı, OGTT ve HOMA'dır (75,77).

Açlık kan şekeri (AKŞ) önemli bir göstergedir. Hiperandrojenemik anovulatuvar tüm kadınlara 75 gr OGTT yapılmalıdır. Normal açlık insülin miktarının üst seviyesi çoğu laboratuarda 10-20 µU/dl olarak ölçülmüştür. AKS/insülin oranının < 4,5 olması PKOS'lu hastalarda insülin rezistansının bir göstergesidir (78).

b) Açlık insülin

Etnik kökene göre farklılık göstermekle birlikte, açlık insülin değeri 24 µU'nin üzerindeki değerler, insülin rezistansı olarak değerlendirilmektedir (79).

13 µU'nin üzerindeki değerler insülin direnci bakımından uyarıcı bir değerdir. Bazı bilim insanları, ayrı zamanlarda üç kez ölçülen açlık insülin değeri ortalamasının daha hassas ölçüm yapıldığını düşünmektedirler (74).

c) Açlık glukoz (AG) / Açlık insülin (AI) oranı

AG (mg/dl) /AI(µU/mL) oranı, polikistik over sendromu olan hastalarda insülin direnci teşhisinde 1998'den beri kullanılan, hassasiyeti ve spesifikliğı yüksek basit bir testtir.

İnsülin direnciyle Açlık glukoz (AG)/Açlık insülin (AI) oranı arasında ters orantı vardır, başka bir deyişle biri artarken diğeri azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda 4.5'un altındaki değerlerde PKOS'lu hastalara insülin direnci tanısı koymak bakımından % 95 sensitivite ve % 84 spesifikliğı sahip olduğı ortaya kanıtlanmıştır Glukoz mmol/L olarak alındığında 0,33'ün altındaki değerler insülin direncini göstermektedir. Hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşer (80).

d) Homeostatic Model Assesment(Homostatik Model Değerlendirmesi)

HOMA-IR (Homeostatic model assesment- insulin resistance (insülin resistansı):

HOMA indeksi = (açlık insülin × açlık glukoz) / sabit sayı olarak hesaplanır.

Glukoz mg/dl olarak hesaplanmışsa sabit sayı 405 olarak alınmalı, glukoz mmol/l olarak hesaplanmışsa sabit sayı 22,5 olarak alınmalıdır. HOMA indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantı vardır biri artınca diğeri de artmaktadır.

HOMA indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, AG /AI değerine göre önemli bir üstünlüktür. 3.8'in üzerindeki değerlerin insülin direncini gösterdiği bildirilmiştir (81,82). Türk toplumunda HOMA'nın 2,4-2,7'nin üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (80).

2.1.5. Polikistik over tanı kriterleri

Polikistik over sendromu ile ilgili pekçok tanı kriteri mevcuttur.

“National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Örgütü), (NIH)” 1990 kriterleri bunlardan ilkidir. Bu kriterler;

- Kronik oligomenore / anovulasyon varlığı
- Biyokimyasal veya klinik bulgularının bulunması ve hiperandrojenizm

- Cushing sendromunu dışlamak, konjenital adrenal hiperplazi, androjen sekrete eden tumor (83,84)

Polikistik over görüntüsünü içermeyen NIH kriterleri sebebiyle daha kapsamlı bir tanım yapıldı. “European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE)” (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Topluluğu) ve “American Society for Reproductive Medicine (ASRM)” Amerikan Üreme Tıbbi Derneği tarafından Rotterdam 2003 kriterleri ileri sürülmüştür (83).

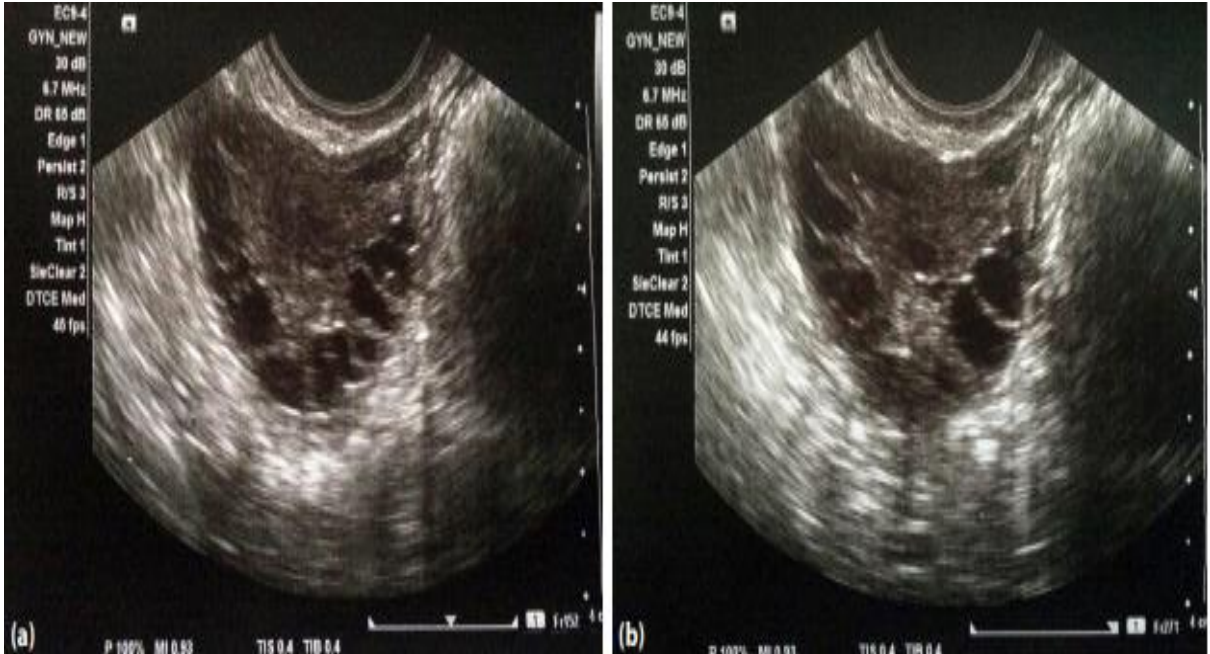
ESHRE/ASRM Rotterdam 2003 kriterleri: Ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkların olmadığı kanıtlandıktan sonra aşağıdaki kriterlerden ikisi olmalı:

- 1) Oligo veya anovulasyon,
- 2) Hiperandrojenizmin klinik ve/ veya biyosimik bulguları,
- 3) Ultrasonda Polikistik overlerin görülmesi

Rotterdam ultrasonografi kriterleri:

I- Artmış ovaryen volum (10 ml>)

II- Over içerisinde çapları 2–9 mm arasında ve 12’den fazla follikül olması (Şekil 1a, b).



Şekil 1 PKOS ultrason görüntüsü (85)

(a) Sağ overde artmış over volümü ile beraber periferik yerleşimli çok sayıda (15–16 adet) 4–6 mm çapında follikül görülmekte.

(b) Sol overde artmış over volümü ile beraber periferik yerleşimli çok sayıda (14–16 adet) 5–6 mm çapında follikül görülmekte.

2006 yılında Androjen Fazlalığı Çalıştayı'nda “Androgen Excess Study, (AES) yapılan konferansta” belirlenen kriterler:

- 1) Hiperandrojenizm: Hirsutizm veya hiperandrojenizm
- 2) Over disfonksiyonu: Oligo-anovulasyon veya polikistik overler
- 3) Diğer androjen aşırılığı veya benzeri hastalıkların uzaklaştırılması (21 hidrosilaz tipi non-klasik sürrenal hiperplazisi, androjen salgılayan tümörler, androjenik/ anabolik ilaçların kullanılması veya suistimali, Cushing sendromu, ciddi insülin direnci sendromları, tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi uzaklaştırılmalıdır) (86).

2.2. Serbest Radikaller

Serbest radikaller; son yörüngelerinde çiftlenmemiş elektron bulunduran, diğer maddelerle rahatlıkla reaksiyona girebilen reaktivitesi oldukça yüksek olan kimyasal moleküllerdir (87,88,89). Etkileşebilme özelliği sayesinde yararlı biyomoleküllerin fonksiyonlarını bozması hücrelere ve dokulara hasar vermektedir (90). Serbest radikaller ve hastalıklar arasındaki ilişkinin anlaşılmasıyla birlikte hastalıklar üzerindeki etkilerinin araştırılmasında toplumun serbest radikallere karşı ilgisi daha da artmıştır (91,92). Serbest radikallerin zararları olduğu bilirse de düşük konsantrasyonda yararlarının olması da şaşırtıcıdır (93).

2.2.1. Reaktif oksijen türleri

Tablo 3. Reaktif oksijen türleri (ROS) (93)

Yapısında oksijen içeren Reaktif oksijen türleri (ROS)			
Radikaller		Radikal Olmayanlar	
Süperoksit	O_2^-	Hidrojen Peroksit	H_2O_2
Hidroksil	OH^-	Hipokloröz Asit	$HOCl$
Peroksil	ROO^-	Hipokloröz Asit	$HOBr$
Alkoksil	RO^-	Singlet Oksijen	1O_2
Lipit peroksil	LOO^-	Ozon	O_3

2.2.2. Reaktif nitrojen türleri

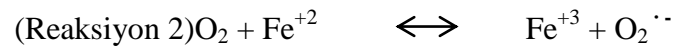
Tablo 4. Reaktif nitrojen türleri (RNS) (93)

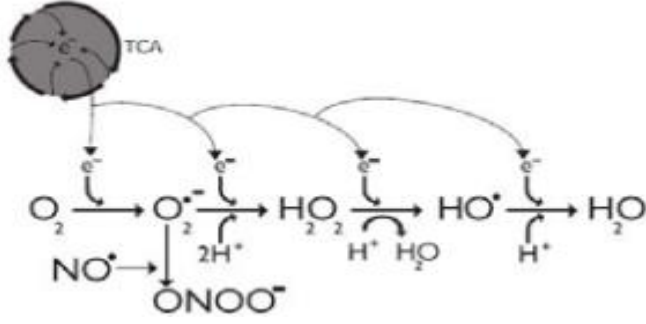
Yapısında azot içeren reaktif nitrojen türleri (RNS)			
Radikaller		Radikal Olmayanlar	
Nitrikoksit	NO	Nitrikasit	HNO ₂
Nitrojen Dioksit	NO ₂ ⁻	Nitrosil katyonu	NO ⁺
		Dinitrojen tetraoksit	N ₂ O ₄
		Dinitrojen trioksit	N ₂ O ₃
		Nitronyum katyonu	N ₂ O ₃
		Peroksinitrik asit	ONOOH
		Alkil peroksinitrit	ROONO
		Nitronyum katyonu	
		Nitril Klorid	NO ₂ Cl
		Nitroksil anyonu	NO ⁻

2.2.3. Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikaller

2.2.3.1. Süper oksit radikali

Süperoksit radikali moleküler oksijenin (O₂) bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur (Reaksiyon 1) ve hem oksitleyici hem indirgeyici özelliğe sahiptir (89,94). Çoğunlukla mitokondride oluşan süperoksiit radikali güçlü indirgeyici zayıf oksitleyici özelliğiyle geçiş metallerinin otooksidasyonu (Reaksiyon 2-3) ve Hidrojen peroksitin kaynağı olması sebebi ile hasar verici etkiler göstermektedir (95,96,97).





Şekil 2. Reaktif oksijen radikalleri ve oksijenden radikal oluşumu (98)

Karaciğerde biriken paraquatın metabolizması sonucunda bol miktarda sentezlenen süperoksit radikalinin; üretildiği en sık yerlerden birisi mitokondriyal elektron taşıma zincirindeki Koenzim Q'dur (99,100,101).

Tablo 5. Süper Oksit Radikalinin vücuttaki üretim ve oluşum yeri (102,103)

Süper Oksit Radikali üretim yeri	Süper Oksit Radikali Oluşum yeri
Mitokondrilerde	ETZ
Karaciğerde	Sitokrom P450
Adrenal medullada	Hormon sentezi
Damar endotelinde	Nitrik oksitlerin elimine edilmesi
	Fagositoz
	Hücre büyümesi

2.2.3.2. Hidrojen peroksit

Hidrojen peroksit bir serbest radikal olmayıp aslen geçiş metali olduğu için (Fe^{+2}) ile tepkime sonucunda serbest radikal oluşturarak ve hücre zarları vasıtasıyla hücreye girebilmektedir (104,105). Süperoksidin (O_2^-) çevresindeki moleküllerden bir elektron alması veya moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması sonucu oluşan peroksitin iki proton (H^+) ile birleşmesi sonucunda Hidrojen peroksit (H_2O_2), oluşmaktadır. Hidrojen peroksidin biyolojik sistemlerdeki süperoksidin dismutasyonu ile sağlanmaktadır. Yağda çözünmesi sayesinde bu radikal, Fe^{+2} içeren membranlara hasar verebilir (106).

2.2.3.3. Hidroksil radikali

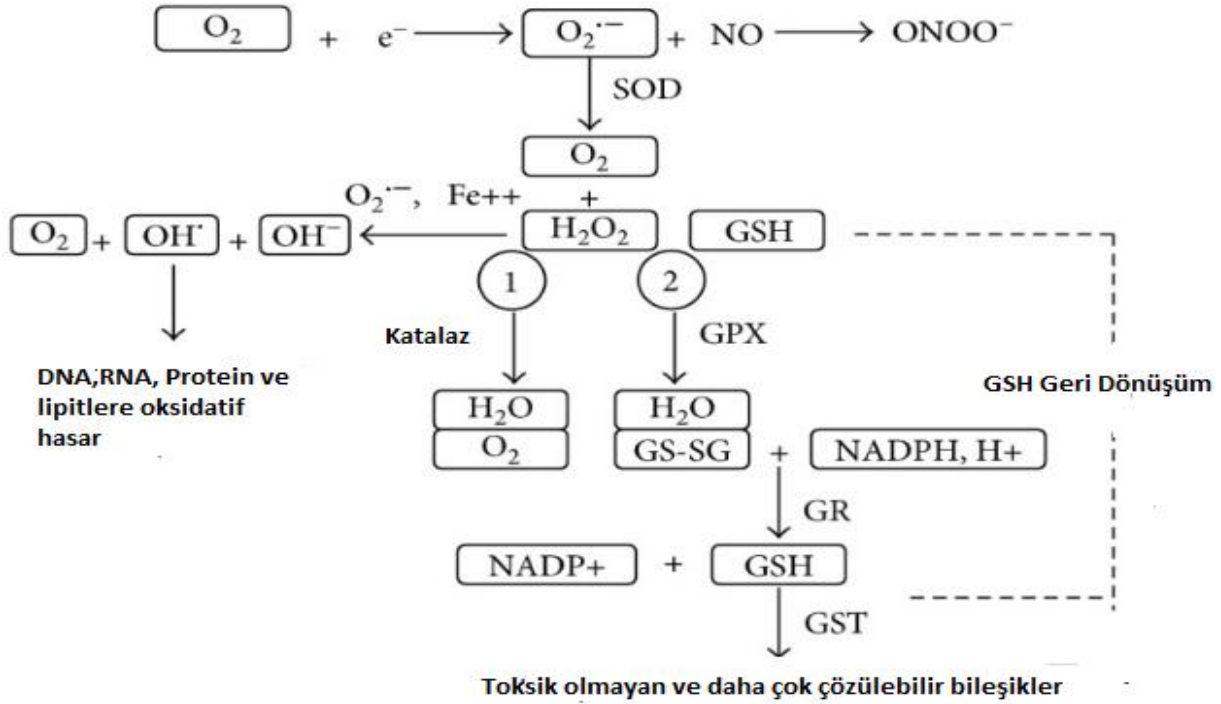
Radikaller dünyasının en tepkici türü hidroksil radikalidir. Bu radikal, Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu (Fe^{+2} ve Cu^{+} varlığında) sonucu Hidrojen peroksidin elde edilirken, suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması durumunda da oluşmaktadır. Bu moleküller tiyil radikalleri, karbon merkezli organik radikaller, organik peroksitler gibi yeni radikalleri oluşturarak çok hasarlara neden olur (106).

Nitrik oksit (NO) bir radikal olarak, aynı anda tek elektronda içeren Fe^{+2} içerikli bileşiklere bağlanarak direk toksik etki göstermektedir. Serbest radikal olmayan peroksinitrit kararlı, direk toksik etkili ve güçlü bir oksitleyici ajan olarak bilinmektedir (106).

2.2.3.4. Temel serbest radikal kaynakları

Tablo 6. Eksojen kaynaklar ve Endojen kaynaklar (93)

Eksojen kaynaklar(93)	Endojen kaynaklar(107-108)
UV, X-rays, gamma, mikrodalga ışınları,	Mitokondriyal elektron transport sistemi tarafından katalize edilen oksijenler tarafından
Alkol ve sigara kullanımı, sigara dumanı, egzoz dumanı,	lipit peroksidasyonu, ksantin oksidaz mitokondriyel sitokrom oksidaz gibi çeşitli kaynaklardan
Alkol ve sigara kullanımı, sigara dumanı, egzoz dumanı,	Yangı halinde sitokinler serbest bırakılır ve açığa çıkan nötrofiller ve makrofajlar tarafından
Kloroform ve diğer trihalometanlar gibi su kirletici maddeler,	İskemi, travma, yanık oksidatif stres meydana getirmesiyle
Temizlik ürünleri, tutkal, boya, tiner, parfümler ve böcek ilaçları gibi kimyasallar,	Düz kas hücreleri, plateletler ve araşidonik asit metabolizması tarafından
Asbest, benzen, karbonmonoksit, formaldehit, ozon ve toluen gibi hava kirleticiler,	Zihinsel stres veya vücut yorgunluğundan kaynaklanan stres
Orman yangınları, volkanik faaliyetler,	Tiyoller, katekolaminler, hidrokinonlar, flavinler gibi oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında görev alabilen küçük moleküller
Pişirme sırasında organik maddelerin yakılması,	Ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, aminoasit oksidaz, gibi bazı enzimlerin katalitik döngüleri esnasında
	Nükleer membranlara ve endoplazmik retikulum bağlı sitokromları oksidasyonundan kaynaklı



Şekil 3. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu ve önemli hücrel enzimatik antioksidan yollarının şematik gösterimi (109)

2.3. Oksidatif Stres ve Pkos

Oksidatif stres çok miktarda oksidan üretilmesiyle oluşan bir dengesizliktir. Bu dengesizlik sınırlı antioksidan savunma sonucunda oksidan üretiminin yetersiz kalmasıyla oluşmaktadır (110).

Oksidatif stresin patogenetik mekanizmasının birçok hastalıkla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Bunlardan bazıları; oksidatif stres, ateroskleroz, diabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom ve ayrıca kadın ve erkek kısırlığıdır (13,14,111).

Yaşlanmanın ana mekanizmalarından biri olarak gösterilen PKOS'un klinik belirtileri ergenlik döneminde belirginleşmiştir (71,112).

2.4. İskemi Modifiye Albumin (İMA)

Albumin, kanda fazla miktarda bulunan, 585 amino asit kalıntısından oluşan ve karaciğerde sentezlenen, farklı fonksiyonlara sahip bir proteindir. Albuminin yarı ömrü 19-20 gündür ve 6,5 kDa ağırlığındadır (113,114).

İskemi Modifiye Albumin (İMA) konsantrasyonundaki artma günümüzde miyokart iskemisini gösteren bir belirteç olarak koroner sendromlu hastaların değerlendirilmesinde

kullanılmaktadır. İMA'nın yalnızca miyokart değil diğer organları etkileyen farklı iskemi modellerinde de yüksek oksidatif strese bağlı yükseldiği gösterilmiştir (115).

Serum İMA düzeyinin kardiyak dışı iskemili hastalıklar, pulmoner emboli, kardiyopulmoner resüsitasyon, son evre böbrek hastalıkları, serebrovasküler iskemi, akut mezenterik iskemi, sistemik skleroz, artroskopik diz cerrahisi, egzersiz sonrası iskelet kası iskemisi, diabetes mellitus (DM), karaciğer hastalıkları, bazı kanserler, enfeksiyon ve periferik damar hastalıklarında arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (115,116,117).

2.5. İma ve Pkos

İskemi modifiye albümin, 585 aminoasitten oluşan Albumin molekülünün amino ucu (N terminal) özellikle aspartil-alanil-histidil-lizin aminoasit dizisi kobalt (Co^{+2}), nikel (Ni^{+2}), bakır (Cu^{+2}) gibi geçişli metal iyonlarının primer bağlanma yeridir (113,115).

İskemi esnasında albümin molekülünde serbest radikallerin etkisiyle bir takım değişiklikler oluşur. Albüminin kobalt, nikel gibi bazı ağır metalleri bağlama kapasitesini düşürerek N-terminalinde meydana gelen değişikliklerle yeni moleküle “iskemi modifiye albumin” (İMA) denir (111,13).

İMA sadece miyokart değil diğer organları etkileyen farklı iskemi modellerinde de yüksek oksidatif strese bağlı oluşmaktadır (110). Oksidatif stres (OS) durumunun artmasıyla, lipit ve proteinlerin yapısı değişir. PKOS hastalarında artmış oksidatif stres ve oksidatif olarak modifiye edilmiş proteinlerin varlığından bahsedilmiştir (118).

Oksidatif stres (OS) varlığında normal insan-serum albümini (HSA), metal bağlama kapasitesinin azaldığı iskemiyile modifiye edilmiş albümini (İMA) oluşturan bir modifikasyona uğradığı ve yapılan çalışmalarda PKOS'lu hastalarda serum İMA düzeylerinin PKOS'lu olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Artan serum İMA, PKOS patogenezinde rol oynayan oksidatif stres durumunu gösteren basit ve yeni bir belirteç olabileceğinin kanıtları giderek artmaktadır (30).

2.6. PKOS ve Uzun Dönemde Oluşabilecek Sağlık Sorunları

2.6.1. Pkos ve metabolik sendrom

Metabolik sendrom, merkezi yağlanma, yüksek trigliseritler, düşük HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol, hipertansiyon ve bozulmuş glukoz toleransı veya açık diyabet ile karakterize edilmiştir. PKOS'lu kadınlarda bu belirtilerin çoğu bulunmaktadır (31).

2.6.2. Pkos ve kanser ilişkisi

PKOS ve meme kanseri arasındaki ilişki tartışmalıdır. Carvalho ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarda meme kanserinde androjenik yolların moleküler etkileri ve androjenlerin meme epitel proliferasyonu üzerinde inhibe edici bir etkisi olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, biyoyararlanımı artmış androjenler, östrojenlere dönüşüm nedeniyle meme kanseri nüksü ile ilişkilendirilmiştir. Cinsiyet hormonuna bağlanan globulin, hormona bağlı kanserlerde rol oynar ve PKOS için bir belirteç olarak düşünülebilir; bir gen profili hastalarda meme kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir. PKOS tıbbi tedavisi, metabolik etki ve hormonal ortam nedeniyle meme kanseri riskini sınıflandırmak için umut verici bir araçtır.

Klinik raporlar tutarsızdır ve ileriye dönük bir tasarıma sahip ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulanmaktadır. PKOS meme kanseri patogenezinin ve meme kanseri risk sınıflandırmasının anlaşılmasına katkıda bulunacaktır (119).

Meme kanseri özellikleri ve PKOS'un sonuçları daha önce meme kanseri riskinin hem artmış hem de azalması ile ilişkilidir. Örneğin, yumurtlama bozukluğuna bağlı infertilitenin meme kanseri riskini azalttığı, obezitenin postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini artırdığı ve premenopozal kadınlarda riski azalttığı gösterilmiştir (120,121).

Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalarda PKOS ile meme kanseri riski arasında bir ilişki gözlenmemiştir. İtalya ve İran'daki kohort çalışmalarında Danimarka'daki çalışmalarda ve Tayvan'daki retrospektif çalışmalarda PKOS ve meme kanseri riski arasında ilişki olmadığını gözler önüne sermektedir (122,123,124).

PKOS'un, androjen maruziyetinin artmasıyla yumurtalık kanseri riskini artırdığı varsayılmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda PKOS ile endometriyal, yumurtalık ve meme kanseri arasındaki ilişkiler karmaşık olduğunu ve PKOS tanı kriterleri, etiyolojik heterojenitenin dikkate alınması gerektiğini vurgulamışlardır. Yumurtalık ve endometriyal kanserlerin nadir görülmesi bu kanserlerin çalışılmasını daha da güçleştirmektedir (125).

Polikistik over sendromu (PKOS) üzerine bitkisel ilaçlarla yapılan güncel klinik çalışmalarda doğal tedavi olarak kullanılan bazı bitkiler PKOS'un çeşitli yönlerini iyileştirmede yararlı etkilere sahip olabileceğini öngörmektedir. Başka bir deyişle PKOS'un birçok komplikasyonunu tedavi etmede farklı bitkilerden yararlanılabileceği sonucuna varılmıştır. *Cinnamomum verum*, *Trigonella foenum-graecum L.* ve *Vitex agnus-castus* gibi

otlar, menstruasyon ve yumurtlama bozuklukları, obezite, insülin direnci, lipit-metabolizma fonksiyonlarındaki anormallikler ve androjen fazlalığı ile ilgili durumları etkileyebilir (126).

2.6.3. Glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet

PKOS'li hastalar diyabet gelişimi yönünden artmış risk altındadır. Yaş, BKİ, artmış bel çevresi, artmış bel/kalça oranı ve birinci dereceden yakınlarında diyabet öyküsü PKOS'de diyabet risk faktörleri arasında sayılabilir (127).

2.7. Antioksidanlar

Vücudumuzun serbest radikaller vasıtasıyla oluşmuş oksidatif strese karşı en güçlü silahı olan antioksidanlar, serbest radikallerin ortaya çıkardıkları zararlı maddeleri temizleyebilen ve hücre hasarını engelleyebilen maddelerdir. Vücut tarafından doğal olarak üretilen ya da dışarıdan ilave olarak alınan antioksidanlar mevcuttur. Radikal süpürücü olarak etki gösterdiklerinden dolayı vücudun savunma sisteminin etkisini artırarak hastalık riskini minimum seviyeye düşürürler (90). Antioksidanlar, normal hücre metabolizmasının toksik yan ürünü olan serbest radikalleri etkisiz hale getirerek koruyucu etki gösterirler (108). Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engelleyen antioksidanlar bu maddelerin meydana getirdiği hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine “antioksidan savunma sistemleri” ya da “antioksidanlar” adı verilir (128).

Antioksidanlar başlıca iki şekilde etki gösterirler:

1-) Serbest radikal oluşumunun önlenmesi:

a-Oksijeni uzaklaştırıcı veya azaltıcı etkiye sahiptir.

b-Başlatıcı reaktif türevleri uzaklaştırıcı etkiye sahiptir.

c-Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırıcı etkiye sahiptir.

2-) Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi:

a-Toplayıcı (scavenging) etki: Serbest oksijen radikallerini tutarlar veya daha az etki gösteren reaktif bir moleküle dönüştürme şeklinde etki gösterirler. Enzimler buna örnektir.

b-Bastırıcı (quencher) etki: Flavonoidler, vitaminler örnek olarak gösterilebilir.

Serbest oksijen radikalleri ile etkileşime girdiklerinde aktivite kaybına uğratan ya da tümüyle inaktif forma getirerek etkilerini göstermektedirler.

c-Onarıcı (repair) etki: Oksidatif hücre hasarına uğramış molekülleri onarma şeklinde etki göstermektedirler. DNA onarıcı enzimleri bu etkiye örnektir.

d-Zincir kırıcı (chain breaking) etki: Hemoglobin, seruloplazmin, mineraller bu etkinin en güzel örnekleridir. Serbest oksijen radikallerinin reaksiyonlarını engellemek için serbest oksijen radikalleriyle bağ yaparlar ve bu bağı kopararak serbest radikali etkisiz hale getirirler (129).

2.7.1. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)

Glutasyon peroksidaz ilk olarak 1957 yılında hayvan dokularında tespit edilen enzimatik bir antioksidandır. Hücrelerin sitoplazmasında bulunup H_2O_2 'den kaynaklanan oksidatif hasara karşı hücreleri korumaktadır. Dört protein alt biriminden oluşmakta olup bunların herbiri bir selenyum atomu içermektedir (25).

Elektron kaynağı olarak glutasyonu (GSH) kullanan Glutasyon peroksidaz, H_2O_2 'yi ve organik hidroperoksitleri (lipit hidroperoksitler, DNA hidroperoksitler) metabolize eden bir enzimdir. Glutasyon peroksidaz enziminin iki ana tipi saptanmıştır. Birincisi aktif bölgesinde selenyum bulunduran selenyuma bağımlı glutasyon peroksidaz (Se-GPx)'dir. İkincisi ise Selenyuma bağımlı glutasyon peroksidazdır. H_2O_2 ve organik hiperoksitler üzerinde etkili olduğu tespiti edilmiştir. Selenyuma bağımlı olmayan glutasyon peroksidaz (GST) ise daha çok organik hidroperoksitlerin metabolize edilmesinde faaliyet gösterir (130, 131, 132, 133, 134,).

2.7.2. Malondialdehit (MDA)

MDA, üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucunda oluşan ve lipid peroksidasyonun en önemli ürünüdür. tiyobarbitürik asitle (TBA) rahatlıkla tepkime verir TBA testinin prensibi yoğun renkli bir kromojen floresan renk absorbanı elde etmek için TBA'nın MDA'ya reaktivitesine dayanır. Kanda ve idrarda ortaya çıkan ve MDA, nedeniyle ve omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu için uygun bir biyobelirteç olarak uzun süredir kullanılmaktadır (135, 136).

Serbest radikaller hücre membranındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları ile kolayca reaksiyona girerek lipit peroksidasyonunu meydana getirir. Lipit peroksit radikalleri membran yapısındaki diğer yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikalleri oluşumuna neden olur. Bu reaksiyonda açığa çıkan hidrojeni lipit peroksit bağlayarak lipit peroksitlerine (LOOH) dönüştürler. Böylece zincirleme bir reaksiyon başlamış olur. Lipit

peroksitler yıkıldığında açığa çıkan yıkım ürünleri (acrolein, malondialdehit, 4-hidroksinonenal) biyolojik olarak aktiftir. Bunlar ya hücrede metabolize edilir ya da hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayar (22, 137).

Araşidonik asidin ve doymamış yağ asitlerinin enzimatik veya enzimatik olmayan yolla bileşenlerine ayrışması sonucunda meydana gelen son ürün MDA'dır. MDA'nın enzimatik yoldan üretimi daha çok bilinmektedir (138).

Enzimatik olmayan işlemlerle MDA üretimi, potansiyel terapötik değerlere sahiptir fakat bu reaksiyonların anlaşılması güçtür. Çünkü MDA'nın proteinlerle veya DNA gibi çoklu biyomoleküller ile reaksiyona girme potansiyeli yüksektir. Bu sebeplerden dolayı yapılan çalışmalarda aşırı MDA üretimi oksidatif stresin bir göstergesi olarak Alzheimer hastalığı, kanser, kardiovasküler hastalıklar, diyabet, karaciğer hastalıkları ve Parkinson gibi farklı patolojik hastalıklarla bağlantılıdır (22, 23, 24)

2.7.3. Total Antioksidan seviye (TAS) ve total oksidan seviye (TOS)

Oksidatif stresin değerlendirilmesinde belirteçlerin tek tek ölçülmesi zaman alıcı ve de masraflıdır. Bu nedenle net oksidan ve antioksidan durumu ve bunların dengesini belirlemek için Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS) ölçülmekte ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)'nin hesaplanması çalışmalarda bildirilmiştir (25, 26, 27).

2.7.4. Tiyol disülfid dengesi

Organizmada oluşan reaktif oksijen türleri gibi oksidatif ürünler eşlenmemiş elektronlarını tiyol içeren bileşiklere vererek indirgenirken tiyol grupları okside olur. Tiyol gruplarının okside olması disülfid bağlarının meydana gelmesini sağlamaktadır. Ancak bu tersinebilir bir tepkimedir ve oluşan disülfid bağları yeniden tiyol gruplarına indirgenebilir. Böylece dinamik tiyol-disülfid homeostazı sağlanmış olur.

Reaktif oksijen türleri tiyollü bileşiklere (RSH) eşlenmemiş elektronlarını aktararak indirgenirken tiyol grupları okside olarak disülfid (RSSR) bağları oluşturabilmektedir. Oluşan bu disülfid bağları tersinir olarak tekrar indirgenebilir ve bu sayede dinamik tiyol-disülfid hemostazı korunmuş olur. Yapılan bazı çalışmalar bu homeostazın bozulmasının ve çeşitli hastalıklara neden olduğu dinamik tiyol-disülfid hemostazının ölçülmesi ile hastalıkların biyokimyasal durumu hakkında kritik bilgilere ulaşılabilir (139, 140).

Dinamik tiyol-disülfid homeostazı antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi ve hücrel sinyal iletiminde kritik rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu homeostazın bozulmasının KBY, DM, kalp damar hastalıkları, kanser, kronik enflamatuvar eklem hastalıkları ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklara neden olduğu bildirilmiştir.

Tiyol disülfid denge ölçümünde:

- Native tiyol [-SH]
- Dinamik disülfid [-S-S-]
- Totaltiyol [(-SH)+(-S-S-)]
- Disülfid [-S-S-] / native tiyol [-SH] %
- Disülfid [-S-S-] / total tiyol [(-SH)+(-S-S-)]
- Native tiyol [-SH] / total tiyol [(-SH)+(-S-S-)] değişkenleri hesaplanmaktadır

(139).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında 17.04.2019 tarihinde Etik Kurul onayı ile yapılmıştır. (Etik Kurul Karar Tarihi: 17.04.2019, Karar No: 01)

3.1. Deney Grupları

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran PKOS tanısı konulan üreme çağındaki (18-45yaş arası) gönüllü kadınlar arasından projemizde 3 grup olarak belirlenmişti:

- Hasta Grubu 1: İnsülin direnci olan polikistik over sendromlu hastalar (n=25)
- Hasta Grubu 2: nsülin direnci olmayan polikistik over sendromlu hastalar (n=25)
- Kontrol Grubu: Sağlıklı bireyler (n=25)

olarak gruplar oluşturulacaktı.

Bu çalışmaya Yeterli sayıda insülin direnci olmayan hasta örneği toplanamadığı için 2 grup (hasta ve kontrol) olarak çalışmaya devam edildi.

1- Hasta Grubu : İnsülin direnci olan polikistik over sendromlu hastalar (n=32)

2-Kontrol Grubu: Sağlıklı bireyler (n=25)

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama Hastanesi Kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran arası PKOS tanısı konulan üreme çağındaki (18-45 yaş) gönüllü kadınlar arasından 57 kişi çalışmaya dahil edildi. 32 kişi insülin direnci olan hasta grubu oluşturulmuştur. Kontrol grubu, hasta grubuna yaş olarak benzer, PKOS hastalığını destekleyen klinik şikayet ve bulgusu olmayan, sağlıklı 25 bireyden oluşturulmuştur.

PKOS tanı kriterleri olarak '2003 Rotterdam kriterleri' kullanıldı. Bu tanı kriterleri: oligo/anovulasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonografide polikistik over morfolojisidir. (Bu bulgulardan en az ikisinin varlığı PKOS tanısı koydurmaktadır.)

Kontrol grubu; 18-45 yaş arası normal pelvik ultrasonografi bulguları, düzenli menstrüel siklusu olan ve hirsutizm, akne bulguları olmayan, son altı ayda endokrin ve metabolik parametreleri etkileyecek ilaç kullanımı olmayan gönüllüler araştırmaya dahil

edilecektir. Bu bireylerin kan örnekleri menstrual siklusun 2-5.günlerinde, 12 saat açlık sonrası alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik bilgileri, yaş, boy, kilo kaydedildi.

3.2. Deneyin Yapılışı ve Örneklerin Alınması

Çalışmaya dahil edilen kadınlardan jelli biyokimya tüpü ve EDTA'lı tüpüne olmak üzere toplam 6-8 ml venöz kan örneği kanı alındı. Alınan venöz kan örnekleri jelli kan tüplerine konuldu hızlıca laboratuara ulaştırıldı, jelli tüpler 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri uygun kaplara porsiyonlanarak analizler yapılana kadar 80°C donduruldu. Tam kandan ise sedimentasyon ölçümü yapıldı. Analizler yapılacağı zaman serum numuneleri oda ısısına getirildi. Serum örneklerinde Folikül stimulan hormon (FSH), Luteinizan hormon (LH), östradiol (E2), total testosteron, prolaktin (PRL), dehidroepiandrosteron sülfat DHEA-SO₄, 17-hidroksiprogesteron, tiroid stimulan hormon (TSH), insülin ve glukoz, AST, ALT, Kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, Trigliserid, VLDL, serum C reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon parametreleri değerlendirildi. Ayrıca çalışmaya katılan her birey 'Gönüllü Olur Formu'nu imzalayıp, çalışmaya katılmayı kabul etmiştir.

PKOS grubu ve kontrol grubu, TAS, TOS, İMA, MDA, GPx. dinamik tiyol-disülfid seviyeleri açısından karşılaştırıldı.

Serum örneklerinde total oksidan ve total antioksidan seviyesi, Erel ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan yeni otomatize kolorimetrik metod ile çalışıldı. Sonuçlar micromole hidrojen peroksit equivalent/litre ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$) olarak ifade edildi. Sonuçlar mmol Trolox Eq/L cinsinden ifade edildi (139).

Serum tiyol disülfid için Erel-Neşelioğlu tarafından tanımlanan yöntem kullanılarak sodyum borohidrit (NaBH_4) fonksiyonel tiyol grubu elde etmek için kullanıldı (139). Kullanılmayan NaBH_4 formaldehit ile uzaklaştırılacak ve dinamik disülfid miktarı total ve native tiyol'ün farkının yarısı olarak hesaplandı.

İMA seviyesinin saptanması için, ditiyotreitöl ve albumin bağılı olmayan kobaltın oluşturduğu kompleks Bar-Or ve ark. tariflediği metodla kolorimetrik metodla ölçüldü (141).

3.3.Yöntemler

3.3.1.Total antioksidan/oksidan düzeyi (TAS/TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ)

Örneklerin total antioksidan düzeyi ölçümü Rel Assay marka ticari kit kullanılarak kitte yazan prosedüre uygun şekilde yapılmıştır. Ölçümde kalibratör olarak Trolox kullanılmıştır. Sonuçlar ‘ $\mu\text{mol Trolox Eq / L}$ ’ olarak ifade edilmiştir.

3.3.1.1. TAS (Total antioksidan seviye) seviyelerinin ölçülmesi

Total Antioksidan Seviye (TAS) analizi, Erel tarafından geliştirilen ticari kitler (Rel Assay Diagnostic, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak gerçekleştirildi. Otoanalizörde spektrofotometrik olarak ölçümü yapılarak sonuç elde edildi. TAS seviyeleri $\mu\text{mol trolox eşdeğeri/L}$ olarak ifade edildi. TAS analizinde kitin çalışma prensibi şöyledir:

Numunedeki antioksidanlar, koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini renksiz indirgenmiş ABTS formuna indirgemektedir. 660 nm'de absorbans değişikliği, numunenin toplam antioksidan seviyesi ile ilgilidir. Kalibratör olarak, geleneksel olarak bir E vitamini analogu olan Trolox Eşdeğeri olarak adlandırılan stabil bir antioksidan standart çözelti kullanılır (139).

Tablo 7. TAS Ölçümü Uygulama Adımları

1. Adım			
Reaktifler	Numune	Standart	Kör
Reaktif 1	300 μl	300 μl	300 μl
Numune	18 μl	-	-
Standart	-	18 μl	-
H ₂ O	-	-	18 μl
660 nm' de başlangıç absorbanslar okunup (ilk okuma) değerler kaydedildi ve 2.Adımdaki işlemler sırasıyla uygulandı.			
2. Adım			
Reaktifler	Numune	Standart	Kör
Reaktif 2	45 μl	45 μl	45 μl

Absorbans değerleri aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\Delta\text{Abs H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{O İkinci Okuma} - \text{H}_2\text{O İlk Okuma}$$

$$\Delta\text{Abs Standard} = \text{Standard İkinci Okuma} - \text{Standard İlk Okuma}$$

$$\Delta\text{Abs Örnek} = \text{Örnek İkinci Okuma} - \text{Örnek İlk Okuma}$$

$$\text{TAS (mmol Trolox Eq/l)} = \frac{[\Delta\text{Abs H}_2\text{O} - \Delta\text{Abs Örnek}]}{[\Delta\text{Abs H}_2\text{O} - \Delta\text{Abs Standard}]} \text{ formülü}$$

kullanılarak TAS değerleri hesaplandı.

3.3.1.2. TOS (Total oksidan seviye) seviyelerinin ölçülmesi

Örneklerin total oksidan düzeyi ölçümü ise Erel tarafından geliştirilen Rel Assay marka ticari kit kullanılarak kittede yazan prosedüre uygun şekilde yapılmıştır. TOS analizinde kitin çalışma prensibi şöyledir:

Numunede bulunan oksidanlar, demirli iyon-şelatör kompleksini demir iyonuna oksitlemektedir. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan güçlendirici moleküller tarafından uzatılır. Ferrik iyon, asidik bir ortamda kromojen ile renkli bir kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan oksidan moleküllerin toplam miktarı ile ilgilidir. Ölçümde kalibratör olarak ise hidrojen peroksit kullanılmıştır. Sonuçlar ‘ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq / L}$ ’ olarak ifade edilmiştir (139).

Tablo 8. TOS Ölçümü Uygulama Adımları

1. Adım			
Reaktifler	Numune	Standart	Kör
Reaktif 1	300 μl	300 μl	300 μl
Numune	45 μl	-	-
Standart	-	45 μl	-
H ₂ O	-	-	45 μl
530 nm’ de başlangıç absorbanslar okundu daha sonra değerler kaydedildi ve 2.adımdaki işlemler sırasıyla uygulandı.			
2. Adım			
Reaktifler	Numune	Standart	Kör
Reaktif 2	15 μl	15 μl	15 μl
2.adımda karışım, 37°C’de 5 dakika inkübe edildi ve 530 nm’ de absorbans değerleri okundu.			

Absorbans değerleri aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\Delta\text{Abs Örnek} = \text{Örnek İkinci Okuma} - \text{Örnek İlk Okuma}$$

$$\Delta\text{Abs Standard} = \text{Standard İkinci Okuma} - \text{Standard İlk Okuma}$$

$$\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/l}) = \frac{\Delta\text{Abs Örne\c{c}k}}{\Delta\text{Abs Standard}} * \text{Standardın Konsantrasyonu}$$

formülü kullanılarak TOS değerleri hesaplandı

3.3.1.3. Oksidatif stres indeksinin (OSI) hesaplanması

TOS/TAS oranı, oksidatif stresin belirteci olarak kabul edilen oksidatif stres indeksi olarak kabul edilir. Oksidatif stres indeksi hesaplanırken TAS mmol Trolox Eq./L değeri μmol Trolox Eq./L değerine dönüştürülür. Daha sonra aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$\text{OSI} = \frac{\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/l})}{\text{TAS } (\mu\text{mol Trolox Eq/l})} * 100$$

3.3.2. Total tiyol-Native tiyol ve tiyol / disülfid dengesi

Total tiyol-Native tiyol ve tiyol-disülfid dengesi oksidatif stresin belirteçleridir ve ölçümleri Rel Assay marka ticari kit kullanılarak kitte yazan prosedüre uygun şekilde yapılmıştır. (Native Thiol Assay Kit, Ürün Kodu: RL0185 ve Total Thiol Assay Kit, Ürün Kodu: 0178, Rel Assay Diagnostics® Mega Tıp Ltd., Gaziantep, Türkiye). Disülfid bağları serbest fonksiyonel tiyol gruplarını oluşturacak biçimde indirgenmiştir. Sodyum borohidrit ve DTNB (5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid)) ürünlerini uzaklaştırmak için formaldehit kullanıldı ve native tiyol ve total tiyol grupları saptandı. Dinamik disülfid bağlarının miktarı ise total tiyol ve native tiyol grupları arasındaki farkın yarısı hesaplanarak elde edildi. Native, total tiyol, disülfid miktarlarının hesaplanmasından sonra disülfid/total tiyol yüzde oranları, native tiyol/total tiyol oranları ve disülfid/native tiyol yüzde oranları hesaplandı (139).

3.3.3. Malondialdehit (MDA) düzeyinin tayini

Deneyin prensibi: Yağ asidi peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit, tiyobarbitürik asitle ile reaksiyona girerek, 535 nm de maksimum absorbanı veren renkli bir kompleks oluşturur. Buege yöntemi kullanılarak ölçüm gerçekleştirilmiştir (142).

MDA tayini yapılış sırası aşağıdaki gibidir;

1- Serum numuneleri oda sıcaklığına getirildikten sonra 0,5 ml tüplere alındı ve üzerine 0,5 ml distile su ilave edildi.

2- Oluşan karışımın üzerine 2 ml Buege ayracı ilave edildi. Buege ayracı 15 w/v trikloroasetik asit, % 0,375 w/v tiyobarbitürik asit ve 0,25 mol/l hidroklorik asitin eşit hacimlerde karıştırılmasıyla meydana gelmektedir.

- 3- Karışımın bulunduğu tüpler kaynar su banyosunda bekletilerek 15 dakika süresince kaynatıldı.
- 4- Oda sıcaklığına gelen karışım 4000 rpm de 10 dakika süresince santrifüj edildi.
- 5- Spektrometrik yöntem kullanılarak Örneklerin absorbans değerleri 535 nm de tayin edildi.

nmol/ml olarak ölçülen MDA düzeyi nmol/mg protein olarak verilmiştir. Aşağıdaki formül kullanılmıştır:

$$\text{MDA Düzeyi (nmol / mg protein)} = \frac{\text{MDA değeri (nmol / ml)}}{\text{protein (mg / ml)}}$$

3.3.4. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivite tayini

GSH-Px aktivite ölçümü Beutler yöntemiyle hesaplanmıştır (143). Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivite tayini aşağıdaki sıra ile yapılmıştır;

- 1- 1 M Tris-HCl pH 8,0 tampon(100 µl) + 0,1 M GSH (20 µl) + 10 U / ml GR (100 µl) + 2 mM NADPH (100 µl) + örnek (10 µl) + distile su (660 µl) bir tüpde karıştırılır.
- 2- Hazırlanan tüpler 37°C'de 10 dakika inkübe edildi
- 3- Karışım 1 cm kuvars küvetlere konuldu ve üzerlerine 10 µl 7 mM t-bütillhidroperoksit eklenerek okunmaya başlandı.

Aşağıdaki formüle göre GPx aktivitesi hesaplanmıştır.

$$\text{GPx Aktivitesi(U/ml)} = \frac{\Delta\text{OD} * \text{VT (1.0 ml)}}{6,22 * \text{VH (0,010 ml)}}$$

ΔOD : Dakikadaki optik dansite değişimi

V_H : Örnek hacmi

V_T : Toplam hacim

6,22: 2mM NADPH yıkım hızının verdiği OD değeridir.

3.3.5. İskemi modifiye albumin (İMA) ölçümü

İskemik modifiye albumin (İMA) ölçümleri Bar-Or ve arkadaşlarının tariflediği albümin kobalt bağlama testi ile yapıldı. Örneğe kobalt ditiyotreitol (DTT) eklendi. Kolorimetrik ölçüme dayanan bu yöntemde albümine bağlanmayan kobalt, ditiyotreitol (DTT) ile renkli kompleks oluşturmaktadır. Bu kolorimetrik ölçüm yöntemi, Kobalt bağlanmasından sonra

mevcut olan serbest kobaltın kantitatif ölçüm prensibine dayanmaktadır (141). Başka bir deyişle bilinen bir miktarda ekzojen Co (II)'yi bir plazma örneğine ekleyerek ve ditiyotritol (DTT) kullanarak spektrofotometrik olarak bağlanmamış Co (II)'yi ölçmeye dayanır.

Ölçüm için % 0.1'lik Kobalt klorid çözeltisi ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), 1.5 mg / ml ditiyotritol (DTT) çözeltisi, % 0.9 NaCl çözeltisi (Eczacıbaşı-Baxter), cam tüp, vorteks, ayarlanabilir otomatik ependorff pipet, tek kullanımlık plastik mikro küvetler ve Shimadzu UV -1201V model spektrofotometre kullanılmıştır. Kobalt klorid çözeltisi $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Sigma-Aldrich Lot: S38901-248 Kat: 20,215.5) (Sigma-Aldrich Lot: S38901-248 Kat: 20,215.5) DTT çözeltisi DTT (Sigma-Aldrich Lot: D5545-1G Kat:117K0663) kimyasallar distile suda çözülerek hazırlanmıştır.

200 µl hasta serumuna ve 50 µl % 0,1'lik Kobalt klorid çözeltisi eklenmiştir. Sonra hafifçe vortekslenerek karışım, yeterli kobalt-albümin bağlanmasını sağlamak için 10 dakika boyunca bozulmadan bırakıldı. Daha sonra, renklendirici bir ajan olarak 50 µl 1,5 mg / ml ditiyotritol (DTT) ilave edildi. 2 dakika sonra, 1 ml % 0,9 NaCl, Kobalt ve albumin arasındaki bağı durdurmak için eklendi.

Tüm basamaklar eş zamanlı olarak DTT içermeyen için distile su kullanılarak hazırlanan numune körü için de uygulandı. Örnek absorpsiyonları bir spektrofotometrede 470 nm'de analiz edildi. Reaksiyonların sonunda örnekler ile numune körlerinin 470 nm'deki absorbans değerlerinin farkları İMA olarak kaydedilmiştir.

3.3.6. İnsülin direnci hesaplanması

İnsülin direnci HOMA-IR (Homeostatic model assesment- insulin resistance) indeksi ile bakılmıştır. HOMA-IR indeksi açlık insulin ($\mu\text{IU/mL}$) \times açlık glucose (mg/dL)/ 405 olarak hesaplanmaktadır (144). HOMA-IR indeksi ≥ 2.5 bulunması insülin direnci olarak kabul edilecektir. PKOS gruplarında bu veriler dosya bilgilerinden, kontrol grubunda ise kit ile alınarak çalışılmıştır.

Açlık kan glukoz değeri Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'ndaki Roche Cobas e-602 cihazı kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü. Açlık kan insülin seviyesi immünotürbitometrik metod ile ölçüldü. İnsülin direnci HOMA-IR (Homeostatic model assesment) ile hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U uygulanmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler $\text{Mean} \pm \text{SE}$ ve $\text{Mean} \pm \text{SD}$ olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Verilerin değerlendirmesinde IBM SPSS paket programı versiyon 22 kullanılmıştır.



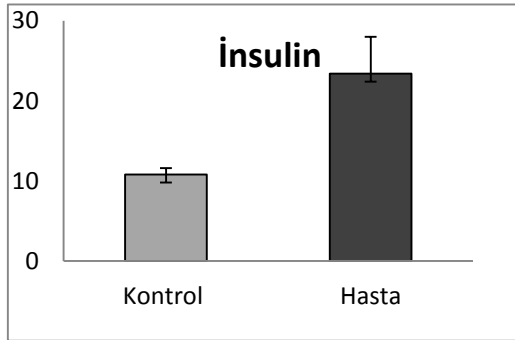
4. BULGULAR

Tablo 9. Kontrol ve hasta grubunun yaş dağılımı

YAŞ	KONTROL (n=25)	HASTA (n=32)	P
Yaş (Mean±SD)	27,6±6,1	25,78±4,6	0,26

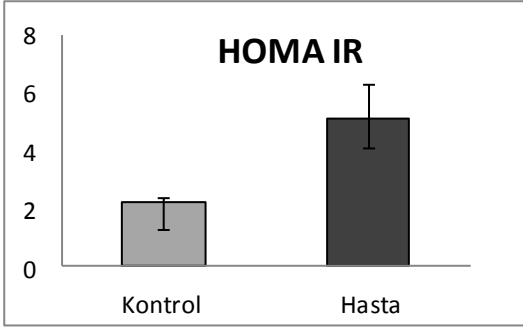
Tablo 10. Kontrol ve hasta grubunun test dağılımı

TEST	KONTROL	HASTA	P
İnsulin(Mean±SE)	10,81±0,8	23,38±4,6	P<0,01**
Glukoz(Mean±SD)	85,42±14,2	89,85±11,2	0,71
HOMA IR (Mean±SE)	2,24±0,1	5,09±1,2	0,03*
TTL(Mean±SD)	205±35,0	239,3±45,3	0,03*
NTL(Mean±SD)	151±28,9	181,6±35,0	0,01**
Disulfid(Mean±SE)	28,9±2,7	32,2±2,7	0,28
RTR(Mean±SD)	74,5±14,7	77,29±16,0	0,73
OTR(Mean±SD)	13,17±5,6	12,93±5,1	0,84
TORR(Mean±SE)	721,5±121	783,0±116	0,84
TOSumol/L (Mean±SE)	4,09±0,3	7,67±1,0	0,02*
TASmmol/L (Mean±SD)	1,4±0,2	1,6±0,2	0,04*
OSI (Mean±SE)	0,28±0,02	0,47±0,02	0,08
GPxU/ml (Mean±SD)	0,06±0,01	0,08±0,01	P<0,01**
MDA nmol/ml(Mean±SD)	6,8±2	11,3±4	P<0,01**
İMA absU(Mean±SD)	0,4±0,06	0,5±0,06	P<0,01**



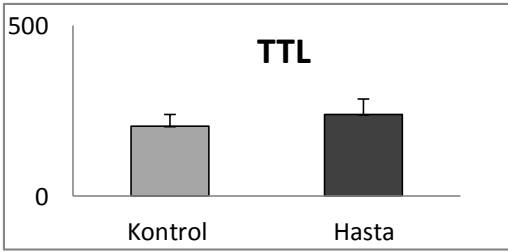
Şekil 4. Gruplara Göre İnsülin Düzeyleri

İnsülin düzeyleri hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. (P<0,01)



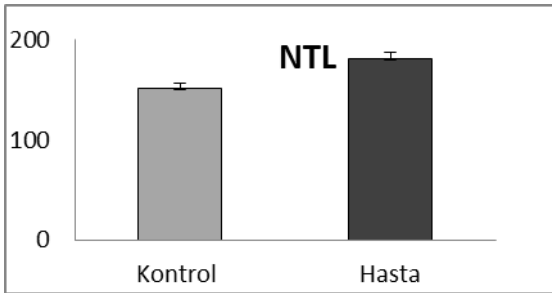
Şekil 5. Gruplara Göre HOMA-IR Düzeyleri

HOMA-IR düzeyleri, hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. ($P<0,03$)



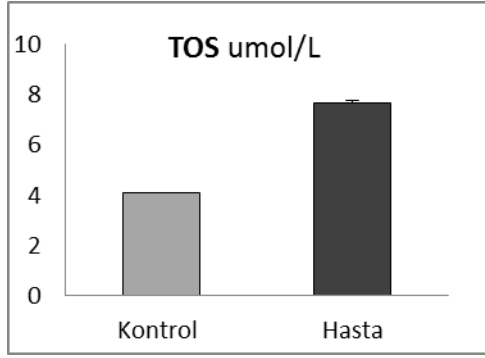
Şekil 6. Gruplara Göre Total Tiyol Düzeyleri

Total tiyol düzeyleri, hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. ($P<0,03$)



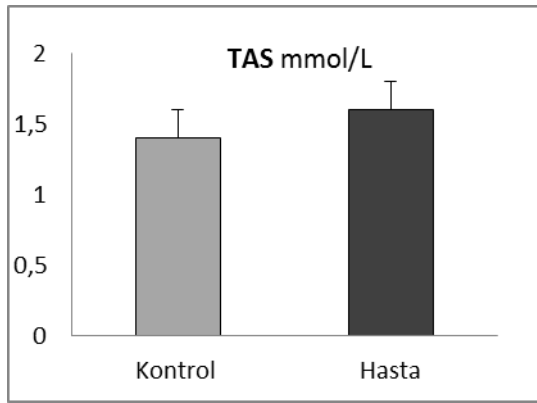
Şekil 7. Gruplara Göre Native Tiyol Düzeyleri

Native Tiyol Düzeyleri, hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. ($P<0,01$)



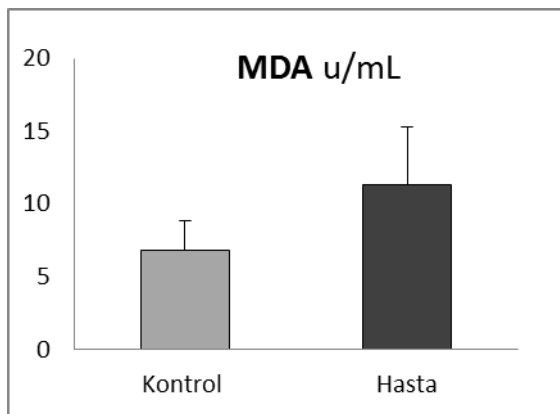
Şekil 8. Gruplara Göre TOS Düzeyleri

TOS düzeyleri, hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. ($P < 0,02$)



Şekil 9. Gruplara Göre TAS Düzeyleri

TAS düzeyleri, hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. ($P < 0,04$)



Şekil 10. Gruplara Göre MDA Düzeyleri

MDA düzeyleri, hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. ($P < 0,01$)

5.TARTIŞMA

Polikistik Over Sendromu mekanizması karmaşık olmakla birlikte günümüzde İMA'nın patogeneizde rol oynayabileceğini düşündüren sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Bizim yaptığımız çalışmada, PKOS'lu hastalarda ve sağlıklı kontrollerde karşılaştırmalı olarak TAS, TOS, İMA, MDA, GPx dinamik tiyol disulfid seviyeleri açısından değerlendirmeyi amaçladık.

Üreme çağındaki kadınların popülasyonunda görülen kronik bir hastalık olan PKOS ,yaş ilerledikçe komplikasyonları artan ciddi bir hastalık olmuştur. Hindistan'da polikistik over sendromlu hastalar arasında yapılan çalışmalarda hiperandrojenizmin ve insülin direnci, glikoz intoleransı arasındaki ilişkiyi anlaşılır ve istikrarlı bir şekilde ortaya koymaktadır (145).

Polikistik Over Sendromunda koroner arter hastalığı üzerine yapılan bir çalışmada serum İMA konsantrasyonları olarak PKOS olan kadınların sonuçları kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (146). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya paralel olarak PKOS hasta grubunun serum İMA düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ve sonuçlar birbirini desteklemektedir.

Pro-oksidan-antioksidan dengenin (PAB) Polikistik over sendromunda (PKOS) ve inflamatuvar sitokinlerle ilişkisinin değerlendirilmesi üzerine çalışmalar yapılmıştır. PKOS kadınların kontrollere kıyasla yüksek MDA ve TOS konsantrasyonları olduğu gözlemlenmiştir (10).

Polikistik Over Sendromunda dinamik tiyol-disulfid durumu ve hastalığın patogenezi ile ilişkisini araştıran çalışmalara rastladık. Bu çalışmada polikistik over sendromu (PKOS) olan obez ve obez olmayan kadınlar ile yaş/vücut kitle indeksi (VKİ) ile eşleştirilmiş sağlıklı kontroller arasındaki oksidatif stres ile ilişkili plazma tiyol-disulfid düzeylerindeki farklılıkları araştırılmıştır. Serum tiyollerini obez PKOS grubunda obez kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (147). Son zamanlarda PKOS patofizyolojisi üzerine yapılan çalışmalarda oksidatif stresin rolünü ve bunun geri kalan etiyolojik parametrelerle olan ilişkisini anlamaya ve sendromdaki üreme ve metabolik olayları analiz etmeye odaklanmışlardır. Altta yatan mekanizmalar henüz tam olarak açıklanmamasına rağmen, oksidatif stresin PKOS patogenezinde önemli bir role sahip olduğu açıkça görülmektedir. Bu çalışmaların sonucunda oksidatif stres, PKOS'un diğer etiyolojik mekanizmaları ve çevresel

faktörlerin önemli katkısı ile birlikte, sendromun doğal sürecini destekleyen olumsuz bir redoks durumuna yol açtığı için bilim insanlarının dikkatini çekmektedir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Polikistik over sendromu hasta grubunda total oksidatif stres, total tiyol, native tiyol, MDA, İMA düzeylerinin ve GPx aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular ışığında polikistik over sendromunun etyopatogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda PKOS hasta grubumuzda insülin direnci mevcuttu. Kontrol grubumuzun da insülin direnci yoktu. HOMA-IR kontrol grubunda $2,24\pm 0,1$, PKOS grubunda ise $5,09\pm 1,2$ olarak bulundu. Ayrıca yaptığımız bu çalışmada TAS, TOS, İMA, GPx, MDA sonuçları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

PKOS patagenezini açıklamak için oksidatif stresle bizlere ışık tutabilir. Ancak bunun kanıtlanabilmesi için daha fazla örneklem bulunması sonuçlarımızın güvenilirliğini arttıracaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Orio F. Jr, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F. The increase of leukocytes as a new putative marker of low grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metab*, 2005; 90(1):2–5
2. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*, 2013; 6: 1–13.
3. Lorenz LB, RA Wild. Polycystic ovarian syndrome: an evidence-based approach to evaluation and management of diabetes and cardiovascular risks for today’s clinician. *Clin Obstet Gynecol*. 2007; 50:226–43
4. Sharaf R, Saygılı H, Kartal A. Polikistik over sendromlu hastalarda insülin direnci ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki. *J Turkish German Gynecol Assoc* 2004 ;5, 4, 303
5. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence, *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005; 34(3): 677
6. Bednarska S, Siejka A, The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What’s new? *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2017;26(2):359–367
7. Aydos A, Öztemur Y, Gür-Dedeoğlu B. Polikistik over sendromu ve moleküler yaklaşımlar. *Turk Hij Den Biyol Derg*, 2016; 73(1): 81-8
8. Urbanek M, Sam S, Legro RS, Dunaif A. Identification of a polycystic ovary syndrome susceptibility variant in fibrillin-3 and association with a metabolic phenotype. *J Clin EndocrinolMetab*. 2007; 92(11): 4191-4198.
9. Kim E, Seok HH, Lee SY, Lee DR, Moon J, Yoon TK, Lee WS, Lee KA. Correlationbetween expression of glucose transporters in granulosa cells and oocyte quality in women withpolycystic ovary syndrome. *Endocrinol metab*. 2014; 29(1): 40-47.
10. Papalou O, Victor VM, Diamanti-Kandarakis E. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome. *Curr Pharm Des*. 2016;22(18):2709-22.
11. Guven S, Karahan SC, Bayram C, Ucar U, and Ozeren M. Elevated concentrations of serum ischaemia-modified albumin in PCOS, a novel ischaemia marker of coronary artery disease. *Reprod Biomed Online* 2009; 19: pp. 493-500

12. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010;25(2):544-51.
13. Troxler M, Thompso D, Homer-Vnniasinkam S. Ischaemic skeletal increases serum ischemia modified albümin. *Eur J Vasc Endovasc Surg* .2006; 31: 164-9.
14. Gill H, Tiwari P, Dabadghao P. Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women from North India: A Community-based study. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012; 16(2): 389– 392.
15. Diplock, A.. Healty lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. ILSI Europe concise monograph series, 59 p., Belgium.
16. Elliot, J.G. 1999. Application of antioxidant vitamins in foods and beverages. *Food Tech*. 53(2); 46-48.
17. Karabulut H, Gülay M Ş. Antioksidanlar.2016 MAE Vet Fak Derg, 1 (1): 65-76,
18. Altiner A, Atalay H, Bilal T. Free radicals and The relationship with stress. *Balikesir Saglik Bil Derg* 2018 Cilt: 7 Sayı:1
19. World Health Organization. Global Burden Disease. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf. Erişim tarihi: 05.05.2020.
20. M Siedlinski, CC vanDiemen, DS Postman JM, Vonkand HM. Boezen. Superoxide dismutases, lung function and bronchial responsiveness in a general population. *Eur Respir J* 2009; 33: 986–992.
21. Mac Neeand Rahman I. Oxidants and antioksidants as thrapeuatic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit Care Med* 1999; 160: 58S-65S.
22. Ayala A, Munoz MF, Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014; 2014: Article ID 360438, 31 pages
23. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2005; 15: 316-328
24. Sanyal J, Bandyopadhyay SK, Banerjee TK, Mukherjee SC, Chakraborty DP, Ray BC, Rao VR. Plasma levels of lipid peroxides in patients with Parkinson's disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2009;13(2): 129– 132.
25. Memişoğulları R. Diabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 3: 30-39.

26. Aslan M, Horoz M, Nazligul Y, Bolukbas C, Bolukbas F, Selek S ve ark. Insulin resistance in H pylori infection and its association with oxidative stres. *World J Gastroenterol* 2006; 12(42): 6865-6868.
27. Özgün E, Sayılan Özgün G, Eskiocak S, Yalçın Ö, Süer Gökmen S. Deneysel kolitte L-karnitinin serum paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerine ve oksidatif duruma etkisi. *Turk J Biochem* 2013; 38(2): 145-153.
28. Kurku H, Gencer A, Pirgon O, Buyukinan M, Aslan N. Increased oxidative stres parameters in children with moderate iodine deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29(10): 1159-1164.
29. VM Victor, M Rocha, C Bañuls, A Alvarez, C de Pablo, M Sanchez-Serrano, et al. Induction of oxidative stress and human leukocyte/endothelial cell interactions in polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3115–
30. Seshadri Reddy V, Bukke S, Munikumar M. Elevated levels of the circulatory ischemia-modified albumin in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Oct;34(10):868-874.
31. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, et al. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol*. 2005;106:131–137.
32. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181–91.
33. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yıldız BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745-9
34. McArthur J, Francis M.D, INGERSOLL, M. M.D., WORCESTER, J DR.P.H. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system* *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 18, Issue 11, 1 November 1958, Pages 1202–1215,
35. Kahn CR, Flier JS, Bar RS. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: Insulin receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976 ;294:739-45.
36. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;50(1):113-6.
37. Swanson M, Saurberi EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound* 1981;9:219-22.

38. Julian Adams, Charlotte Paquin, Paul W. Oeller, and Lester W. Lee Physiological Characterization of adaptive clones in evolving populations of the yeast, *saccharomyces cerevisiae* Genetics. 1985 Jun; 110(2): 173–185.
39. Pehlivanoglu V. Polikistik over sendromlu hastaların reproduktif çağdaki anne ve kız kardeşlerinde endokrin ve metabolik parametrelerin değerlendirilmesi TC Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile hekimliği Koordinatörlüğü Uzmanlık Tezi İstanbul-2009
40. Azziz R. Fertilitate Sterilitate. The hyperandrogenic-insulin-resistant acanthosis nigricans syndrome: therapeutic response. 1994; 61:570–572.
41. Bozdogan G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz B O. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction, 2016. cilt.31, ss.2841-2855.
42. Ding T, Hardiman P, Petersen I, Wang F, Qu F and Baio G. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis Oncotarget. 2017; 10; 8(56): 96351–96358.
43. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006 ; 91(11):4237-45.
44. Luciano AA, Chapler FK, Sherman BM. Fertil Steril. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. 1984 May ;41(5):719-25.
45. Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004; 18(5): 707–18.
46. Legro RS, Strauss JF. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2002 Sep;78(3):569-76.
47. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. Hum Reprod Update. 2005;11(6):631-43.
48. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. Hum Reprod Update. 2001;7(1):3-7.
49. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. Endocr Rev. 2005 Apr;26(2):251-82

50. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, et al. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Fertil Steril* 2009; 92: 1966-82.
51. Vlassara H. Advanced glycation in health and disease: role of the modern environment. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043: 452–60.
52. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, Hall JE, Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 82:2248, 1997.
53. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F, Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome, *J Clin Invest* 57:1320, 1976.
54. Balen AH, Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod* 8 Suppl 2:123, 1993.
55. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1989; 31:87-120.
56. Wierman, M.E., J.E. Rivier, and C. Wang, Gonadotropin-releasing hormone-dependent regulation of gonadotropin subunit messenger ribonucleic acid levels in the rat. *Endocrinology*, 1989. 124(1): p. 272-278.
57. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10:75-81.
58. Morán, C. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertility and sterility*, 1999. 71(4): p. 671-674.
59. Menke MN, Strauss JF 3rd. Genetic approaches to polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007 Aug;19(4):355- 359.
60. Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 Feb;3(2):103-11.
61. Dunaif, A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis 1. *Endocrine reviews*, 1997. 18(6): p. 774-800.
62. Book CB, Dunaif A, Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3110.
63. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E, Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS), *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281:E392,

64. Baillargeon JP, Insulin action in polycystic ovary syndrome: in vivo and in vitro., in *The Polycystic Ovary Syndrome: Current Concepts on Pathogenesis and Clinical Care*, R. Azziz, Editor. 2007, Springer: eġNew York. p. 43.
65. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocrine Reviews*. 1999 Aug;20(4):535- 82.
66. Ben-Shlomo I, Homburg R, Shalev E. Hyperandrogenic anovulation (the polycystic ovary syndrome)--back to the ovary? *Human Reproduction Update*. 1998 May-Jun;4(3):296-300.
67. Fendri S, Arlot S, Marcelli JM, Dubreuil A, Lalau JD. Relationship between insulin sensitivity and circulating sex hormone-binding globulin levels in hyperandrogenic obese women. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1994 Nov;18(11):755-9.
68. Ferrannini, E., et al., Insulin action and age: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes*, 1996. 45(7): p. 947-953. 47.
69. Zhang, B., et al., Negative regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene expression contributes to the antiadipogenic effects of tumor necrosis factor-alpha. *Molecular Endocrinology*, 1996. 10(11): p. 1457-1466.
70. Zaccaro, H.A., Polycystic ovary syndrome hyperandrogenism, and insulin resistance. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 2001. 28(1): p. 21-33
71. Cefalu WT. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226:13-26. 2. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012;148:852-71.
72. Haffner S, Taegtmeyer H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation* 2003;30:108(13):1541-5.
73. Yen and Jaffe's. *Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. Edited by Jerome F. Strauss, Robert L. Barbieri, 5th ed. 2004;19:623.
74. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 83:2694–2698.
75. Altuntas Y, Bilir M, Ozturk B, Gundogdu S. Comparison of various simple insulin sensitivity and beta-cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertil Steril* 2003; 80:133-42

76. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23:57-63.
77. De Ugarte MC, Bartolucci AA and Aziz R. Prevalance of insülin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assesment. *Fertil Steril* 2004; 83: 1454-59
78. Futterweit W. Polycystic ovary syndrome: Clinical Perspective and Management. *Obstet Gynecol Survey* 1999; 18: 403-413
79. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999; 22:1462-70
80. Hatun Ş. Çocukluk çağında obezite ve insülin rezistansı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2003;7(2): 023-26.
81. Robert L. Barbieri. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Am College of Obstet and Gynecol* 2003;101:785-93
82. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, et al. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin EndocrinolMetab* 2002; 87: 524-29.
83. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41-7.
84. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnosis criteria for polycystic ovarian syndrome. Towards a rational approach. *Blackwell Scientific* 1992;377-84.
85. Koç Bebek, Arzu Epilepsi Hastalarında Menstrüel SiklusBozuklukları ve Polikistik Over Sendromu *Menstrual Cycle Disorders and Polycystic Ovary Syndromein Patients With Epilepsy Epilepsi* 2018;24(Suppl. 1):13-22
86. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:815-30.
87. Bast A, Haenen G, Goelmen JA. Oxidants and antioxidants: State of the art. *Am J Med*. 1991; 91(3 Suppl 3): 2-13.
88. Aydın H. Bazı baharatların farklı ekstraktlarının antioksidan özelliklerinin belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne, s. 1-3, 2011.

89. Kılınç K ve Kılınç A. Oksijen toksisitesinin Aracı Molekülleri Olarak Oksijen Radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi. 2002; 33(2): 110-8.
90. Shinde A, Ganu J, Naik P. 2012. Effect of free radicals & Antioxidants on oxidative stress: A review. J Dental Allied Sciences. 1(2), 63-66.
91. Aruoma, O. I. (1994). Nutrition and health aspects of free radicals and antioxidants. Food and Chemical Toxicology, 32(7), 671-683
92. Scandalios, J. G. (2002). The rise of ROS. Trends in biochemical sciences, 27(9), 483-486.
93. Karabulut H , Gülay M Ş Serbest Radikaller Free Radicals Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD, 15030, BURDUR, TÜRKİYE MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg. 2016, 4(1): 50-59
94. Miller DM, Buettner GR, Aust SD. 1990. Transition metals as catalyts of “autoxidation” reactions. Free Radic Biol Med. 8(1), 95-108.
95. Antmen Ş E. Beta talasemide oksidatif stress. Yüksek Lisans.Adana: Çukurova Üniversitesi; 2005.
96. Cadenas E, Sies H. 1998. The lag phase. Free radic res. 28(6), 601-609.
97. Yapar SB. Alfa lipoik asidin rat karaciğer homojenatlarında indüklenmiş lipid peroksidasyonuna etkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne 2006.
98. Nihal Buyukuslu¹, Turkan Yiğitbaşı² Reaktif Oksijen Turleri ve Obezitede Oksidatif Stres, MUSBED 2015;5(3):197-203 DOI: 10.5455/musbed.20150604061607
99. Altınışik M. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar. Aydın: Tıp Fak Biyokimya Ders Notları; 2000.
100. Karaca M. Köpeklerde karaciğer toksikasyonlarında akut faz proteinleri (haptoglobin, serüloplazmin ve fibrinojen) ve lipid peroksidasyonun (malondialdehit ve redükte glutatyon) tanısal önemi. Doktora Tezi, Van: Yüzüncüyıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2000.
101. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan biyokimyası II. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 2006.
102. Becker LB, Vanden Hock TL, Shao ZH, LiCQ, Schumacker PT, Generation of superoxide in cardiomyocytes during ischemia before reperfusion. Am J physiol 1999,277:2240-2246
103. Çaylak E, Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar, Tıp Araştırmaları Dergisi : 2011;9(1): 73-83

104. Colleen S, Marks AD, Lieberman M. Marks' Temel Tıbbi Biyokimyası "Klinik Yaklaşım". 2. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Yayınları, 2007.
105. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1995.Konya: Mimoza Yayınları.
106. Sezer Kenan, Keskin Serbest Oksijen Radikallerinin Hastalıkların Patogenezisindeki Rolü F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg. 2014; 28 (1): 49 – 56
107. Ali ATMM, Al-Swayeh OA, Al-Rashed RS, ve ark. 1996. Role of oxygen-derived free radicals on gastric mucosal injury induced by ischemia-reperfusion. Saudi J Gastroenterol. 2(1), 19-28.
108. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, ve ark. 2010. Free radicals, antioxidants, diseases and phytochemicals: Current status and future prospect. Int J Pharm Sci Res. 3(1), 91-100.
109. Wang S, Guolin He, Chen M, Zuo T, Xu W, and Liu X Review Article The Role of Antioxidant Enzymes in the Ovaries Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2017, Article ID 4371714, 14 pages
110. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. Clin Chem Lab Med 2011;49:177-84.
111. Roy D, Quiles J, Sharma R, Sinha M, Avanzas P, Gaze D, Kaski JC. Ischemia modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. Clinical Chemistry.2004; 50: 1656–60.
112. Welt CK, Duran JM. Genetics of polycystic ovary syndrome. Seminars Reprod Med 2014; 32: 177-82.
113. Chawla R, Goyal N, Calton R, Goyal S. Ischemia modified albumin: A novel marker for acute coronary syndrome. Indian J Clin Biochem 2006;21(1):77-82.
114. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. Drug Metab Pharmacokinet 2009;24(4):333-341.
115. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. Clin Chem Lab Med 2011;49(2):177-184.
116. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus - Preliminary report. Dis Markers 2008;24(6):311-317.
117. Zurawska-Płaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, Szymańska-Chabowska A, Piwowar A. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. J Endocrinol Invest 2014;37(9):819-827
118. Palacio JR, Iborra A, Ulcova-Gallova Z, et al. The presence of antibodies to oxidative modified proteins in serum from polycystic ovary syndrome patients. Clin Exp Immunol 2006;144:217–22.

119. Carvalho MJ, Subtil S, Rodrigues Â, Oliveira J, Figueiredo-Dias M. Controversial association between polycystic ovary syndrome and breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Aralık; 243: 125-132. doi: 10.1016 / j.ejogrb.2019.10.011. EPUB 2019 Ekim 15.
120. Terry K, Willett W, Rich-Edwards J, Michels K. A prospective study of infertility due to ovulatory disorders, ovulation induction, and incidence of breast cancer. *Arch Intern Med.* 2006;166:2484–9.
121. AICR. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective.* Washington: AICR; 2007.
122. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20:748–58.
123. Gottschau M, Kjaer S, Jensen A, Munk C, Mellenmkjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol.* 2015;136:99–103
124. Shen C-C, Yang AC, Hung J-H, Hu L-Y, Tsai S-J. A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study of the Risk of Uterine, Ovarian and Breast Cancer in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Oncologist.* 2015;20:45–9.
125. Risch HA. Hormonal Etiology of Epithelial Ovarian Cancer, With a Hypothesis Concerning the Role of Androgens and Progesterone. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1774–86.
126. Moini Jazani A, Nasimi Doost Azgomi H, A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS). *Daru.* 2019 Dec;27(2):863-877. doi: 10.1007/s40199-019-00312-0. Epub 2019 Nov 18.
127. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:165-9.
128. Şener G, Yeğen Berrak Ç. İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim Dergisi.* 2009; 22: 5-13.
129. Akpoyraz, M., Durak, İ. (1995). Serbest radikallerin biyolojik etkileri. *Ankara Univ Tıp Fak Mecm*, 48, 253-262.

130. Cnubben NHP, Rietjens IMCM, Wortelboer H, Van-Zanden J, Van Bladeren PJ. The Interplay of Glutathione Related Processes in Antioxidant Defense. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2001; 10(4): 141- 152. 22.
131. Deaton CM, Marlin DJ. ExerciseAssociated Oxidative Stress. *Clinical Techniques Equine Practice.* 2003; 2(3): 278-291.
132. Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological Variability of Superoxide Dismutase, Glutathione peroxidase, and Catalase in Blood. *Clin Chem.* 1991; 37(11): 1932- 1937.
133. Halliwell B. Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free Radical Res.* 1999; 31(4): 261-272.,
134. Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, Ortiz GG, Acuna-Castroviejo D. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res.* 1995; 18(1): 1-11.
135. Marçıl, E. (2010). Süleyman Demirel Üniversitesi Acil Servisine Başvuran Yetişkin Travma Vakalarında Travma Skorları İle Oksidatif Stres Faktör Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta.
136. Aslankoç R, Demirci D, İnan Ü, Yıldız M, Öztürk A, Çetin M, Savran EŞ, Yılmaz B. The Role Of Antioxidant Enzymes İn Oxidative Stress - Superoxide Dismutase (Sod), Catalase (Cat) And Glutathione Peroxidase (Gpx). *Med J SDU* 2019; 26(3): 362-369.
137. Young IS, Woodside J V. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001; 54: 176-186.
138. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and Biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical Biology and Medicine* 1991;11(1): 81–128
139. Erel O, Neselioglu S, A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis, *Clin Biochem* (2014).
140. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol–disulphide homeostasis. *Acta Neuropsychiatr* 2016; 4: 1-6.
141. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobaltalbumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19(4):311-5.
142. Buege JA, Aust JD. Microsomal lipid peroxidation. *MethodsEnzymol* 1978;52:302-310.

143. Beutler E. Red cell metabolism. In: A Manual of Biochemical Methods. Grune and Strattan, New York(1975),67-69
144. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., and Turner R.C.: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: pp. 412-419
145. Yıldırım M, Turkyilmaz E, Neselioglu S, Alisik M, Avsar AF. Dynamic Thiol-Disulphide Status in Polycystic Ovary Syndrome and Its Association with the Pathogenesis of the Disease. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(1):54-59.
146. Guven S, Karahan S.C, Bayram C, Ucar U., and Ozeren M. Elevated concentrations of serum ischaemia-modified albumin in PCOS, a novel ischaemia marker of coronary artery disease. *Reprod Biomed Online* 2009; 19: pp. 493-500
147. Artimani T, Karimi J, Mehdizadeh M, Yavangi M, Khanlarzadeh E, Ghorbani M, Asadi S, Kheiripour N. *Gynecol Endocrinol.* Evaluation of pro-oxidant-antioxidant balance (PAB) and its association with inflammatory cytokines in polycystic ovary syndrome (PCOS). 2018 Feb;34(2):148-152.

8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1 PKOS ultrason görüntüsü	11
Şekil 2. Reaktif oksijen radikalleri ve oksijenden radikal oluşumu.....	14
Şekil 3. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu ve önemli hücrenel enzimatik antioksidan yollarının şematik gösterimi.....	16
Şekil 4. Gruplara Göre İnsülin Düzeyleri	31
Şekil 5. Gruplara Göre HOMA-IR Düzeyleri.....	32
Şekil 6. Gruplara Göre Total Tiyol Düzeyleri	32
Şekil 7. Gruplara Göre Native Tiyol Düzeyleri	32
Şekil 8. Gruplara Göre TOS Düzeyleri.....	33
Şekil 9. Gruplara Göre TAS Düzeyleri.....	33
Şekil 10. Gruplara Göre MDA Düzeyleri	33

9. TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. PKOS ve sendromun fenotipik özelliklerinin prevalansı.....	5
Tablo 2. Etnik kökene bağlı kadın popülasyonunda tahmini PKOS prevalansı.....	6
Tablo 3. Reaktif oksijen türleri (ROS)	12
Tablo 4. Reaktif nitrojen türleri (RNS)	13
Tablo 5. Süper Oksit Radikalinin vücuttaki üretim ve oluşum yeri	14
Tablo 6. Eksojen kaynaklar ve Endojen kaynaklar	15
Tablo 7. TAS Ölçümü Uygulama Adımları	25
Tablo 8. TOS Ölçümü Uygulama Adımları	26
Tablo 9. Kontrol ve hasta grubunun yaş dağılımı	31
Tablo 10. Kontrol ve hasta grubunun test dağılımı	31

10. EKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
EK 1: Etik Kurul Karar Formu	52
EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	54

11. EKLER

EK 1: Etik Kurul Karar Formu

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Serum Total Oksidan, Total Antioksidan Ve Thiol Disülfid, İskemi Modifiye Albümin Seviyelerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	110

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	KSÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Üzeri Aysar Yerleşkesi 46000/ K.MARAŞ
	TELEFON	(0344)3003424
	FAKS	(0344)3003409
	E-POSTA	tipkaek@ksu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili					
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.03.2017	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>					
	Belge Adı			Açıklama					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	yok						
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	yok						
	Diğer:	<input checked="" type="checkbox"/>		Başvuru Dilekçesi, Başvuru Formu, Özgeçmişler.BGOF					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 01	Tarih: 17.04.2019	Oturum:2019/07						
<p>Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</p> <p>Kök Hücre, doku nakli, organ nakli ve yeni bir cerrahi yöntem ile ilgili çalışmalar ve geleneksel tıp uygulamaları ve tıbbi ürünler ile ilgili çalışmalar için ayrıca Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden izin alınması gerekmektedir.</p> <p>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.</p>									
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
AŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI:									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
BAŞKAN	Plastik Estetik ve Rekonstrüktif Cerrahisi	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU									
Prof.Dr. Hafize ÖKSÜZ	Anestezi ve Reanimasyon AD	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Mustafa GÖKÇE	Noroloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doc.Dr. Ahmet Çağrı AYKAN	Kardiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doc. Dr. Dr. Can AÇIPAYAM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doc. Dr. Dilek ÜZÜN	İç Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doc. Dr. Nurcel YURTTUTAN	Radyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doc. Dr. Nacihan BİLAL	Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Bilgilendirmeden Sorumlu Üye									
Dr. Öğr. Üyesi Selma YAMAN	Biyofizik	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Duygun ALTINTAS AYKAN	Farmakoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Adem DOĞANER	Biyostatistik	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Ecz. Dilara Algül DOKUMACI	Eczacı	Dilara Eczanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr.Gör. Ahmet KARATUT	Hukukçu	KSU Pazarcık MYO	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Sultan Mehmet YAMAN	Mühendis	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hacı Ömer DOKUMACI	Mühendis	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
SERİH(VARSA)									

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



T.C.
İSÜ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bir araştırma çalışmasına katılmaya istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın netleri içerdiğini ve olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları okuyunuz. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer almanız

ARAŞTIRMANIN ADI:

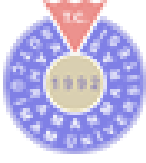
POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERUM TOTAL OKSİDAN, TOTAL ANTIOKSİDAN VE THIOL DISÜLFİD, İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

PKOS'un patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, insülin direncinin kritik bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci sonucunda gelişen dislipidemi, hipertansiyon, kronik inflamasyon ve endotelial disfonksiyon gibi kardiyovasküler riskleri olan birçok organ ve sistemi tutabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kliniklerimizde bu hastaların kan örnekleri genellikle sabah 2-5. günlerinde, 12 saat açlık sonrası alınmaktadır. Kan hormon seviyeleri Folikül stimulan hormon (FSH), Lutalizingan hormon (LH), Estradiol (E2), total testosteron, prolaktin (PRL), DHEA-SO4, 17-Hidroksiprogesteron, tiroid stimulan hormon (TSH), insülin ve glukoz, AST,ALT, Kolesterol LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, Trigliserid, VLDL, serum C reaktif protein(CRP ve sedimentasyon parametreleri değerlendirilecektir.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

- 1- Hasta Grubu 1: İnsülin direnci olan polikistik over sendromlu hastalar (n=30)
- 2- Hasta Grubu 2: İnsülin direnci olmayan polikistik over sendromlu hastalar (n=30)
- 3-Kontrol Grubu: Sağlıklı bireyler (n=30) olarak gruplar oluşturulacak



NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırma sırasında uygulanacak olan **invazif** yöntemler **değil** olmak üzere izlenecek veya **gözetilme**ye uygulanacak yöntemlerin tümü (Hastanın anlayabileceği şekilde anlatılmalıdır.)

Hastaların ve kontrol grubundaki bireylerin kan örnekleri alınacak, alınan **veçör** kan örnekleri **FSH, LH, E2, total testosteron, PRL, TSH, insülin, glukoz, CRP, prolaktin** parametrelerini değerlendirmek üzere hızlıca laboratuara gönderilecektir.

GÖNÜLLÜ SORUMLULUKLARI (örn. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacıya vb.)

- 1-Ek bir hastalığı veya düzenli kullandığı ilaç varsa bunu hekime bildirmek
- 2-Araştırma boyunca hekimi ile iletişimde olup sonuçlarına önem vermek

Bu koşullara uymadığınız takdirde araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

UYGULANACAK DENEY YÖNTEMLERİ

- 1-
- 2-
- 3-
- 4-
- 5-
- 6-

İLACIN SAKLAMA KOŞULLARI

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı ...75.....'dir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre5 ay.....'dir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

(örn. çalışma ilaçlarıyla uygulanan tedavi ile hastalığın kontrol altına alınabilme olasılığı, sonuçların başka insanların yararına kullanılabilecek olması, yalnızca araştırma amaçlı olduğu ve doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesinin beklenmeyeceği vb.)

Yapılacak çalışmanın getireceği olası yararlar: Bu araştırma ile sizin serumunuzda total **ölsidan** ve total **ölsidan** seviyesi ve **ölsid** düzeyi **seviyelerine** balamak ve hastalıkta **ölsidinin** olup olmadığını araştırmak istiyoruz.



ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BİRLİKTE OLASI RİSKLER NEDİR?

(görülecek/lanmaması, karşılaşılabilecek sorunlar (etilecek/etilemeyeceği, bayıma, moranma vb.)

1-	4-
2-	3-
3-	5-

GÖNÜLLÜYE UYGULANABİLECEK OLAN ALTERNATİF YÖNTEMLER VEYA TEDAVİ ŞEMASI VE BUNLARIN OLASI YARAR VE RİSKLERİ

1-	4-
2-	3-
3-	5-

GÖRÜLÜR

Çocuk, ebe doğumuna fazla ya da anne ebe için riskleri bilinmemektedir. Gaba ya da çocuk aniden kusulabilir. Uzun çalışmaya katılabilir. En iyi gaba olmadıktan ve çalışma boyunca gaba kalınmaya niyetli olduğunuzdan emin olmalısınız. Çocuk doğuma potansiyelini varsa çalışma dokmanı ile ilgili uygun doğum kontrol yöntemlerini konuşacaktır. Çalışma sırasında gaba kalıncıdan şüphelenirseniz, hemen çalışma dokmanına haber verilmelidir. Gaba kalır kalır alınmadan araştırmadan çıkarılacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMAGININ SAĞINCALI OLUŞU BİLİNİR İLAÇLAR/ÖZELLİKLER NEDİR?

1-	4-
2-	3-
3-	5-

HAZIRLIK/ÖZELLİKLERDE ARAŞTIRMA DİĞİ BIRAKILABİLİR?

Uygulanan tedavi gabaemin gerekliliklerini yerine getirmeniz, çalışma programını aksatmanızı, Gaba kalınması, Çalışma ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanızı veya tedavinin etkinliğini arttırmak vb. nedenlerle bırakmanız/abandon etmeniz olmadan ebe çalışmadan çıkarılabilir.

DİĞER TEDAVİLER NEDİR? (günlük uygulanmayacak olup ilerde uygulanabilecek tedavi yada işlemler ve bunların riskleri)

1-	4-
2-	3-
3-	5-

İLGİLİ MEVZUAT GEREĞİNCE GÖRÜLÜRSE, GÖNÜLLÜYE VERİLECEK TAHMİNAT VEYA SAĞLANACAK TEDAVİLER, YAPILACAK İLAŞIM, YEMEK GİBİ MASRAFLARA İLİŞKİN ÖZELLİKLERİN MİKTARI, YÖNTEMLERİ VE ÖZEL PLANI İKAZINDAKİ ÖZELLİKLER

(Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (sorumluluktenme dehis) güvence altına alınmaktadır, oluşabilecek hasar alınmadıktan yapılan işleme ile ilgili olacaktır (Sağlık Bakanlığında izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir. Yapılacak her türlü,



fizik muayene ve diğer araştırmamıza rafen size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödettilemeyecektir.

ARAŞTIRMA SÜRE ĐİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı Önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için sorumlu araştırmacıya başvurabilirsiniz. .

İSTEDİĞİM ZAMAN ARAŞTIRMADAN AYRILABİLİRİMİ?

Araştırmaya katılımınızın isteğe bağlı olduğu ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan ekilebilirsiniz.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın ilaeydleri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi mekamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

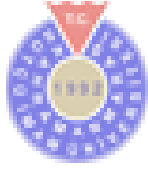
Bilgilendirilmiş Gönüllü Otur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirlenen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirlenen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekeçli veya gerekeçsiz olarak araştırmadan ayrılabilereğlimi ve kendi isteğlime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğlimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Çalışma sırasında elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Otur Formunda (BGÖF):

- “[alışmanın Adı] alışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);



T.C.
KÜLTÜR VE TURİZM BAKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



- (Görüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)
- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- İleride yapılacak planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum."

GÖRÜLLÜLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA MEGAYET ALTINDA BULUNANLAR (ÇİN VELİ) VEYA VAKİFİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

GÖRÜMLÜ-ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI	Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN	
TELEFON		
TARİH		

RIZA ALMA ÇERÇİME BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTEKİ BÜYÜKLÜKTE TANIMLIK-GÖNÜL KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TELEFON		
TARİH		

12. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Şebnem AKA
Uyruğu : TC
Doğum tarihi ve yeri : 1980-Konya
Medeni hali : Bekar
Telefon : 05069081932
Faks : Yok
e-posta : akasebnem@outlook.com

Eğitim	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	KSÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tezli YL Tıbbi Biyokimya	2017-2020
Yüksek Lisans	NEÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tezli YL Tıbbi Biyokimya	2013-2017
Yüksek Lisans	SÜ/Kimya Öğretmenliği Tezsiz YL	2006-2007
Lisans	SÜ/Fen Edebiyat Fakültesi-Kimya Bölümü	1998-2002
Lise	Erbil Kuru Süper Lisesi	1994-1998

İş Denevimi

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Laboratuvarı, Tıbbi Patoloji 2015-2016
NEÜ Meram Tıp Fakültesi Laboratuvarı, Tıbbi Biyokimya 2013-2015

Yabancı Diller

İngilizce , Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi
Almanca, Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi

Hobiler

Doğa bilimleri, takı tasarımı, yüzme, işaret dili, hızlı F klavye, saç geçici kalıcı şekil verme.