

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Ovaryum Kisti ve Polikistik Over Sendromlu (PKOS) Hastalarda
Serum Çinko Düzeylerinin Araştırılması**

MUSTAFA FATİH HAYIRLIOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ALİ MUHTAR TİFTİK

KONYA 2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Ovaryum Kisti ve Polikistik Over Sendromlu (PKOS) Hastalarda
Serum Çinko Düzeylerinin Araştırılması**

MUSTAFA FATİH HAYIRLIOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ALİ MUHTAR TİFTİK

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 161318005 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA 2017

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi MUSTAFA FATİH HAYIRLIOĞLU'nun "Ovaryum Kisti ve Polikistik Over Sendromlu (PKOS) Hastalarda Serum Çinko Düzeylerinin Araştırılması " başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tıbbi Biyokimya ABD Seminer Salonu/ 17.07.2017

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ali Muhtar TİFTİK

N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyokimya ABD

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK

N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyokimya ABD

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Abdullah SİVRİKAYA

Selçuk Üniv. Selçuklu Tıp Fak.

Tıbbi Biyokimya ABD

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun .../.../201. tarih ve/..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü İmzası

APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled “The investigation of serum zinc levels of patients with ovarian cyst and polycystic over syndrome (PCOS) ” by “MUSTAFA FATİH HAYIRLIOĞLU” that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of Master of Science in the Department of “Medicine Biochemistry”, Institute of Health Sciences, University of Necmettin Erbakan City,

Medical Biochemistry Seminar Room / 17.07.2017

Principal Advisor

Prof. Dr. Ali Muhtar TİFTİK

N.E.Ü. Meram Medical Faculty

Department of Medical Biochemistry

Examination Committee Member

Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK

N.E.Ü. Meram Medical Faculty

Department of Medical Biochemistry

Examination Committee Member

Assoc. Prof. Abdullah SİVRİKAYA

Selçuk Üniv. Selçuklu Medical Faculty

Department of Medical Biochemistry

This thesis has approved for the University of Necmettin Erbakan Institute of Health Sciences.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Director of Institute of Health Sciences

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

MUSTAFA FATİH HAYIRLIOĞLU

İmzası

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince çok değerli tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki eğitimime büyük katkıları olan tüm saygıdeğer hocalarıma, değerli çalışma arkadaşlarıma ve desteklerini hiç esirgemeyen, her zaman ve her koşulda yanımda olan, beni yetiştiren, bugünlere ulaştıran, fedakar, hakkı ödenmez sevgili canım anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Desteklerini her zaman yanımda hissettiğim bölüm başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK'e ve tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Ali Muhtar TİFTİK hocama, tezin hazırlanma aşamasındaki yardım ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Kazım GEZGİNÇ ve Prof. Dr. Osman BALCI hocalarıma teşekkür ederim.

Ayrıca numunelerin toplanma aşamasında göstermiş oldukları yardımlar nedeniyle Kadın Doğum ve Hastalıkları bölümündeki asistan arkadaşlara, hemşire Naciye Öney'e, Kadın Doğum ve Hastalıkları Anabilim Dalı sekreteri Hicran Yılmaz'a, biyokimya çalışanlarına ve C Bloktaki kan alma hemşirelerine saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

SAYGILARIMLA
MUSTAFA FATİH HAYIRLIOĞLU
Temmuz 2017

Şekiller Dizini

- Şekil 2.1. Çinko yönünden zengin besin kaynakları
- Şekil 2.2. Çinkonun hücre içine alınış mekanizması
- Şekil 2.3. Çinkonun hücre farklılaşmasındaki rolü
- Şekil 2.4. Bağışıklık sisteminde çinkonun rolü
- Şekil 2.5. Büyüme ve gelişmede çinkonun etkisi
- Şekil 2.6. Erkek üreme sisteminde çinkonun rolü
- Şekil 2.7. Kadın üreme sisteminde çinkonun rolü
- Şekil.2.8. Dünya genelinde tarımsal topraklarda yaygın çinko eksikliği
- Şekil 2.9. İnsanlarda yaygın olarak görülen çinko noksanlık belirtileri
- Şekil 2.10. Hipofiz bezi hormonlarının dişi üreme sistemi üzerindeki etkileri
- Şekil 2.11. Hipofiz bezinden FSH salgılanması ve etkisi
- Şekil 2.12. Hipofiz bezinden LH salgılanması ve etkisi
- Şekil 2.13. Menstrual siklusun günleri
- Şekil 2.14. Polikistik yumurtalıklar, a) Çok sayıda kistik (siyah) oluşumun üç boyutlu ultrasonografik görünümü (7); b) normal görünümdeki yumurtalıkla polikistik yapıdaki yumurtalığın karşılaştırılması.
- Şekil 2.15. Çinkonun insülinomimetrik etkisi

Tablolar ve grafikler dizini

Tablo 2.1.Bazı besin maddelerindeki çinko oranları

Tablo 2.2.Baklagillerde bulunan fitat oranları

Tablo 4.1.Kontrol grubu ve diğer çalışma gruplarından elde edilen parametrelere ait verilerin ortalama değerleri

Tablo 4.2.Kontrol grubu ve diğer çalışma gruplarından elde edilen yaş, boy, kilo ve VKİ ait verilerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.3.Yaş gruplarına göre çinko seviyelerinin dağılımları

Tablo 4.4. Yaş gruplarına göre çinko seviyelerinin hasta gruplarına bağlı dağılımları

Tablo 4.5. VKİ oranlarına göre bireylerin ortalama çinko değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.6. Kontrol grubu ve diğer çalışma gruplarından elde edilen FSH/LH parametrelere ait verilerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Grafik 4.1.Kontrol grubu ve diğer çalışma gruplarından elde edilen parametrelere ait verilerin karşılaştırılması

Grafik 4.2.Kontrol grubu ve diğer çalışma gruplarından elde edilen yaş, boy, kilo ve VKİ ait ait histogram grafiği

Grafik 4.3.Grupların yaş aralığına bağlı çinko düzeylerine ait histogram grafiği

Grafik 4.4.Gruplara ait VKİ oranlarının dağılımları

Grafik 4.5.Grupların göre çinko düzeylerine ait dağılımları

İÇİNDEKİLER

<i>İç Kapak</i>	<i>i</i>
<i>Tez Onay Sayfası</i>	<i>ii</i>
<i>Approval Page</i>	<i>iii</i>
<i>Tez Beyan Sayfası</i>	<i>iv</i>
<i>Teşekkür</i>	<i>v</i>
<i>İçindekiler</i>	<i>vi</i>
<i>Kısaltmalar ve simgeler listesi</i>	<i>ix</i>
<i>Şekiller dizini</i>	<i>x</i>
<i>Tablolar ve Grafikler dizini</i>	<i>xi</i>
<i>Özet</i>	<i>xii</i>
<i>Abstract</i>	<i>xiii</i>
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
<i>2.1. Çinko</i>	<i>2</i>
<i>2.1.1. Tarihçe</i>	<i>2</i>
<i>2.1.2. Çinko Kaynakları</i>	<i>3</i>
<i>2.1.3. Emilim, Kan ve Doku Düzeyleri ile Çinkonun Taşınması</i>	<i>5</i>
<i>2.1.4. Çinko Metabolizması</i>	<i>10</i>
<i>2.1.4.1. DNA ve RNA sentezinde çinko</i>	<i>12</i>
<i>2.1.4.2. Antioksidan etkisi</i>	<i>13</i>

2.1.4.3. Bağışıklıktaki fonksiyonları.....	13
2.1.4.4. Büyüme ve gelişmedeki fonksiyonları.....	15
2.1.4.5. Çinkonun üreme sistemindeki etkileri	16
2.1.5. Noksanlık Belirtileri	19
2.1.6. Toksisite	25
2.2. Ovaryen aktivite üzerine etkili olan hormonlar	25
2.2.1. Testosteron	26
2.2.2. Folikül Stümüle Hormon (FSH)	27
2.2.3. Lüteinleştirici Hormon (LH)	29
2.2.3.1. Korpus Luteum.....	30
2.2.4. Östrojen (Estradiol [E2])	31
2.2.5. Ovulasyon.....	31
2.3. Ovaryum Kistleri ve PKOS	34
2.3.1. Ovaryum Kistleri.....	34
2.3.2. PKOS	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Gereç	39
3.2. Yöntem	40
3.2.1. Kan Örneklerinin Toplanması.....	40
3.2.2. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler	40
3.3. Analizler	40

3.3.1. FSH, LH ve Östrogen ölçümleri	40
3.3.2. Çinko ölçümleri.....	41
3.3.3. İstatistiki Analiz.....	42
3.3.4. Antropometrik Analizler.....	42
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
7. KAYNAKLAR.....	56
8. ÖZGEÇMİŞ.....	63

Kısaltmalar ve Simgeler

FSH	: Folikül stümüle hormon
LH	: Lüteinize hormon
E2	: Östradiol
SHGB	: Seks hormon bağlayıcı globin
ZN	: Çinko
ZnT	: Çinko taşıyıcı protein
PKOS	: Polikistik over sendromu
OK	: Ovaryum kisti
μ L	: Mikrolitre
%	: Yüzde
μ l	: Mikrolitre
μ g	: Mikrogram
μ mol	: Mikromol
pg	: Pikogram
mIU	:Medical Information Unit
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
(PTP's)	:Protein tirozin fosfatazlar

ÖZET

‘Ovaryum Kisti ve Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Serum Çinko Düzeylerinin Araştırılması’ isimli çalışma 30 ovaryum kistli (OK), 30 polikistik over sendromlu (PKOS) ve 20 sağlıklı bireyden (kontrol grubu) olmak üzere toplam 80 kişi üzerinde çalışılmıştır.

Sunulan çalışmada OK, PKOS ve sağlıklı kontrol gruplarından alınan kan örneklerinde çinko, folikül stimüle hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve östradiol (E2) düzeyleri ölçülmüştür. Bu değerler ovaryum kisti grubunda sırasıyla 63.89 ± 12.57 ; 5.51 ± 2.93 ; 7.50 ± 7.76 ve 122.73 ± 87.09 ; polikistik over grubunda 65.54 ± 11.32 ; 6.16 ± 5.07 ; 7.59 ± 5.32 ve 207.52 ± 556.88 ile sağlıklı kontrol grubunda 62.92 ± 10.21 ; 5.16 ± 3.07 ; 6.45 ± 8.70 ve 124.17 ± 87.07 olarak bulunmuştur.

Her 3 grubun çinko düzeyleri normal düzeylerin alt sınırlarında ölçülmüştür. Grup içi ilişkilere bakıldığında ise çinko düzeyinin OK ve PKOS grubunda istatistiksel açıdan önemli olmayan oranda kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. FSH, LH ve östradiol ortalama değerlerini de her üç grupta normal sınırlar içerisinde bulunmuş olup gruplar arası farklılıkların istatistiksel açıdan önemsiz olduğu gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak her ne kadar gruplar arasında ölçülen parametrelerin istatistiksel açıdan anlamlı bir veri elde edilememiş ve ovaryum kisti ile polikistik over sendromu arasında çinko ile bağlantılı önemli bir sonuca varılamamış olsa da bu durum bu hastalıkların oluşumunda çinkonun payının olmayacağı da göstermemektedir.

Çünkü bugüne kadar açığa çıkmış bütün veriler ve çinkonun metabolizmadaki rolüne ait bilgiler (her ne kadar sunulan çalışmada istatistiksel açıdan önemli bir veri ortaya konulamamış olsa da) böyle bir ihtimalin var olma olasılığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: çinko, ovaryen kist, PKOS, seks hormonları

ABSTRACT

‘Investigation of Serum Zinc Levels in Patients with Ovarian Cysts and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)’ In this study, a total of 80 people were studied, 30 of which were ovarian cysts (OC), 30 were polycystic over syndrome (PCOS) and 20 healthy subjects (control group).

Serum zinc, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and estradiol (E2) levels were measured in blood samples taken from OC, PCOS and healthy control groups. These values were 63.89 ± 12.57 ; 5.51 ± 2.93 ; 7.50 ± 7.76 and 122.73 ± 87.09 in the ovarian cyst group, respectively. 65.54 ± 11.32 ; 6.16 ± 5.07 , 7.59 ± 5.32 and 207.52 ± 556.88 in the polycystic over group were found as 62.92 ± 10.21 ; 5.16 ± 3.07 ; 6.45 ± 8.70 and 124.17 ± 87.07 in the healthy control group respectively.

Zinc levels of each group of 3 were measured at the lower limits of normal levels. When the intra-group correlations were examined, it was determined that the zinc level was higher in the OC and PCOS group than in the control group, which is not statistically significant. The mean values of FSH, LH and estradiol were also within normal limits in all three groups, and the differences between the groups were statistically insignificant.

As a result, although statistically significant data were not obtained for the parameters measured between the groups and there was no significant zinc-related result between the ovarian cyst and the polycystic over syndrome, this does not indicate the absence of zinc in the occurrence of these diseases.

Because of the information on the role of metabolism in all the data and zinc that has been released so far (although statistically significant data can not be presented in the study presented), this possibility suggests the possibility of existence.

Key words: zinc, ovarian cyst, PCOS, sex hormones

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Çinkonun fertilitte ve seks hormonlarıyla bağlantısı hakkında çeşitli araştırma sonuçları mevcuttur. Son yıllarda çinkonun; seks hormonları ve enzimlerle bağlantılı çalışma sonuçlarına göre;

2012 yılında Kurdoğlu ve ark tarafından yapılan çalışmada PKOS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre çinko seviyelerinin ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen bu yüksek sonuçlar normal referans aralığını aşmıyordu gibi ifadeler kullanılmaktadır (Kurdoğlu 2012).

Güler ve ark (2014) tarafından yapılan çalışmada ise PKOS'lu hastaların serum çinko düzeylerinin sağlıklılara göre önemli oranda düşük kaldığı bildirilmiştir (Güler 2014).

PKOS'un nedenleri üzerindeki değerlendirmelere baktığımızda araştırmacılar tarafından "etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmış sık görülen ve kompleks bir hastalık olarak değerlendirilebilir." gibi ifadelerle karşılaşmaktayız (Stallard ve Reeves 1997). Sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin salınım ve etki bozuklukları ile genetik faktörlerin etkili olabileceğine dair bilgiler çinkonun bir şekilde PKOS etiyojisinde rol alabileceğini düşündürmektedir (Stallard ve Reeves 1997).

Çalışmamızda, OK ve PKOS tanısı almış hastalardan alınan kan numunelerinden çinko, FSH, LH ve östradiol (E2) düzeylerinin incelenerek aralarında bir bağlantı olup olmayacağı hakkında bilgi oluşturulması amacıyla planlanmıştır. Bu çalışmada elde edilen bulgular OK ve PKOS'a yeni bakış açıları elde etmek için ve daha fazla çalışmalara ışık tutacağı amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çinko

Çinko sağlığımızın stratejik minerallerinden olan ve besinsel destek olarak alınan önemli bir mineraldir. Hayatın başlangıcından beri var olan minerallerden bazıları canlılarda çok önemli fonksiyonlar üstlenmektedir. Bu fonksiyonları yerine getirirken düşük miktarlarda olsa da vücutta bulunması gerekmektedir. Minerallerden günlük gereksinimleri çok düşük (1 mg'dan az) olan ve vücuttaki miktarı vücut ağırlığının % 0,01'inden daha azını oluşturan minerallere eser elementler ya da mikro elementler adı verilir. Demir, bakır, çinko, selenyum, kobalt, krom, manganez gibi elementler eser elementlere örnek olarak verilebilir. Doğada doğal olarak bulunan 98 elementten 27'si yaşam için vazgeçilmezdir (Tanrıverdi 2008).

Bu eser elementlerden biri olan ve periyodik tablonun II B grubunda yer alan, çinko, atom numarası 30, atom ağırlığı 65.4, yoğunluğu 7.14, erime noktası 420⁰ C, kaynama noktası 907⁰ C olan, mavimsi-beyaz renkte heksagonal bir elementtir (Chandra 1983).

2.1.1 Tarihçe

Dünyanın hemen her ülkesinde sadece çinko değil, bütün eser elementlerin metabolik, klinik ve biyokimyasal yönden önemini açıklamaya yönelik sayısız çalışmalar yapılmaktadır (Prasad 1985; Baltacı ve ark 1985).

Çinko ilk olarak dördüncü yüzyılda bulunmasına rağmen, metalik çinkonun elde edilmesi 13. yy da Hindistan'da gerçekleşmiştir (Tanrıverdi 2008).

Çinkonun metabolizmadaki önemi ilk defa 1869 yılında Raulin tarafından *Aspergillus niger* adlı ekmek mantarının büyümesindeki etkisinin belirlenmesiyle ortaya konulmuş olmasına rağmen tıptaki rolü üzerine çalışmalar yakın geçmişte yapılmıştır (Tanimoto ve ark 1999; Powell 2000; Saner ve ark 2002; Belgemen ve Akar 2004). 1940 yılında Keilin ve Mann çinkonun ilk spesifik biyolojik

fonksiyonunu tanımlamışlardır (Wellingshausen ve ark 1997; Belgemen ve Akar 2004; Halsted ve ark 1997).

İnsanlarda çinko noksanlığının önemi 1960'lara kadar belirlenememiştir. İran'da 1958 yılında, 21 yaşında olmasına karşın 10 yaşında gibi görünen bir hastada gelişme geriliği, karaciğer ve dalağın büyümesi (hepatosplenomegali), toprak yeme (jeofaji), mental letarji, kuru cilt ve demir eksikliği gibi bazı klinik bulguları tespit eden Dr. Prasad isimli araştırmacı bu noksanlıkların çinko kaynaklı olabileceğini düşünmüştür. Dr. Prasad, 1963 yılında Mısır'da benzer bulguları taşıyan çocuklarda ilk defa kanda çinko ölçümleri yaparak bu elementin eksikliğini belirlemiştir. O tarihten sonra, toprak yiyen çocuklarda bu klinik tablo, araştırmacının adı ile 'Prasad Sendromu' olarak literatüre geçmiştir (Prasad ve ark 1961; Çavdar ve ark 1998).

1970'li yılların başında ise Acrodermatitis enteropathica hastalığının, kalıtsal olarak çinkonun barsaklardan absorpsiyonun bozukluğuyla ilgili olduğu belgelenmiş ve bu eser element üzerine olan çalışmalar giderek yoğunluk kazanmıştır (Oleske ve ark 1979).

Araştırmacılar (Prasad 1995; Belgemen ve Akar 2004) akrodermatitis enteropatikanın çinko ilavesiyle düzeldiğine dair bilgilerin 1973'te Barnes ve Moynahan tarafından ortaya konulduğunu bildirmişlerdir. Daha sonraki çalışmalar çinkonun oral suplementasyonu ile hastalık semptomlarının düzeltilebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Walsh ve ark 1994; Prasad 1995; Wellingshausen ve ark 1997; Belgemen ve Akar 2004).

2.1.2. Çinko Kaynakları

Çinko; fındık, ceviz, kabak çekirdeği, balkabağı tohumu, badem, nohut, yumurta, kuzu eti, sığır eti, tavuk, hindi, buğday tohumu, buğday ekmeği, çavdar ekmeği, mercimek, kuru fasulye, yulaf ezmesi, kahverengi pirinç, ayçiçeği çekirdeği ve süt ürünlerinde bulunmaktadır.

Bunların haricinde çinko en fazla balık ve deniz hayvanlarında (özellikle yumuşakçalar) ve bitkilerde bulunmaktadır. Şekil 1.1'de çinko yönünden zengin

besin kaynaklar ve tablo 1.1’de bazı besin kaynaklarındaki çinko oranları gösterilmiştir (Paul ve Southgate 1998).



Şekil 2.1 Çinko yönünden zengin besin kaynakları

Tablo 2.1 Bazı besin maddelerindeki çinko oranları

Besin	Porsiyon	Çinko (mg)
İstiridye	6 adet	43.4
Yengeç	80 gram	4.6
Sığır eti	80 gram	5.8
Tavuk (siyah eti)	80 gram	2.4
Hindi (siyah eti)	80 gram	3.5
Yoğurt	250 ml	1.8
Süt	250 ml	1.0
Badem	30 gram	1.0
Yer fıstığı	30 gram	0.9

Anne sütünde çinko 0.17 mg/L civarındadır. Her ne kadar bu değerler inek sütündeki değerden (0.37 mg/L) çok düşük olsa da anne sütüyle beslenen bebeklerin plazma çinko düzeyleri, inek sütüyle beslenen bebeklere oranla altıncı aydaki ölçümlerde çok daha yüksek bulunmuştur (Tuckerman ve Turco 1993; Raynal-Ljutovac 2008).

2.1.3. Emilim, Kan ve Doku Düzeyleri

Gıdalarla alınan çinkonun sadece % 20-30'u emilmektedir. Çinko ince barsaklar boyunca, özellikle duodenum ve proksimal jejunumda daha hızlı emilime uğramaktadır. Emilim işlevi enerjiye bağımlı, aktif ve spesifik transport (bağlayıcı) ligandları yoluylaadır.

Çinko emildikten sonra ince barsağın bazolateral membranından portal dolaşıma katılarak karaciğere gider ve çinko metabolizmasında rol oynayan hedef organ olarak görev alır (Saner ve ark. 2002).

İnce barsağı kaplayan mukoza tabakasında sistinden zengin metallothionein olarak bilinen (alkol dehidrogenaz) enzimi bakır, çinko ve kadmiyumu nonspesifik bir şekilde bağlayarak, dolaylı yoldan aşırı çinko emilimini engellemektedir. Bu enzim çinko homeostazisi için önemli bir mekanizmadır (Prasad 1985).

Vücutta demir gibi spesifik bir deposu olmayan çinko ihtiyaç duyulduğu zamanlarda karaciğer ve plazma dokularından çinko salınımı gerçekleştirerek metabolik fonksiyonlarda görev aldığı düşünülmektedir.

Çinkonun diyetle alım azlığı, luminal (intestinal), mukozal ve sistemik faktörler çinko eksikliğinin ekzojen ve endojen kaynaklı nedenleridir (Arcasoy 2002). Bazı besinler, vitaminler ve mineraller çinko emilimini etkileyerek çinko noksanlığına veya fazlalığına neden olabilirler. Fitatlar, fosfatlar, lifli besinler, kadmiyum, kalsiyum, bakır, kalay, inorganik demir ve oksalat çinkonun absorpsiyonunu azaltırken; proteinler, metiyonin, D vitamini, B6 vitamini ve D-penisilamin çinkonun absorpsiyonunu artırmaktadır (David 1999; Saner 2002). Ancak hayvansal proteinlerde bulunan çinko kaynakları bitkisel kaynaklı olanlara göre daha iyi absorbe edilmektedir.

Toplumumuzun beslenmesinde önemli bir yere sahip olan hububat ve hububat ürünleri günlük kalori ihtiyacının ortalama % 53'ünü kapsamaktadır. Bu nedenle hububat ve ürünlerinden sağlanan besin kaynaklarının mümkün olduğunca yüksek tutulması gerekir. Ancak hububatta doğal bir bileşen olarak bulunan fitik asit

insan beslenmesinde gerekli olan çinko, demir, kalsiyum, bakır ve magnezyum gibi minerallerle kompleks oluşturarak minerallerin biyoyararlılığını düşürmektedir. Bu kompleks bileşiklerin gastroentestinal pH'da yani pH 4-8 arasında çözünürlüğünün azalması minerallerin alınmamasının temel nedeni olarak görülmektedir (Harland 1980). Fitik asidin minerallerle birleşmesiyle oluşan fitatlar, proteolitik enzimler tarafından daha zor parçalanan fitat-protein kompleksleri oluşturarak protein emilimini olumsuz yönde etkilemektedir (Cheryan 1980). Bu nedenle başlıca tahıl ürünleriyle beslenen toplumlarda çinko eksikliği belirtileri de yaygın olarak görülmektedir (Çavdar ve ark 1980; Çakmak ve ark 1999). Hububat ve ürünleriyle günde 2-8 gr fitik asit alındığında önemli ölçüde mineral absorpsiyonu engellendiği belirlenmiştir.

Fitik asitin kolon kanserinin ve böbrek taşlarının oluşumunu azalttığı, kan kolesterolünü düşürdüğüne dair çalışmalar mevcuttur (Empson ve ark. 1991). Ayrıca kemoterapide fitik asitin oldukça etkili olduğu (Shamsuddin 1999) ve lipaz aktivitesinde azalmaya sebep olduğu belirlenmiştir (Knuckles 1988). Miller ve arkadaşları, fitik asitin deoksi hemoglobinle çok sıkı bağlanması nedeniyle, fitik asidin hemoglobin oksijen affinitesini düşüren kimyasallardan en etkililerinden biri olduğunu bulmuşlardır (Miller ve ark. 1980). Bazı bitkisel kökenli gıdalarda bulunan kuru maddedeki fitat miktarları tablo 2.2 de gösterilmiştir.

Tablo 2.2 Baklagillerde bulunan fitat oranları

GIDA	FİTAT mg/g
Karma unlu ekmek (%70 buğday, %30 çavdar)	0.4-1.1
Karma unlu ekmek (%70 çavdar, %30 buğday)	0-0.4
Buğday ekmeği	3.2-7.3
Çavdar ekmeği	4.3-8.2
Mısır	9.8-21.3
Pirinç (kabuksuz, pişmiş)	1.2-3.7
Pirinç (kabuklu, pişmiş)	12.7-21.6
Nohut (pişmiş)	2.9-11.7
Mercimek (pişmiş)	2.1-10.1
Yeşil fasulye (pişmiş)	1.8-11.5

Çinko, nükleer mitokondrial ve hücre fraksiyonlarının süpernatandında olmak üzere organizmadaki tüm hücrelerde bulunmaktadır. İnsan vücudu ortalama olarak 1.4-2.5 gr çinko içermektedir. Çinko, hemen hemen tüm dokulara yayılmıştır. (Bray ve Bettger 1990; Powell 2000; Rostan ve ark 2002; Saner ve ark 2002). Çinko vücutta en çok kas dokusunda (% 65 = 1.3 gr) depolanır ve bunu kemik dokusu takip eder (0.5-0.8 gr). Visseral organlarda bulunan çinko miktarı 15 ile 55 mg/gr (taze doku) arasında değişmektedir. En düşük oranda eritrosit ve lökositlerde bulunur (sırasıyla 0.02 ve 0.003). Diğer çinko içeren dokular karaciğer, böbrek, pankreas, prostat ve gözün tapetum lucidum tabakasıdır. Çinkodan zengin olan deri ve ekleri yaklaşık olarak tüm vücut çinkosunun % 20'sine sahiptir. Çinko deri katmanlarından epidermis tabakasında dermis tabakasına göre 5-6 kat daha fazla bulunmaktadır (Rostan ve ark 2002). Diş, saç, tırnak ve göz dokusundaki, özellikle de iris, retina ve koroid tabakasında önemli miktarlarda çinko bulunmaktadır. Vücut dokularında çinko intrasellüler iyon olarak birinci konum durumundadır.

Total vücut çinkosunun % 1'inden azı kanda bulunmaktadır. Kandaki çinkonun % 75-88'i eritrositlerde, % 12-22'si plazmada, % 3'ü lökositlerde, % 1'i trombositlerde bulunmaktadır (Tanrıverdi 2008). Absorbe olan dolaşımdaki plazma çinko miktarı total vücut çinko miktarının ancak % 0.5'i kadardır. Çinkonun serum konsantrasyonu, plazma konsantrasyonundan yaklaşık olarak 5-15 µg/dl (% 16) daha yüksektir. Bunun nedeni, vücutta herhangi bir yara oluşumundan dolayı pıhtı oluşumu sırasında trombositlerden salınan çinkonun ortama karışmasıdır (Reinhold 1995; Halsted 1997). Bundan dolayı serum ya da plazmadaki değer o andaki vücut çinko düzeyini göstermekte anlamsız kalmaktadır. Plazmadaki çinkonun % 97-98'i başta albumin olmak üzere makroglobulin, transferrin, seruloplazmin, haptoglobulin ve globulinlere, % 2-3'ü aminoasitlere bağlı olarak, çok küçük bir miktarı da iyonik formda bulunmaktadır. Ayrıca plazma proteinlerinin histidin, glutamin, sistin ve lizin gruplarının da çinko bağlama yeteneği gösterilmiştir (Prasad 1985; Vallee ve Falchuk 1993). Çinko serumda; % 66'sı albumine gevşek bağlı olarak, % 32'si alfa 2 makroglobuline sıkı sıkıya bağlanmış olarak, çok az bir bölümü (% 2-5) başta histidin, sistein olmak üzere, metalloenzimlere bağlı olarak bulunur (David 1999).

En hassas ölçüm yöntemi olan atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile yapılan ölçümlerde çinkonun biyolojik sıvılardaki miktarı 70-120 µg/dl olarak

bildirilmiştir (Prasad 1985). Serum çinko düzeyinin 70-120 µg/dl dan yüksek olması hiperzinkemi, serum çinko düzeyinin 70-120 µg/dl dan düşük olması hipozinkemi olarak adlandırılır.

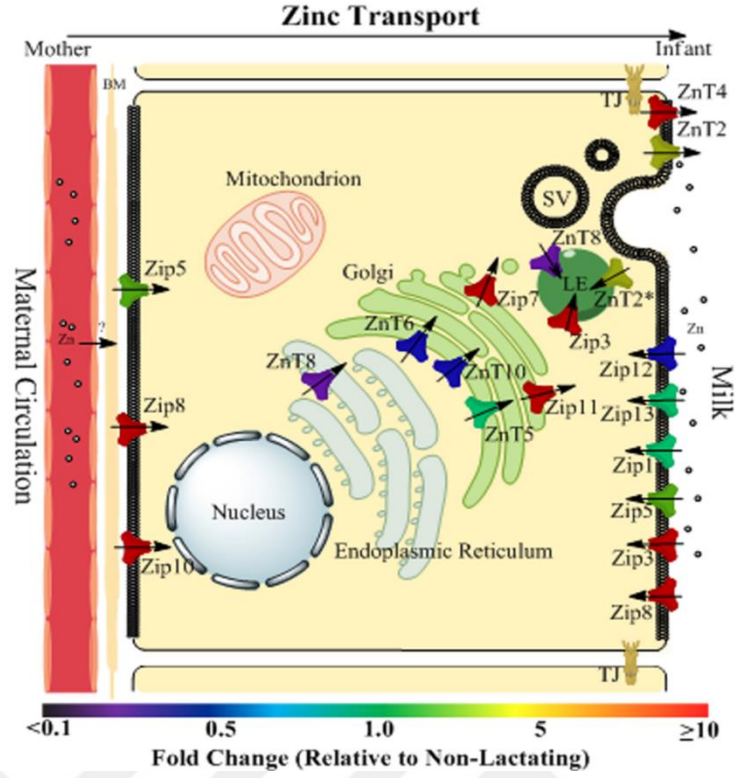
İntrasellüler çinkonun % 30-40'ı nükleerde, % 50'si sitoplazmada ve geriye kalan % 10- 20'lik kısmı hücre membranında bulunur.

Vücuda gerek oral yoldan gerekse parenteral yoldan giren çinko vücuttan atılımı büyük oranda gaita ile gerçekleşmektedir. Gaita ile atılan çinkonun çoğunu emilemeyen, bir kısmını da safra, pankreas ve bağırsak sekresyonlarından elde edilen çinko oluşturmaktadır. Ortalama olarak gaita ile günde 5-6 mg, idrarla 0.1-0.9 mg çinko atılmaktadır. Sperme çinko atılımı ejakülasyon başına 0.4-0.6 mg'dır (Berg 1996; David 1999). Böbreklerin serum çinkosunun regülasyonunda etkisi bulunamamıştır. Çinkonun ağızdan alınma miktarı artsa bile idrarla atılımı değişmemektedir, ancak intravenöz şeklinde çinko verildiğinde idrarla atılımda belirgin bir artma gerçekleştiği görülmüştür. Çinkonun diğer atılım yolları ise ter, saç, deri, prostatik sıvı ve süttür. Sıcak ülkelerde terle atılan çinko miktarı daha fazla olmaktadır (Vallee ve Falchuk 1993). İdrar çinkosu post alkolik hepatik siroz, diyabet ve obezite durumlarında artmaktadır (Spencer ve ark 1996; Halsted ve ark 1997). Çinko dengesinin sağlanabilmesi için ter, idrar ve benzeri yollarla atılan çinko kayıplarının yerine konulması gerekmektedir (Prasad ve ark 1993).

Çinko iyonu boyutundan, yükünden ve hidrofilik doğasından dolayı hücreler arasından plazma membranını pasif difüzyonla geçememektedir (Tapiero ve Tew 2003). Bu sebeple çinkonun hücre içine alınması veya hücreden dolaşıma geçmesi için özel taşıyıcı sistemlere ihtiyaç vardır. Çinkonun hücreye, bir plazma membranı taşıma sistemiyle alındığına ve intraselüler bölüme taşındığına dair bulgular mevcuttur. Çinkonun hepatositler (Taylor ve Simons 1994), intestinal hücreler (Raffaniello ve ark 1992), fibroblastlar (Ackland ve ark 1988), endotelial hücreler (Bobilya ve ark 1992) ve plasental hücreler (Mas ve ark 1991) gibi hücrelerle yapılan çalışmalarda: bu hücrelerde spesifik çinko transport sistemlerinin olduğunu göstermektedir. Günümüze kadar, çinko için 4 adet spesifik (ZnT 1-4) ve çinkoyla birlikte diğer eser elementleri de taşıyabilen 1 adet nonspesifik transport sistemi (divalent katyon transporter -1 (DCT-1), metal taşıyıcısı olup çinkonun dışında

demir, bakır, mangan ve kadmiyum gibi elementlerin de hücrel transportunu sağlamaktadır.

Palmiter ve Findley tarafından 1995 yılında tanımlanan ilk çinko taşıyıcısı olan ve plazma membranında bulunan ZnT-1'in özellikle ince barsak, karaciğer ve renal tübüllerde bulunduğu ve çinko emilimiyle ilgili görevi olduğu düşünülmektedir (Palmiter ve Findley 1995). İkinci çinko taşıyıcısı ZnT-2, ZnT-1 ile sadece % 26 'lık ortak yön taşımaktadır. Palmiter ve arkadaşları tarafından tanımlanan (Palmiter ve ark 1996). ZnT-2, çinkonun hücre içi organellere dağıtımında görev aldığı ve ince barsak, böbrekler ve testislerde bulunduğu düşünülmektedir. Üçüncü bir çinko taşıyıcısı olan ZnT-3, % 49 oranında ZnT-2 'ye, % 18 oranında ZnT-1 'e benzerlik göstermektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda ZnT-3'ün sadece nöronlar ve testis hücrelerinde bulunduğu tespit edilmiştir ve veziküllere çinko alımını sağladığı düşünülmektedir. Bilinen son çinko taşıma proteini ZnT-4 % 60 oranında ZnT-2' ye ve % 62 oranında ZnT-3'e benzemektedir. ZnT-4, 1997 yılında Huang ve Gitscher tarafından izole edilmiştir (Huang ve Gitscher 1997). Meme dokusunun yanında beyin, kalp, karaciğer, akciğer ve dalakta bulunduğu düşünülmektedir. Meme dokusundaki ZnT-4, sütte yeterli düzeyde çinkonun bulunmasını sağlamaktadır. ZnT-4 çinkoyu hücre dışına serbest bırakma veya sekresyonunda görevlidir (Harris 2002). Ayrıca çinkonun hücre içine transportunda görevli olan ve insanda 12 adet ZIP kodlayan gen yer almaktadır. Şekil 2.2.'de çinkonun hücre içine taşınma mekanizması gösterilmiştir.

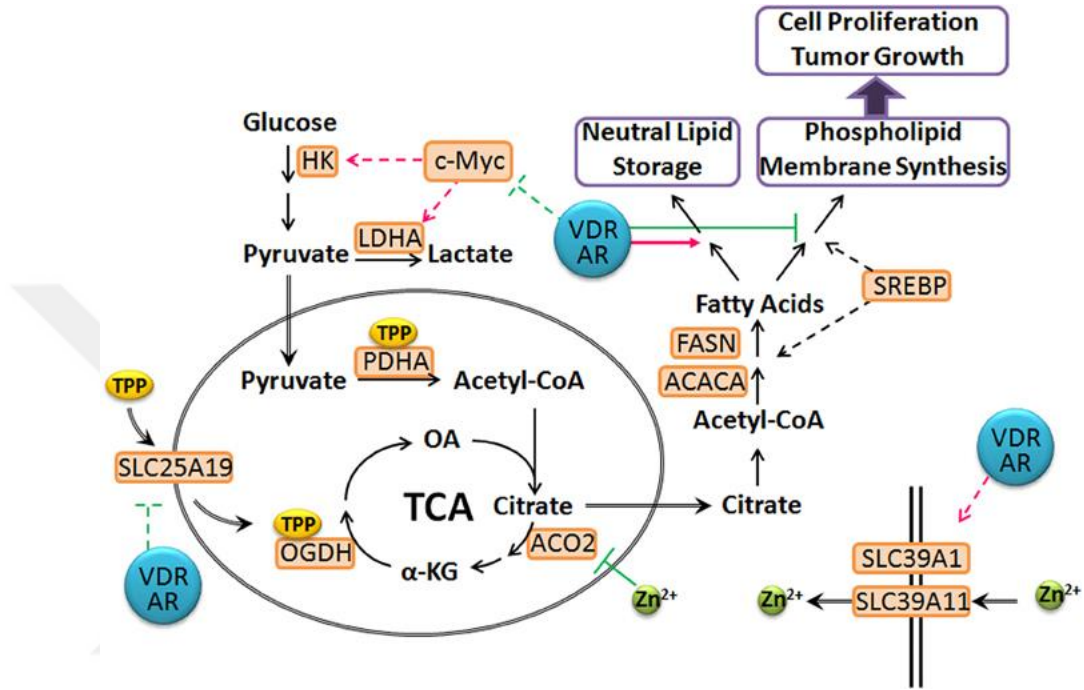


Şekil 2.2. Çinkonun hücre içine alınış mekanizması

2.1.4. Çinko Metabolizması

Vücutta pek çok enzimin yapımı veya fonksiyonu doğrudan ya da dolaylı olarak çinkonun varlığına bağlıdır. Bugün için 300'den fazla enzimin aktivitesinde veya yapısında rol oynadığı bilinmekle birlikte, vücutta birçok reaksiyonun katalize edilmesinde görev almaktadır (Coleman 1992; Mocchegiani ve ark 2000; Ye Song 2005). Çinkoya bağımlı enzimlerin başlıcaları olarak karbonik anhidraz, DNA polimeraz, timidin kinaz, alkalin fosfat, desmolaz, alkol dehidrogenaz gibi enzimler örnek verilebilir. Çinkonun bu enzimlere kofaktör görevi sağladığı veya enzimin aktif bölgesinden reaksiyona doğrudan katıldığı sanılmaktadır (Mocchegiani ve ark 2001). Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanarak, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynayan çinko, 2000'den fazla çinkoya bağımlı gen ekspresyonunda görev aldığı bilinmektedir. İlk çinko metaloenzimi olan karbonik anhidraz enzimi % 0.33 oranında çinko içermektedir. Diğer çinko içeren metaloenzimler ise alkalin fosfat, DNA ve RNA polimeraz, karboksipeptidazlar, aminopeptidaz, laktat dehidrogenaz, süper oksit dismutaz gibi önemli enzimlerdir (Prasad 1973).

Canlılarda hücrelerin proliferasyon, replikasyon ve farklılaşması için aminoasitler, glukoz, yağ asitleri ve vitaminlerin yanında minerallere de ihtiyacı bulunmaktadır. Bu yüzden sağlık için her gün belirli bir miktar alınması gereklidir (Arcasoy 2002). Şekil 2.3.'te Çinkonun hücre farklılaşmasındaki rolü şematize edilmiştir.



Şekil 2.3. Çinkonun hücre farklılaşmasındaki rolü

Çinko vücuttaki metabolik fonksiyonlarda intraselüler bir düzenleyici olup, moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlar. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur. Karbonhidrat, lipid, protein ve nükleik asitlerin sentezinde, üreme ve embriyogenezde görevleri vardır (Arcasoy 2002; Rostan ve ark 2002).

Aldolazlar ve fosfatazlar ile proteinlerin oluşumundaki 500 peptidin yapısında çinko olduğu bilinmektedir. Amino asitlerden histidin, glutamin, treonin, sistein, lizin ve triptofan en çok çinko bağlayıcılarıdır.

Çinko protein sentezinde önemli rol oynar ve gen ekspresyonunda önemli işleve sahiptir. DNA ve RNA tarafından metal bağlanma replikasyon ve protein sentezi ile ilişkili olabilen yollarda makromoleküllerin fiziksel ve kimyasal

özelliklerini belirler. Çinko parmak (zinc finger) proteinler DNA'nın spesifik bir bölgesine bağlanırlar. Bu proteinler konformasyonları ve DNA'ya bağlanma yetenekleri için çinkoya gereksinim duyarlar. Hücre için sitozolik çinkoya bağımlı süperoksit dismutazın kofaktörüdür (Arcasoy 2002).

Çinko hücrenin apoptozisten korunmasında aktif rol oynamaktadır. Programlanmış hücre ölümü olan apoptozis hücreyi oksidatif stresten koruyarak demir veya diğer toksik metallere sisteme bağlanmasını engelleyerek protein veya DNA bağlayan elementleri okside etmelerini önler. Böylece nükleer faktörleri oksidasyondan korur ve okside olarak inaktive olan P53 tümör süpressör geninin oksidasyonunu engeller (Favier 1998).

Çinkonun sayılan fonksiyonlarını birkaç başlık altında özetlemek mümkün olabilir;

2.1.4.1. DNA ve RNA sentezinde çinko

Çinko RNA ve DNA metabolizmasının regülasyonundan sorumlu enzimler yoluyla gerçek biyolojik etkisini ortaya koymaktadır. DNA sentezinde hücre siklusunun G1 II. fazında DNA polimerazın aktivitesi için çinko esansiyeldir. DNA polimerazda görevli bir diğer enzim olan timidin kinaz ise DNA sentez yolunda bir DNA prekürsörü olarak görev yapar. Çinko azaldığı zamanlar bu enzimler fonksiyon göremezler ve RNA ile DNA oluşumunda azalmaya yol açarlar. Böylece çinko eksikliği DNA ve RNA sentez basamaklarındaki bazı enzimlerin faaliyetlerini kısıtlar ve hücre çoğalmasında yavaşlama, doku büyümesi, tamiri ve matürasyonu gibi çeşitli metabolik işlevlerde azalmaya yol açarlar (Arcasoy 2002). Literatürde zinc finger protein olarak adlandırılan ve transkripsiyonda görevli olan TF-III A (transkripsiyon faktör IIIA)'da bölgesine çinko yerleşerek DNA'nın çift heliksine girerek genetik materyalin kodlanmasında ve iletilmesinde rol alırlar (Arcasoy 2002). Çinko RNA polimeraz enziminin polimerizasyon reaksiyonunu katalize eder. Çinko eksikliği hücrelerin total RNA içeriğini değiştirmez ancak mRNA sentezinin kompozisyonunu değiştirir (Arcasoy 2002).

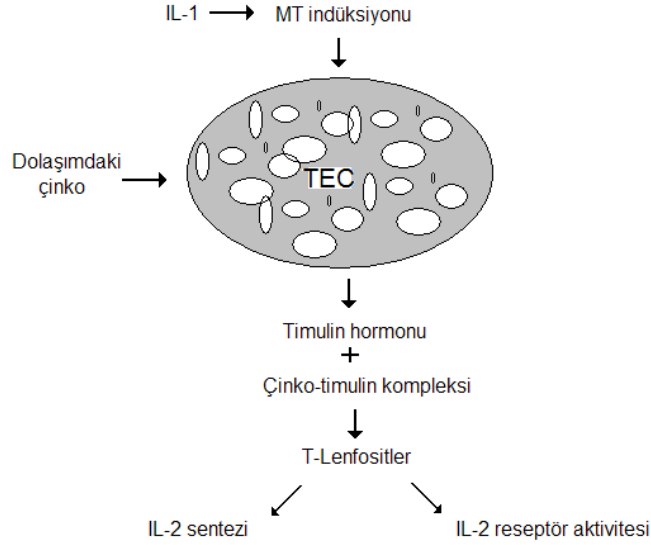
2.1.4.2. Antioksidan etkisi

Çinkonun serbest radikal oluşumu ve oksidatif stresten koruyucu rolü vardır. Oksidatif hasarın neden olduğu romatolojik inflamatuvar hastalıklar, karaciğer sirozu ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynar. Çinko antioksidan etkilerini 2 mekanizma ile sağlar:

1. Redoks stabil olan çinko, kritik selüler ve ekstraselüler bölgelerde demir ve bakır gibi redoks reaktif olan metallerin yerine geçer.
2. Çinko antioksidan etkili bir enzim olan süperoksit dismutazın ve dokuları serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan metallothioneinlerin yapısında yer alır (Rostan ve ark. 2002).

2.1.4.3. Bağışıklıktaki etkileri

Çinko immün sistem için önemli bir eser elementtir. Çinko noksanlığı savunma hücrelerinin immün cevapta görevli olan fonksiyonları yavaşlamaktadır. Antijen uyarısına karşı humoral yanıtta azalma, lenf bezleri ve dalak hipoplazisi. lenfopeni, T lenfosit ve doğal öldürücü hücre aktivitesinde azalma, IL-2 ve TNF-alfa üretiminde ve serum timulin aktivitesinde azalma çinko eksikliğinde ortaya çıkan immün sistem rahatsızlıkları olarak saptanmıştır. Timus hormonlarının işlevleri, çinkonun azalması ile azaldığı ve T hücrelerinin antikor cevabının uzadığı, kemik iliğinde yeterli sayıda lenfosit üretilemediği, T4/T8 oranının düştüğü (Oksel ve Taneli 1996), mononükleer hücrelerden IL-1 ve IL-2 üretiminin azaldığı saptanmıştır (Bao ve ark 2003). Şekil 2.4.'te çinkonun savunma sistemindeki etkisi şematize edilmiştir.



Şekil 2.4. Bağışıklık sisteminde çinkonun rolü

Çinko eksikliğinde, HIV pozitif hastalarda dolaşımdaki T lenfositleri sayısının azaldığı raporlanmıştır (Kupka ve Fawzi 2006).

Çinko, soğuk algınlığına neden olan virüslere karşı etkindir ve C vitamini gibi antiviral bir etkinliğe sahiptir. Yapılan klinik bir çalışmada, çinko içeren pastil kullanan bireylerde soğuk algınlığı süresinin kısaldığı gözlenmiştir. 23 mg çinko içeren pastil alan bireylerin 7 gün sonra % 86 oranında septomların düzeldiği, fakat bu oran plasebo grubunda ise % 46 olduğu saptanmıştır. Bunun sonucunda soğuk algınlığı tedavisinde çinko içeren pastiller popüler hale gelmiştir (<http://www.synlab.com.tr/5341.html>).

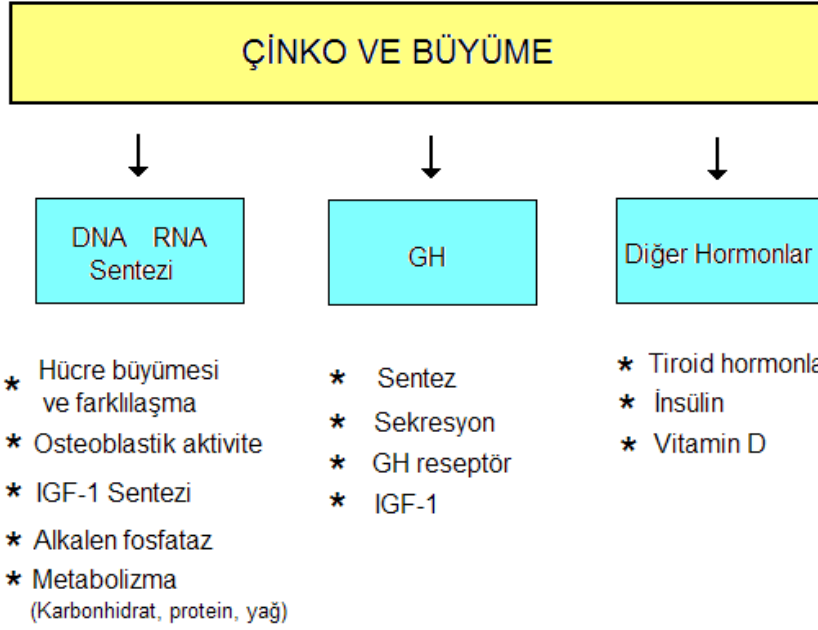
Soğuk algınlığı insanların günlük yaşamını etkileyen virütük bir rahatsızlıktır. Soğuk algınlığı için ilaç tedavisi uygulansa da anında etki gösteren kesin bir tedavisi yoktur. Kullanılan ilaçlar sadece vücudun mikroplar ile savaşmasına yardımcı olur. Çinko tuzlarının soğuk algınlığı tedavisinde potansiyel yararları üzerine çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında Mossad ve ark 40'ı çinko tedavisi, 43'ü plasebo tedavisi alan 83 hastada 24 saatlik soğuk algınlığı başlangıcı gösteren ve her 2 saatte 23.3 mg çinko pastilleriyle tedavi altına alınan bireylerin plasebo grubuna kıyasla (7.6 gün) çinko tedavi grubunun soğuk algınlığı süresinin çok daha kısa olduğu görülmüştür (4.4 gün). Ayrıca önemli boyutlarda baş ağrısı süresinde, burun

tıkanıklığı, boğaz semptomları, öksürük ve ses kısıklığında problemler kaydedilmiştir.

Godfrey tarafından yapılan çalışmada 48 saatten daha az soğuk algınlığı yaşayan 87 hasta kaydedildi. 35'i çinko 38 placebo tedavisi alan toplam 73 hasta tedaviyi bitirdi. Çinko 23 mg en fazla 8 boyunca 2 saat arayla pastil olarak uygulanmıştır. Placeboya nazaran çinko tedavisi, hastalık semptomlarının süresinde ciddi azalmalar yarattı (4.86 - 6.13) ve eğer ki semptom başlangıcından itibaren sonraki 48 saat yerine 24 saat içinde başlanırsa çinkonun daha büyük faydası olabileceği tespit edilmiştir.

2.1.4.4. Büyüme ve gelişmedeki etkileri

DNA sentezinde aktif olarak görev alan çinko büyüme ve gelişme için de önemli fonksiyonlar üstlenmektedir. Çinko eksikliğinde ortaya çıkan ilk semptomlardan biri iştahsızlıktır. Yapılan araştırmalarda çinkodan fakir diyetle beslenen farelerin üçüncü gününde iştahsızlık gelişmiş ve 2-Deoksi-D-glukoz uyarısı sonrası besin alımının artmadığı gözlenmiştir. Bu duruma çinko noksanlığı sonucunda kan glukoz konsantrasyonunu algılama yeteneğinde azalmanın neden olduğu düşünülmektedir (Cole 2002). Şekil 2.5.'te çinkonun büyüme ve gelişme sonucunda vücutta yapmış olduğu fonksiyonlar aşağıda şematize edilmiştir.



Şekil 2.5. Büyüme ve gelişmede çinkonun etkisi

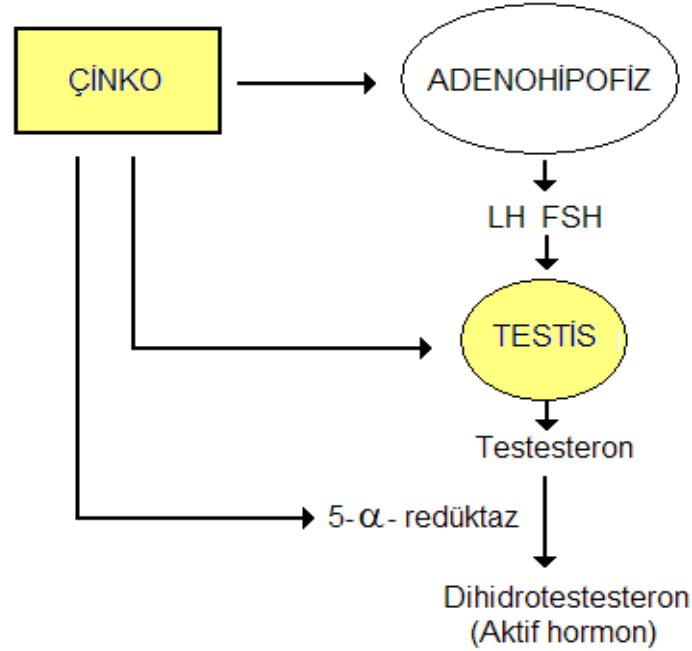
2.1.4.5. Çinkonun üreme sistemindeki etkileri

Üremede ve cinsel olgunlaşmada rolü olan çinko hem dişi üreme sistemine hem de erkek üreme sisteminde belki de en önemli elementtir ve şekil 2.6. ve 2.7’de bu durum şematize edilmiştir (Stallard ve Reeves 1997). Erkek hormon metabolizmasında meni üretimi, sperm oluşumu, sperm sayısı ve sperm hareketliliği çinkoyla alakalıdır. Çünkü bir ejakulat sırasında 5 mg. kadar çinko kaybedilmektedir. Çinko eksikliği, sperm sayısı ve hareketi ile cinsel dürtünün azalmasına neden olabilmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalar sperm düşüklüğünde, çinko verilmesini destekleyen veriler elde edilmiştir (Henkel ve ark 1999; Benoff ve ark 2000). Çinkonun infertiliteye etkisini gösteren bir çalışmada sperm sayısı düşük olan 37 infertil erkek hasta 5 yıl boyunca takip edilmiş ve 45-50 gün boyunca 60 mg çinko-sülfat verilmiştir. Başlangıçta testosteron seviyesi düşük olan 22 hastanın sperm sayısı 8 milyondan 22 milyona çıktığı gözlenmiştir. Testosteron seviyeleri de artmış bu bireylerden 13’ünün eşlerinde gebelik görülmüştür. Ancak normal testosteron seviyesi olan 15 kişi de testosteron seviyesinde herhangi bir değişiklik olmadığı ve sperm sayısının artmasına rağmen gebelik gözlenmediği raporlanmıştır (<http://www.synlab.com.tr/5341.html>).

İnsan semeninin yüksek çinko konsantrasyonuna sahip olduğu bildirilmektedir (Dubin ve Amelar 1971; Skannhan ve ark 1978). Çinko anrojenik aktiviteye bağlı olarak prostatta birikir. Çinko testosteronun 5 alfadihidrotestosterona dönüşümünü etkileyerek prostatın androgen metabolizması üzerine negatif feed back mekanizması uygulanır (Dubin ve Amelar 1971, şekil 2.6.).

Çinkonun prostat sıvısında antibakteriyel bir etkiye sahip olabileceği de düşünülmektedir (Marmar ve ark 1975).

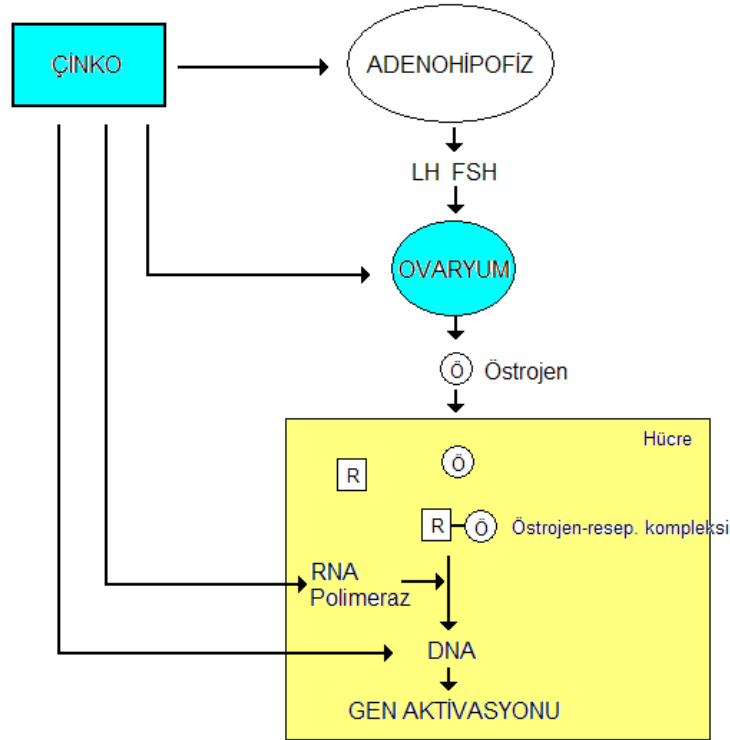
Çinkonun sperm bütünlüğünü, sperm motilitesini ve sperm kuyruğunun helezoni hareketini artırdığı ve spermatoza adenil siklazını inhibe ederek ATP sentezini artırdığı belirtilmektedir (Skannhan ve ark. 1978; Lewis-Jones ve ark. 1996). Çinko eksikliği, seminifer tübüllerin atrofisine ve sıçanlarda spermatogenesis fonksiyonlarıyla ilgili olduğu raporlanmıştır (Öztürk ve ark 2003).



Şekil 2.6. Erkek üreme sisteminde çinkonun rolü

Hormonlar membran reseptörlerine ya da çekirdek reseptörlerine bağlanarak biyolojik aktivitelerini göstermektedirler. Hormonların hedef hücrelerine ulaştıklarında etkilerini gösterebilmesi için özgül reseptörlerine bağlanması gerekir.

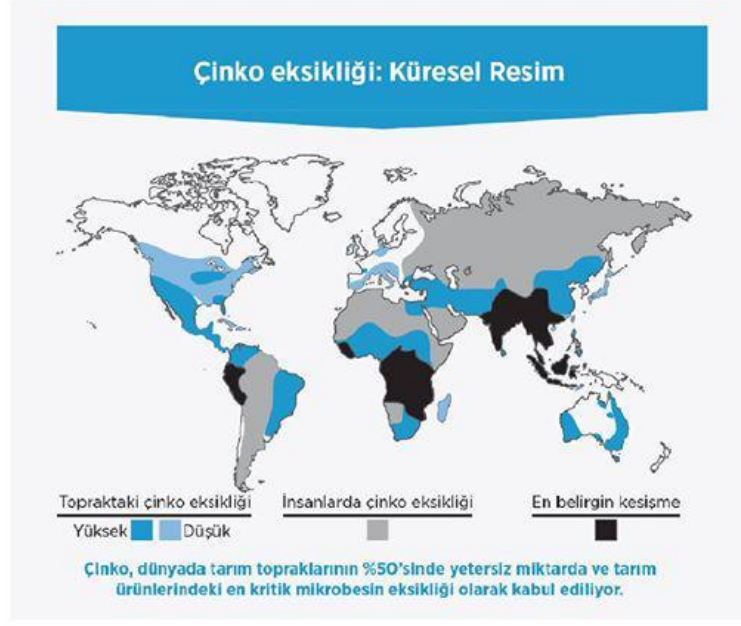
Östrojenler etkilerini ligand ile aktive olan ve östrojen reseptörü (ÖR) olarak adlandırılan transkripsiyon faktörleri aracılığı ile gösterirler. Östrojen reseptörleri ayrıca hücre içi ikincil habercilerin ve zarla ilişkili olan sinyal komplekslerinin aktivitesine de aracılık etmektedir. Kandaki serbest östrojen hormonu hücreye zardan difüzyon ile girerek özgül reseptörlere bağlanır ve dimer oluşumu gerçekleşir. Böylece reseptör hormon mesajını çekirdekte kromatine iletmiş olur. Bunun ardından protein sentezi ve hormonun karakteristik hücresel yanıtına neden olan mRNA yapımı oluşur (Enmark ve Gustafsson 1999; Dubey ve ark 2001). Östrojen reseptör proteinleri DNA'ya çinko parmağı motifindeki sisteinler aracılığı ile bağlanarak transkripsiyonu aktifleştirmektedir. Hormonun reseptöre bağlanmasıyla önce reseptörler sitozolden nukleusa göç eder, reseptörler dimerize olur, nihayetinde reseptör dimeri hormon yanıt elemanları olarak bilinen spesifik DNA dizilerine bağlanır. DNA/reseptör kompleksi DNA'nın mRNA'ya transkripsiyonundan sorumlu proteinleri harekete geçirir. Sonuç olarak hücre fonksiyonunda değişiklik yapacak protein sentezi başlatılır. Östrojen'in etkisi sitoplazma ve çekirdekteki reseptörlere başlatılır. Östrojen'in etkisi sitoplazma ve çekirdekteki reseptörlere bağlandıktan sonra görülür ve hormonsal aktivite gerçekleşmiş olur.



Şekil 2.7. Kadın üreme sisteminde çinkonun rolü

2.1.5.Noksanlık Belirtileri

Tabiatta tarım topraklarında kilo başına 10-300 mg (ortalama 50 mg) çinko olduğu kabul edilmektedir. Çinko yetersizliği, dünya genelinde tarımsal topraklarda çinko azlığına bağlı ürün kalitesini etkilediğinden dolayı genel bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Şekil 2.8.'de dünya toprakları üzerinde çinko noksanlığının yaygınlığı şematize edilmiştir. Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından dünyada tarım yapılan topraklarının % 30'unda çinko noksanlığı olduğu rapor edilmiştir (Aggett 1994). Ülkemiz genelinde ise yapılan çalışmalarda tarım topraklarının yaklaşık yarısında çinko noksanlığı görülmektedir. Optimum bitki büyümesi ve bitki sağlığı için topraklarda olması gereken alınabilir çinko konsantrasyonu (DPTA ile topraktan ekstrakte edilebilir çinko) 1 mg/kg toprak ve üzerinde olmalıdır. Tarımsal alanlarda bitki köklerinince kolay alınabilir çinko konsantrasyonlarının çok düşük olduğu görülmektedir. Örneğin Orta Anadolu ve Güney Doğu Anadolu Bölgesinden alınmış toprak örneklerinde toplam çinko düzeyi toprakta 50-60 mg/kg iken, bitkiler tarafından alınabilir (kolay çözülebilir) çinko düzeyinin 0,5 mg değerinin altında olduğu ve analizler sonucunda Türkiye'de toprakların ve bitkilerin çok düşük düzeyde çinko içerdiğini ortaya koymaktadır. Çinko noksanlığı sorunu özellikle buğday üretiminin yarısının gerçekleştiği Orta Anadolu ve Çukurova bölgesinde daha çarpıcı boyuttadır. Buğday tohumlarındaki çinko konsantrasyonu da kritik kabul edilen değerlerin altındadır (Tanrıverdi 2008). Ayrıca fosfor içeriği fazla olan veya fosforlu gübre kullanılan topraklarda çinko noksanlığının daha sık görüldüğü raporlanmıştır. Bu sebeple ülkemizde çinko içeren gübrelerin kullanılması toplumumuzun geleceği için de zorunlu gibi görülmektedir (Kacar 1998).



Şekil.2.8. Dünya genelinde tarımsal topraklarda yaygın çinko eksikliği

Vücut, çinkoyu çok farklı metabolik ve fonksiyonel amaçlar için kolaylıkla kullanır ve bu yüzden günlük olarak alınması gerekir. Günlük çinko alımında azlığa ve/veya emilim sorunlarına bağlı olarak raporlanan çok sayıda sağlık sorunu bulunmaktadır. Bu noksanlık belirtilerini özetle;

Sık ve/veya ciddi enfeksiyonlar emilim bozuklukları, iştah azalması, anoreksia, ruhsal hastalıklar, vücut dokularının zayıflaması, yara iyileşmesinde gecikme, cilt bozuklukları, gece körlüğü, infertilite, adet bozuklukları, bağ dokusu hastalıkları, romatoid artrit, cinsel olgunlaşmada gecikme, çocuklarda hiperaktivite bozuklukları, bağışıklık rahatsızlıkları, yüksek kolesterol seviyesi, prostat problemleri, tırnaklarda beyaz lekeler, saçta kepeklenme ve dökülme, uyuşukluk ve yorgunluk, uyku ve davranış bozuklukları, karanlığa uymada anormallik, nöropsikolojik fonksiyonların bozulması, büyüme ve iskelet olgunlaşmasının geriliği vb. şeklinde sayabiliriz (Sandalcı ve ark 2001; Saner ve ark 2002; Belgemen ve Akar 2004; Gültekin 2013, Şekil 2.9.).



Şekil 2.9. İnsanlarda yaygın olarak görülen çinko noksanlık belirtileri

Ayrıca; tat, koku alma ve görme yeteneği ile çinko arasında bir bağlantı bulunmaktadır ve çinko azlığı bu organların işlevlerinin bozulmasına sebep olabilir (Russel ve ark 1983). İnsan vücut fonksiyonlarında çinkonun rolü, yetersizliğinin sağlıkta oluşturduğu büyüme bozukluğu, anoreksi, deri lezyonları, kanama eğilimi, üreme anormallikleri ve iskelet defektlerine oluşturduğu etkiler yönüyle çalışılmıştır. Vücut çinkosu kaybının obezite, astım, diabetes ve alzheimer gibi kronik hastalıklarda da bulunduğu belirlenmiştir. Orta derece çinko eksikliği olan çocuklarda ve adolesanlarda büyüme gecikmesi, hipogonadizm, hafif dermatit, iştah kaybı, anormal karanlık adaptasyonu, mental letarji ve immün yanıt bozukluğu ile karakterizedir. Şiddetli çinko eksikliğinin belirtileri alopesi areata, dermatit, kilo kaybı, diyare, nöropsikiyatrik bozukluklar, yineleyen enfeksiyonlar ve sonuçta eksiklik tedavi edilmezse ölüm görülebilmektedir (Çavdar 1998; Maureen 1998; David 1999; Arcasoy 2002; Keen ve ark 2003; Hickey ve ark 2005; Im ve ark 2010).

Çinko hem sentezinde görevli olan alfa-aminolevülinik asit dehidrataz enzim aktivitesinde katalitik rol oynar (Arcasoy 2002). Daha öncede bahsedilen Gfi-1B zinc finger protein normal eritropoez için gerekli bir proteindir. Orak hücreli anemide, çinkonun emilim bozukluğunun veya idrarla atılımının artması sonucu çinko noksanlığı oluşabilir (Osawa ve ark 2002).

İnsanda çinko metabolizmasındaki bir defekt sonucu ortaya çıkan tek kalıtsal hastalık olan Akrodermatitis enteropatika, otozomal resesif geçiş paterni gösteren nadir görülen bir hastalıktır. Tüm vücut çinko depolarının boşaldığı ağır bir çinko noksanlığı görülür ve tüm vücut sistemleri etkilenebilir (Wang ve ark 2002; Maret ve Sandstead 2006). Nonspesifik olan semptomlar sıklıkla farkedilmez. İştahsızlık, ağır

Çinko eksikliğinin en erken belirtilerindedir. İştahsızlığı, koku ve tat duyusu bozukluğu, kişilik değişiklikleri izler. İşhal, alopesi areata, hipogonadizm, gelişme geriliği, irritabilite, depresyon, tremor, fotofobi, konjunktivit gibi göz bulguları, immün fonksiyonlarda azalma, enfeksiyonlara duyarlılık artışı ve ölüm ortaya çıkan klinik bulgulardır. Çinkonun intestinal emiliminde azalmanın Akrodermatitis enteropatikanın sorumlu olabileceği çinko spesifik membran taşıyıcılarında intestinal defekt sonucu duodenum ve jejunumdaki ince barsak mukozasında aktif çinko transportunda bir defekt ortaya çıktığı düşünülmektedir (Rostan ve ark 2002; Kury ve ark 2002).

Çinko noksanlığında görülen bir başka hastalık tümör oluşumlarının görülmesidir. Ektodermal orjinli tümörlerde MT ekspresyonu kötü prognoza işaret eder. İnsan oral yassı hücreli karsinomunda MT'nin normalden fazla eksprese olduğu ve kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür (Cardoso ve ark 2002). İnsan prostat bezi epitelyal hücreleri, vücutta çinkoyu en iyi depolama fonksiyonu olan hücrelerdir. Bu depolanma testosteron ve prolaktin tarafından düzenlenir. Yapılan genetik çalışmalar sonucunda prostat kanseri malign hücrelerinin hücre içine çinko alımını plazma membranlarında taşıdıkları bir ZIP taşıyıcı protein ailesi tarafından sağladıklarını göstermiştir. Çinko antionkogenik ve apopitotik bir gen olan P53'n okside olarak inaktive olmasını engeller ve böylece MT-I ve II tek başına veya diğer faktörlerle birlikte bir büyüme inhibitörü olarak görev yaparlar. İnhibisyon olamamaları halinde tümör gelişimi hızlanacaktır (Jacob ve ark 2002). İnsan mesane kanserinde yüksek evre ve nonpapiller gelişim gösteren tümörlerde MT ekspresyonunun belirgin olarak artmış olduğu saptanmış ve prognostik bir değişken olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (Saga ve ark 2002).

Maret ve Sandstead'in yaptığı derlemeye göre çinko eksikliğinde bazı belirtiler oluşmaktadır; büyüme ve gelişme geriliği, bozulmuş iskelet sistemi maturasyonu, oligospermi, testiküler atrofi, hipogonadizm, yara iyileşmesinde gecikme, dermatit, alopesi, mental letarji, tekrarlayan enfeksiyonlar, diyare, kötü gebelik sonuçları ve ölüm olmak üzere geniş bir spektrum oluşturur (Maret ve Sandstead 2006).

1966 yılında Quarterman ve arkadaşları çinko eksikliği olan ratlarda insülin duyarlılığında azalma olduğunu kanıtlamışlardır (Quarterman ve ark. 1966). Bunun üzerine yapılan birçok epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda çinko eksikliği ile diyabet arasında bir ilişki saptanmıştır (Carla 2005).

Yapılan araştırmalar sonucunda çinkonun yağ asidi metabolizmasındaki rolü tam olarak aydınlatılamadığını göstermektedir. Ancak çinkonun omega -6 yağ asidi metabolizmasında önemli olabileceği düşünülmektedir (Prasad 1998). İnsanlarda çinko ve lipoprotein metabolizması arasındaki bağlantı araştırıldığında farklı bulgulara ulaşılmıştır. Hiller ve ark (1995) sağlıklı bireylerde yapmış olduğu bir çalışmada yüksek çinko düzeylerinin lipoprotein metabolizmasına uygun olmadığını görmüşlerdir (yüksek total ve LDL- kolesterol ve triaçilgliserol seviyeleri). Benzer şekilde lipoprotein profili üzerine çinko takviyesiyle ilgili çalışmalarda ise günlük 80 mg çinko takviyesinden sonra plazma çinko seviyelerinin artış gösterdiği ancak plazma lipoproteinlerinde herhangi bir değişikliğin bulunamadığı sonucuna varılmıştır (AREDS 2002). Bu araştırmaya zıt bir çalışmada ise tip 2 DM’li hastalarda 12 haftalık çinko tedavisinin (100 mg çinko sülfat/gün) plazma total kolesterol ve triaçilgliserolü önemli oranda azaltarak plazma HDL-kolesterol düzeylerini artırdığı vurgulanmıştır (Hernandez-Partida ve ark 2006).

Çinko ayrıca;

Tat alma duyusunda rol oynayan tükürük salgısındaki gustinin yapısına katılmaktadır (Oksel ve ark 1997; Gültekin 2013).

Beyin damarlarında ve koroner damarlarda genişlemeler sağlayarak kan akışının yavaşlamasını ve durmasını engelleyen durumları iyileştirir (Gültekin 2013).

Çocukların büyüme ve gelişmelerinin desteklenmesinde, akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesinde, diyare süresinin ve prevelans hızının azaltılmasında ile pnömoni prevalans hızının azaltılmasında kullanılır (Batra ve ark 1998; Afanne ve ark 2002; Arcasoy 2002; Boran ve Özkan 2004; Bashandy ve ark 2006).

Yetersiz çinko alımının, zihinsel fonksiyonlarda öğrenme yeteneğinin azalmasına ve epilepsi eşiğinin düştüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (Takeda 2000). Ayrıca beyindeki çinko dengesi bozulduğunda Alzheimer hastalığı ve depresyon görüldüğü bildirilmiştir. (Takeda 2000; Caujungco ve Lees 1997). Ağır depresyonu olan hastaların serum çinko düzeyinin düşük olduğu ve depresyonun şiddetiyle plazma çinko düzeyleri arasında bir benzerlik olduğu bildirilmiştir (Maes ve ark 1994; Nowak ve ark 1999).

Çinko eksikliğinin terapötik nedenleri arasında glukokortikoidler ve penisilamin gibi anabolik ve metal şelatlayıcı ilaçlar ve sentetik olarak uygulanan diyet tedavileridir. Sentetik oral diyetler ve total parenteral beslenme sıvılarında sıklıkla eser elementler eksik olduğu ve uzun süreli tedavi alan hastaların çinko ve diğer eser elementlerin eksikliği gözlenmiştir.

Annelerin gebelik ve laktasyon dönemlerinde çinko yönünden yetersiz beslenmesi sonucunda fetal gelişme geriliği ve konjenital malformasyonların görülmesi çinkonun büyüme ve gelişmedeki önemini ortaya koymaktadır (Hambridge ve ark. 1983). Hambridge tarafından yapılan bir çalışmada Kuzey Amerika'da çinko uygulamasının sağlıklı bebekler, yeni yürüyenler ve okul öncesi çocuklarda büyüme ve gelişmeyi artırdığı saptanmıştır (Hambridge 2000). Yapılan bir çalışmada düşük çinko içeren diyetle beslenen anne farelerin yavrularında anoftalmi, mikroftalmi, spinabifida, hidrosefali, fetal derinin frajilitesi ve benzer rahatsızlıkları içeren çeşitli kongenital malformasyonlara sahip nesiller ürettiği gözlenmiştir. Ayrıca çinko eksikliği olan farelerde davranış değişikliklerinin varlığı da saptanmıştır (Mills ve Xuartermann 1999).

Büyüme çağında, gebelikte, laktasyonda, fiziksel yaralanma gibi çinko ihtiyacını artıran durumlarda gerekli olan çinko ihtiyacı karşılanmalıdır (Wellington ve ark 1997; Saner ve ark 2002). Vücudun çinko ihtiyacı hakkında Dünya Sağlık Teşkilatı'nın yayınladığı değerlere göre, günlük ihtiyacın bebeklerde 3-5 mg, çocuklarda 10 mg, yetişkinlerde 15 mg, gebelerde 20 mg ve emziren kadınlarda 25 mg kadar olduğu bildirilmiştir (Schneider ve Nordlund 1983).

Çinko eksikliğinde tedavi, çinko sülfatın oral yolla günlük belirlenen dozlarda kullanılmasıyla yapılmaktadır. Çinko sülfat, çinko asetat, çinko klorid ve çinko glukonat gibi herhangi bir çinko tuzu tedavide kullanılabilir. Oral takviye tedavisinde çinko sülfat verilirken, intravenöz tedavide çinko klorür önerilmektedir (Tanrıverdi 2008).

2.1.5. Toksikite

Çinkonun fizyolojik ihtiyacı ile toksik dozu arasında geniş bir sınır vardır. Kurşun veya arsenik gibi diğer elementlerle mukayese edildiğinde çinko relatif olarak toksik değildir. Fakat oral olarak fazla miktarlarda çinko alınması durumunda toksik reaksiyonlar görülebilmektedir (Tanrıverdi 2008).

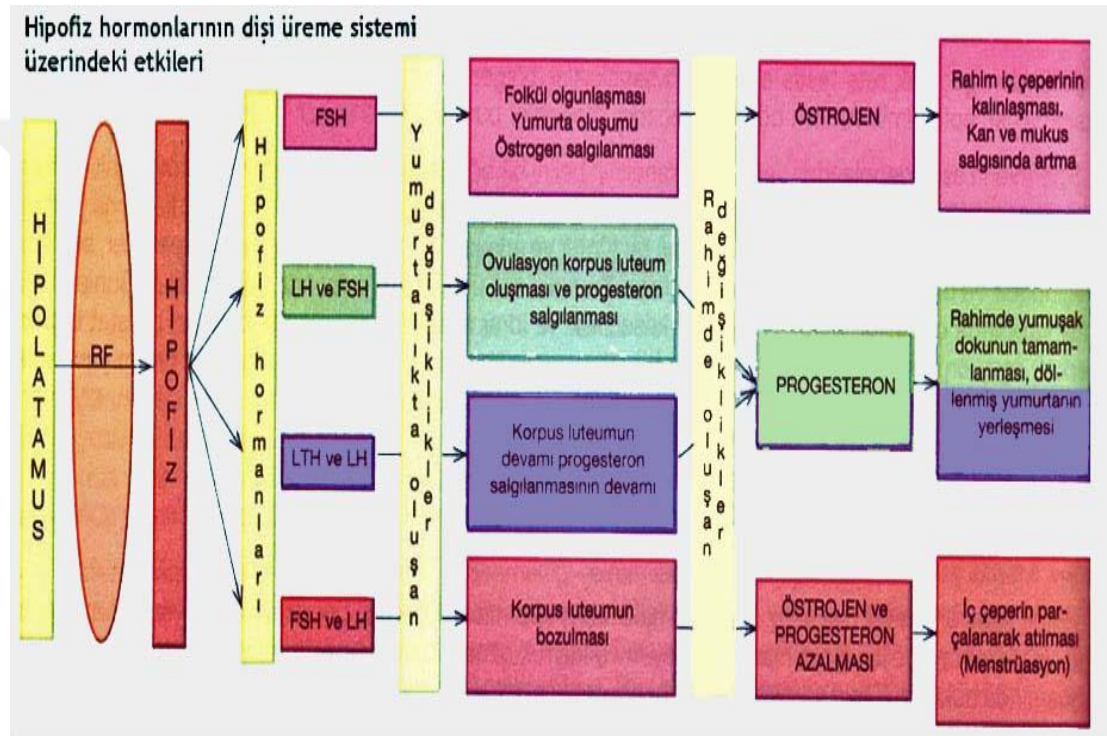
Çinkonun gastrik irritasyon belirtisi olarak şiddetli bulantı, kusma, mide ağrısı yanında dehidratasyon, elektrolit bozuklukları, baş dönmesi görülebilir. Ani çinko zehirlenmeleri, akut böbrek yetmezliğine ve ölüme neden olabilmektedir. Çinko oksit dumanları ateş, üşüme, solunum sıkıntısı ve lökositoya yol açmaktadır. Çinko klorid toksisitesiyle gelişen akut böbrek yetersizliği bildirilmiştir. Bütün bu semptomlar genelde yüksek doz çinko alımından 3 saat sonra gelişmektedir. (Tanrıverdi 2008). Galvanize kaplardan yenilen gıdalarla da bulantı, kusma ve anemi ile seyreden akut çinko intoksikasyonları bildirilmiştir (Prasad 1985; Vallee ve Falchuk 1993).

Aşırı çinko alımında vücutta bakır eksikliğinin geliştiği deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Bu iki element biyolojik olarak antagonist olduğundan dolayı normalin üstünde çinko ve kadmiyum alınımı, bakırın absorpsiyonunu engelleyerek plazma bakır düzeyini düşürmektedir (Halsted ve ark 1997; Prasad 1998).

2.2. Ovaryen aktivite üzerine etkili olan hormonlar

Yumurtalık fonksiyonları hipotalamustaki hipofiz hormonlarınca kontrol edilmektedir. Hipotalamustan Gonadotropin Salgılatıcı Hormonun (GnRH) uyarımıyla hipofizin ön lobundan (adenohipofiz) Folikül stimüle edici hormon (FSH)

ve Lüteinize edici hormon (LH)'ın sentezi ve salgılanması gerçekleştirilir FSH, foliküllerin uyarılmasını ve östrojen sentezini artırırken, yükselmekte olan östrojen LH salınımında artmaya yol açarak negatif feed back yoluyla FSH salınımını azaltmaya çalışmaktadır (Franks 1989) ve böylece dolaşımdaki LH/FSH oranının artmasına neden olmaktadır (Maret ve Sandstead 2006). LH ve FSH aynı gonadotrop hücreler tarafından sentezlenmesine rağmen, konsantrasyonları menstrüel siklus boyunca değişiklikler göstermektedir. Şekil 2.10.'da Hipofiz bezi hormonlarının dişi üreme sistemi üzerindeki etkileri gösterilmiştir.



Şekil 2.10. Hipofiz bezi hormonlarının dişi üreme sistemi üzerindeki etkileri

2.2.1. Testosteron

Biyolojik olarak kuvvetli bir androjen olan testosteron kadınlarda major olup % 30 adrenalden, % 20 si ise overlerden salgılanır. Geriye kalan yaklaşık olarak %50'si de periferde androstenodionla oluşur. Testosteron klinikte over kaynaklı androjenlerin belirteci olarak kullanılmaktadır (Atasü ve Şahmay 2001).

Dolaşımdaki testosteronun yaklaşık % 66 ile % 78 i SHBG (seks hormon bağlayıcı globin) e bağlıdır. Biyolojik olarak inaktif kabul edilir. SHBG' ye bağlı

olmayan serum testosteronun bir kısmı albumine (% 20 - % 32) kalan küçük bir yüzdesi de (% 1-% 2) tamamen serbest halde bulunmaktadır.

Testosteron hormonu aslında erkeklik hormonu olarak bilinir. Kadınlarda yumurtalıklardan salgılanan ve az miktarda bulunan testosteron hormonu, kadınlarda cinsel isteğin artmasına yardımcı olur. Testosteron hormonunun bazı nedenlerden dolayı bozulması kadın vücudunda birtakım değişikliklere neden olabilir. Testosteron hormonunun yükselmesi durumunda; Kadınlarda göbekte, meme uçlarında, kalçanın üstünde ve bacakların baldır kısmında meydana gelen kalın ve sert tüylenmeye, adet düzensizliğine, adet kanamalarının miktarının artmasına, kadınların ses tonunun kalınlaşmasına, saç dökülmelerine, kısırlığa, ciltte aşırı yağlanma dan kaynaklanan sivilce oluşumu ve aşırı stres ve gerginlik gibi durumlara neden olabilmektedir. Testosteron hormonunun düşmesi durumunda ise, kadınların genital bölgesinde ve koltuk altında çıkan tüylerin azalmasına, cinsel ilişkide isteksiz olmaya neden olabilir.

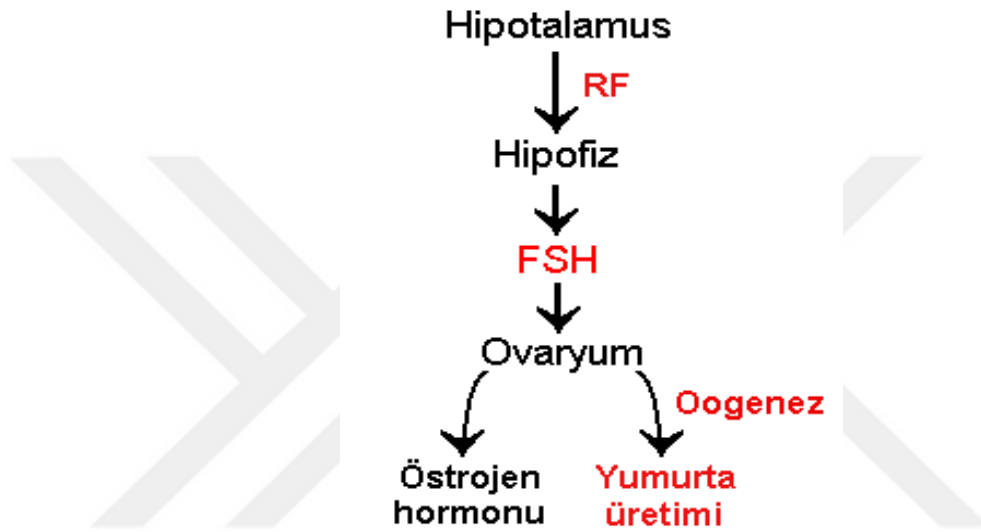
Testosteron hormonu erkeklerde de cinsel fonksiyonların gelişmesi, cinselliğin uyarılması, penis büyümesi, tüylenme, sperm üretimi, ses kalınlaşması gibi erkeğe özgü olan ikincil seks karakterlerinin gelişiminde önemli bir rol oynar. Testosteron hormonu eksikliğinde ise seksüel fonksiyon ve libido azalması, testislerde küçülme, vücut kıllarında ve sakalda azalma, karın ve göbek çevresinde yağlanma, boy kısalması, jinekomasti, organ yağlanmasında artış, depresyon, uyku kalitesinde bozulma ve uyku süresinde kısalma gibi sorunlara neden olmaktadır.

2.2.2. Folikül Stümüle Hormon (FSH)

FSH alfa ve beta hücrelerinden oluşan bir glikoproteindir. Moleküler ağırlığı yaklaşık 32000 daltondur. Kadınlarda gonadotropinler menstrual siklusu takip etmek için hipotalamus-hipofiz-over düzenleme döngüsü içerisinde yer alır (Beastll ve ark 1987, Runnebaum ve ark 1994).

FSH ve LH adenohipofizin gonadotropin hücrelerinden salgılanır. Dolaşımdaki hormonların seviyeleri hipotalamusa negatif feed back aracılığıyla streoid hormonları tarafından kontrol edilir. Overlerde FSH ve LH ile birlikte

gonadların (yumurtalık ve testislerin) büyümesi fonksiyonlarını sinerjik olarak düzenler ve foliküllerde östrojenin biyosentezini uyarır. (Jhonson ve ark 1983). Östrojen hormonu, dişilere ait olan sekonder eşeysel özelliklerin ortaya çıkmasını sağlar. Göğüsler ve döl yatağı gelişir. Koltuk altında ve üreme organları etrafında kıllanma olur. Sesin, inceliği korunur. Üreme organları gelişir. Yüksek konsantrasyonlarda östrojen LH üzerinde pozitif feedback etkisine sahipken, progesteron ise luteal fazda negatif etkiye sahiptir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11 Hipofiz bezinden FSH üretimi ve etkisi

FSH ile birlikte LH tayini şu endikasyonlar için kullanılır. Kromozom anomalileri, kongenital hastalıklar, polikistik overler (PKO), amenore, menapoz sendromu, erkeklerde gonadotropin seviyelerinde azalma ve azospermide kullanılmaktadır (Scatt ve ark 1989).

Çinko eksikliği kadınlarda LH ve FSH'nin üretim ve salgılanması ile östrojen salgısını azaltır.

Gerçekleştirilen bir çalışmada; çinko eksik diyetle beslenen dişi ratlarda LH ve FSH düzeylerinin anlamlı bir şekilde baskılandığı ortaya konulmuştur. (Vallace 1993). Çinko eksikliğinin dişilerde LH ve FSH'ın üretim ve salınımını bozarak, anormal ovaryum gelişimine neden olduğu, östrojen salgısını azalttığı, buna paralel

olarak da östrus siklusunu bozduğu Stallard ve Reeves 1997 yılında yapmış olduğu çalışma sonucunda bildirilmiştir (Stallard ve Reeves 1997).

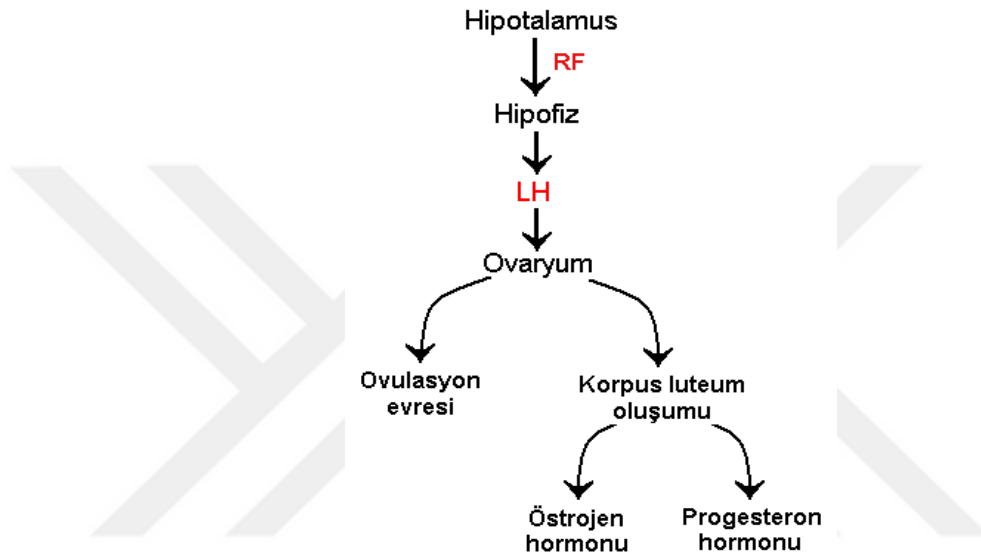
2.2.3. Lüteinleştirici Hormon (LH)

Lüteinleştirici hormon, hipofizin ön lobunda üretilen glikoprotein yapıda bir hormondur. LH hormonu bayanlarda yumurtalıklarda bulunan teka hücrelerine etki ederek androjen denem bazı hormonların üretilmesini sağlar ve üretilen hormonlar ile sonradan yine östrojene dönüşerek hormonlarda denge oluşturur. LH hormonunun vücutta ana etkisi ise yumurtlamanın sağlanması olarak bilinmektedir. Kişilerde yumurtlama sonrası oluşan korpus luteumdan ise progesteron hormonu salgılanması LH hormonu ile sağlanır. Korpus luteum; bol miktarda progesteron ve az miktarda östrojen hormonları üretir. LH hormonu pulsasyon halinde salgılanması ile vücutta etki eder (Şekil 2.12).

LH Hormonu, erkeklerde ve bayanlarda üreme organlarına etki sağlar ve bu sayede cinsel hormonların oluşturulmasını, cinsel farklılaşmayı ve kadında yumurta oluşumunu, erkeklerde ise sperm gelişimini oluşturmaktadır. LH hormonu testiste bulunan leydig hücrelerinin gelişimine etki eder ve bu hücrelerden oluşan testosteron adı verilen erkeklik hormonunun salgılanmasına yardımcı olur. Erkeklerde sperm hücrelerinin gelişiminde LH hormonu oldukça etkili olmaktadır. LH hormonu yüksekliği erkek bireylerde bazı olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Bu hormonun yükselmesi ile birlikte erkeklerde sperm oluşumunun etkilenmesine ve sperm hücrelerinin işlevini yitirmesine yol açar.

LH hormonunun yükselmesi ile vücutta seks hormonları düzensizleşir. Böylece testosteron ve östrojen seviyesinin değişim göstermesi ile hipofizden LH salgılanmaya başlar. LH hormonlarının yüksekliği ile ergenlik hormonları harekete geçer ve ergenlik dönemi başlamış olur. LH hormonunun yükselmesi ile ergenlik dönemine girilmesinde bayanlarda adet dönemine girilir ve memelerin büyümesi gerçekleşir. Bu gelişmeler kızlarda ergenlik döneminde 9-13 yaşları arasında, erkeklerde ise 12-14 yaşları arasında oluşur. LH salınımı bayanlarda adet belirtisi süresince değişiklik gösterir. Yumurtlama öncesi artan östrojen hormonu sayesinde LH hormonu en yüksek düzeye ulaşır. Bayanlarda menopoza döneminde LH hormonu

artar. Erkeklerde ise LH hormonu yaşa bağlı olarak bir miktar artış gösterir ve testosteron hormonun azalmasını sağlar. LH yüksekliği hipogonadizm, Klinefelter Sendromu, 50 yaşından sonra kadınlarda menopoz oluşmasına, genç kadınlarda yumurtalık yetmezliğine, Polikistik Over ve Turner Sendromu gibi rahatsızlıklara neden olabilmektedir. Yüksek serum LH konsantrasyonları izlenen kadınlarda gebelik oranlarının düşük bulunması ve foliküler fazda yüksek LH'nin fertilitiyi olumsuz etkilediği hipotezi bulunmaktadır (Shoham 2002).



Şekil 2.12. Hipofiz bezinden LH salgılanması ve etkisi

2.2.3.1 Korpus Luteum

Korpus luteum, hipotalamus kontrolü altındaki hipofizin ön lobundan salgılanan luteinizan hormonun (LH) sağladığı bir uyarın sonucunda oluşur. Korpus luteum tarafından üretilen progesteron, LH üretimi üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahiptir. Bu durumda korpus luteum başka kaynaklardan gelen bir uyarın olmadığı sürece, örneğin gebelik gerçekleşmediğinde, yalnızca 10-14 gün yani menstrual döngünün sadece ikinci yarısı boyunca varlığını sürdürür (menstrüasyon korpus luteumu). Bu sürenin sonunda LH miktarının düşmesi korpus luteumun dejenere olup ortadan kalkmasına neden olur (Junqueira 1998).

Progesteron hormonu, döl yatağına etki ederek; oranın kılcal damar sayısını arttırır ve embriyonun tutunup gelişebileceği bir ortam oluşturur. Bu hormon aynı zamanda, gebelikte süt bezlerinin gelişmesini sağlayarak, onlara süt salgılama özelliği kazandırır. Progesteron hormonu, embriyonun döl yatağına tutunup gelişebilmesi için gereklidir. Gebelik sırasında bu hormon miktarı, normalin altına düşerse düşük gerçekleşir.

2.2.4. Östrogen (Estradiol [E2])

Kızlardaki major östrogen olan Estradiol (E2) esas olarak overlerden (% 90) salgılanır. Vücutta dolaşan E2'nin az bir miktarı testosteron ve androstenedionun estraglandüler dönüşümünden kaynaklanır. Kızlarda over folikül hücrelerinden östrogen salınımı testosteron sentez basamaklarının tamamlanması ve bunu aromatisasyonun izlemesi ile olmaktadır. Ovulasyonun başlamasından sonra LH daha çok overin teka hücreleri üzerine etkili olmaktadır. Kızlarda FSH granüloza hücrelerinde testosteronun östrojene dönüşümünü uyarmaktadır. Aktif östrogen formu E3'dir. Östrogenler de testosteron gibi dolaşımında büyük bir oranda SHBG'ne bağlı olarak bulunurlar. E2 primer etkisini meme dokusu, uterus, vücuttaki yağ dağılımı ve kemik üzerinde göstermektedir.

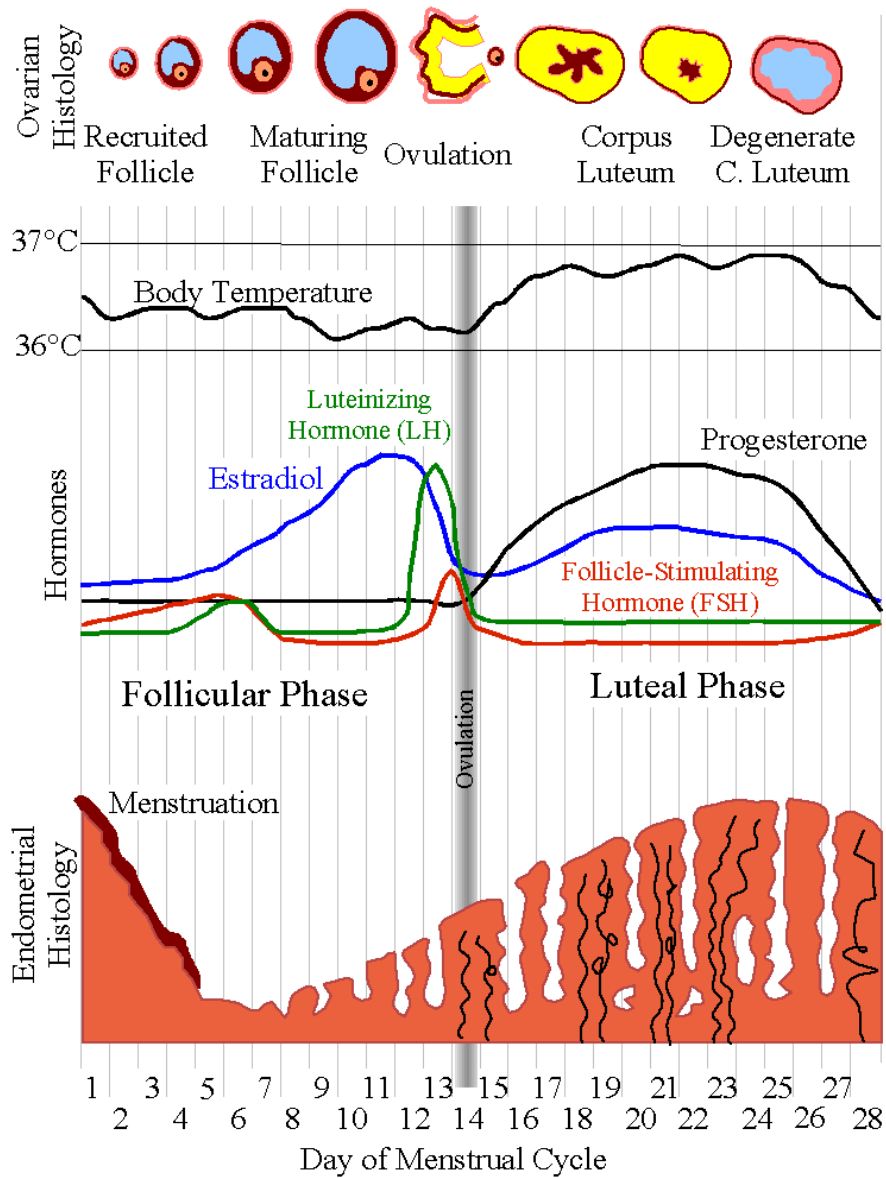
Plazma E2 düzeyleri olgunlaşımca kadar pubertenin tüm evreleri boyunca yükselir ve diüurnal ritim gösterir. Foliküler evrede östrogen konsantrasyonu yaklaşık 500 pg/ml, luteal fazda ise yaklaşık 200 pg/ml'ye ulaşırsa östrogen düzeyleri erkenden yükselir ve mid pubertede bir düzlüğe ulaşır (Jenner ve ark 1972).

Erken puberta kızlarda E2'nin günlük piki gece boyunca tespit edilen LH pikinden yaklaşık 6-9 saat sonra meydana gelir, bu gecikme muhtemelen E2'nin overlerden sentezi için geçen süreye bağlıdır.

2.2.5 Ovulasyon

Ovulasyon, folikül içindeki yumurtanın döllenmek üzere yumurtalıktan dışarı atılmasını olarak tanımlanır. Ortalama 28 gün kadar süren her menstrüel döngüde genellikle yumurtalıklardan sadece bir yumurta bu şekilde serbest bırakılır, ancak

aynı anda iki veya daha fazlası da bırakılabilmektedir. Ovulasyon menstrual döngünün ortalarına doğru, yani 28 günlük bir döngünün 14'üncü günü gerçekleşmektedir (Şekil 2.13.). Bu uyarımı başlatan hipofizin ön lobundan salgılanan luteinizan hormondur (LH). LH'nin kandaki artışından birkaç dakika sonra yumurtalığın kanlanması artarak plazma proteinleri kapiller ve postkapiller venüllerden sızarak ödeme sebep olur. Granüloza hücreleri daha fazla hüyalüronik asit üreterek, kollajen yıkımına yol açarlar, iskemi ve bazı hücrelerin ölmesi folikül dış duvarında zayıflamaya neden olur. Antral sıvı basıncının artması ve düz kas hücrelerinin kasılması da, sonuçta folikül dış duvarının yırtılmasına sebep olur ve ovulasyonu başlatır; etrafındaki hücrelerle birlikte yumurta ve bir miktar antral sıvı yumurtalığı terk eder ve yumurtanın fallopian tüpe girmesini sağlar. Kadınlarda 30-40 yıl kadar devam eden bu olay sürecinde ortalama 450 kadar yumurta hücresi bu şekilde dışarı atılır. Geri kalan foliküllerin tümü oositleri ile birlikte olgunlaşmadan atreziye uğrayarak kaybolur (Junqueira ve ark 1998).



(Average values. Durations and values may differ between different females or different cycles.)

Şekil 2.13. Menstrual siklusun günleri

2.3. Ovaryum Kistleri ve Polikistik Over Sendromu (PKOS)

2.3.1. Ovaryum Kistleri

Folikül kistleri, korpus luteum kistleri, teka lutein kistleri, fonksiyonel over kistleri bu kategori içerisinde yer alır. Benign yani iyi huylu tümörlerdir ve semptom oluşturmadıkları gibi cerrahi tedavide gerektirmezler.

En yaygın fonksiyonel kist türü folikül kistidir ve çapı 8 cm'den büyüktür. Kistik bir folikülün çapı 3 cm'yi geçtiğinde folikül kisti olarak adlandırılır. Bu kistler ağrı ve peritoneal bulgulara yol açarak genellikle pelvik muayenede tesadüfen rastlanırlar (Berek 2004).

Korpus luteum kistleri folikül kistlerinden daha az görülmektedir. Korpus luteum kistleri rüptüre olarak hemoperitoneuma ve bunun sonucunda cerrahi girişime neden olurlar. Bu kistelerin rüptürü genellikle sağda görülür.

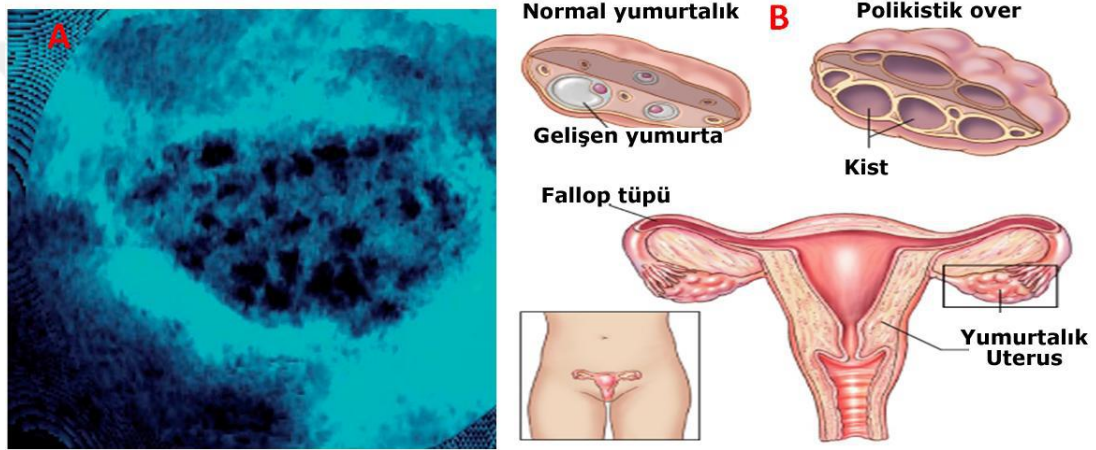
Teka lutein kistleri fonksiyonel over kistlerinin en seyrek görülenidir. Sıklıkla iki taraflıdır ve molar gebelik, diyabet, rh uyumsuzluğu, human menopozal gonodotropin- human koryonik gonodotropin ovulasyon indüksiyonu ve GnRH analogları kullanımı ile ilişkilidir. Teka lutein kistleri genellikle büyüktür (30 cm'ye kadar), multikistikdir ve spontan gerilerler.

Diğer benign kistler: endometriozisli kadınlarda boyutu 6-8 cm kadar ulaşan endometriomalara (çikolata kistleri) rastlanabilir. Gözlemlenemeyen bu kitle endometrioma neden olabilir.

Her ne kadar PKOS da büyük polikistik overlerin bulunması gerektiği kabul edilse de polikistik overler çok çeşitli nedenlerin en yaygın son şeklini belirten, teşhisten ziyade bulgular topluluğu olarak ifade edilmektedir.

2.3.2. Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bir bozukluktur. PKOS prevalansı % 5-10 olarak tahmin edilen reproduktif dönemdeki kadınlarda (üreme dönemindeki 15-44 yaşları arası) yaygın endokrin bir durumdur. PKOS, asemptomatik olgularda ultrasonografik incelemede overlerin polikistik görünmesi ile semptomatik olgularda hiperandrojenizm, infertilite ve obeziteye neden olan geniş bir spekturuma sahip heterojen bir durumdur (Şekil 2.14.).



Şekil 2.14. Polikistik yumurtalıklar, a) Çok sayıda kistik (siyah) oluşumun üç boyutlu ultrasonografik görünümü (7); b) normal görünümdeki yumurtalıkla polikistik yapıdaki yumurtalığın karşılaştırılması. (<http://www.mdguidelines.com/polycystic-ovary-syndrome>)

İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından, yedi hastadan oluşan bir seride polikistik overler ve amenore birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir (King 2006). Aradan geçen uzun yıllar boyunca PKOS alanında önemli gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte, günümüzde halen sendromun etiyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar devam etmektedir. PKOS'un klinik belirtilerinde insülin rezistansı, hiperandrojenizm, obezitenin artmış prevalansı, metabolik sendrom, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet etkileri olan bir durum olup kadın anovulatuvar infertilitesinin en sık sebebi olarak karşımıza çıkmakta ve uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde bir halk sağlığı problemi olarak

da ön plana çıkmaktadır. (Dunaif ve ark 1989; Hart ve ark 2004; Lord ve Wilkin 2004).

Kadınlarda hiperandrojeneminin en sık nedeni PKOS'tur. Hastalar infertilite, uterin kanamalar, endometrium kanseri, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kalp damar hastalıkları gelişimi açısından risk altındadırlar (Pasquali ve ark. 1994). PKOS'lu hastalarda en sık görülen hormonal değişiklikler FSH/LH oranında azalma, androgenlerde artma şeklinde görülmektedir (Knockenhauer ve ark 1998; Driscoll 2003).

PKOS oluşumunda kanda seviyeleri yükselen ve biyolojik aktiviteleri artan androgenler deri yağ dokusunda östrojenlere dönüşmektedir. FSH üretimini frenleyerek, hipotalamus hipofiz fonksiyon ilişkilerinin dinamik-siklik etkilerini kilitleyerek yerine statik-asiklik denge almaktadır. Aynı zamanda FSH seviyesi düşerken LH seviyesi artmaktadır. Artan LH seviyesi androgen üretimini artırmakta ve ovulasyon durmaktadır. FSH azlığı nedeniyle östrojen üretimi düşer ve testosteron overlerde kapsül fibrozu, periferik hedef dokularda hirsutismus, akne, bazen kilitoris hipertrofisi ve memelerde atrofiye yol açmaktadır.

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstruel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. Ancak tanı için bu klinik bulguların olması şart değildir. Fiziki incelemede nadiren primer hiperaldosteronizm, akantosis nigrikans saptanabilir. PKOS'de obezite görülme sıklığı % 40-60 olarak bildirilmektedir. Toplumda genel obezite prevalansına bağlı olarak farklı ülkelerdeki PKOS hastalarında obezite prevalansı farklılık gösterebilir. PKOS'lu olgularda % 20'lere ulaşan sıklıkta adetlerin düzenli olabileceği de bildirilmiştir. Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda tanı için biyokimyasal ve ultrasonografik bulgularla desteklenebilir. Ultrasonografik polikistik over görüntüsü, sağlıklı kadınlarda % 20'lere varan oranlarda bulunmuştur. PKOS'da % 30'a varan oranlarda hafif orta düzeylerde prolaktin yüksekliği görülebilir. Hastaların laboratuvar incelemesinde over ve adrenal kökenli androjenik hormonlarda artışla karakterize hiperandrojenemi gözlenir. Ayrıca, LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış görülebilir.

PKOS'lu kadınlarda görülen hiperinsülinemi nedeniyle LH'nin etkisi artmaktadır. Normalde folikül çapı 0-10 mm'ye ulaştığında granuloza hücreleri LH'ya cevap vermeye başlarken PKOS'lu kadınlarda foliküllerin çapının 4 mm oldukları andan itibaren granuloza hücreleri LH'ya cevap vermişlerdir (Willis ve ark 1998).

PKOS'lu hastalarda görülen diğer bir sendromda tip 2 diyabetin sıklığının artması ve vakaların yeni sanayileşen ülkelerde yoğunlaşması yanında başlangıç yaşının yarıya inmesidir (Zimmet 2000). PKOS'lu hastaların % 40'ı aşırı kilolu yani obez hastalardan oluştuğu için yağ dokusu ölçümleriyle insülin direnci arasında bir korelasyon saptanmıştır (Caprio 2002).

PKOS patofizyolojisinde çinko eksikliğinin insülin sentezinde, depolanmasında ve sinyal aşamasında çok önemli rolü olduğu ve insülin etkisini potansiyelize ettiği kanıtlanmıştır (Carla 2005; Hajo ve Wolfgang 2005). Birçok insülin preparatı da bu yüzden çinko içermektedir. Yine çinko ve diyabet ilişkisi ortaya konulduktan sonra yapılan çalışmalarda Tip 2 diyabetli hastalarda çinko tedavisinin faydalı olduğu hatta hayvan çalışmalarında yüksek dozlarda ve uzun süreli çinko kullanımının hipoglisemik seviyelere kadar kan şekerini düşürdüğü ispatlanmıştır (Hiromu ve Yusuke 2005). Çinkonun insülinomimetik etkisi vardır ve bu etkisini özellikle insülin reseptörünün fosforilasyonu ana düzenleyicisi tirozin fosfataz 1B (PTP 1B) üzerinden gerçekleştirmektedir (Hajo ve Wolfgang 2005). İnsülin reseptörüne ait tirozinin fosforilasyonu, insülin bağımlı sinyallerin aktivasyonu için santral olaydır. İnsülin, insülin reseptörünün ekstraselüler α zincirine bağlandıktan sonra insülin reseptörünün sitozolik β zincirine ait tirozinler otofosforilasyona uğrar. Protein tirozin fosfatazlar (PTP's) ise tirozinlerin bu fosforilasyon durumlarını defosforilasyon yaparak düzenlerler. PTP 1B ise insülin reseptörünü defosforilize eden ana fosfatazdır. Bu PTP 1B enziminin aktivitesi de çinko iyonları ile geri dönüşümlü bir şekilde inhibe edilmektedir (Şekil 2.15.). Çinko eksikliği, insülin reseptör fosforilasyonunda tirozin fosfotaz kontrolü kaybına ve sonuç olarak da insülin rezistansına sebep olmaktadır (Hiromu ve Yusuke 2005). PKOS'da insülin reseptör fosforilasyon regülasyonundaki anormallikler, insülin bağımlı olmayan serin fosforilasyonunda artmaya, insülin bağımlı tirozin fosforilasyonunda azalmaya, postreseptör sinyal iletiminde bozukluğa ve sonuçta

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Araştırma N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine müracaat eden ve ovaryum kisti ile polikistik over sendromu hastalığı tanısını almış kadınlardan alınan kan örnekleri üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışma grupları aşağıdaki şekilde oluşturulmuştur:

1.Grup 18 - 44 yaş aralığında yer alan ultrason sonuçlarına göre overyum kisti (OK) teşhisi konmuş 30 kişi

2.Grup 18 - 44 yaş aralığında yer alan hayatlarının belirli dönemlerinde ilaç kullanmış, çalışmamız öncesi en az 5 aylık süreçte ilaç kullanmamış veya hiç ilaç kullanmamış ve Polikistik over sendromu (PKOS) tanısı alan 30 kişi.

3.Grup ise 18 - 44 yaş aralığında menstrual düzensizlik göstermeyen, herhangi bir sağlık problemi olmayan, besinsel katkı verici ilaç kullanmayan 20 sağlıklı bireyden oluşmaktadır.

Oluşturulan bu 3 grupta yer alan toplam 80 kişi üzerine yapılan çalışmamızda hastaların yaş, boy, kilo, sigara kullanıp kullanmadıkları, geçirdikleri gebelik geçişleri ve vücut kütle indeks sonuçları kaydedilmiştir. Kg/m^2 formülü kullanılarak çalışmada her birey için ayrı ayrı VKİ hesaplanmıştır. VKİ sonuçlarına WHO'ya göre değerlendirilmiştir. Olguların yaşı, menstrüel geçmişi, geçmiş dönemde kullandıkları ilaçları, sistemik hastalıkları çalışma formunda kaydedilmiştir.

Çalışmaya katılan gruplardaki bireyler en az 6 aydır doğum kontrol hapları, insülin duyarlılıkları, oral kontraseptifler, antiandrojenler, glukokortikoidler ve mineral takviyeleri için ilaç kullanmıyordu. Her hasta grubu için kan numunesinin adet döneminin 2. gününde alınmasına dikkat edildi. Her üç grup için, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümör, diyabet, konjenital adrenal hiperplazi ve

hiperprolaktinemi dışlama kriterlerini içermektedir. Yaşa ve VKİ'ye uygun gruplardan sağlıklı kadınların adet düzensizlikleri düzenli olup hirsütizm belirtileri göstermemekteydi.

3.2. Yöntem

3.2.1 Kan örneklerinin toplanması

Hastalardan 4 – 5 ml kan örnekleri vakumlu jelli tüplere alınmıştır. Jelli tüplerdeki kan örnekleri 5 dakika kadar bekletildikten sonra TDZ5-WS cihazında santrifüj edildi ve FSH, LH ve estradiol numunelerinin serumları ile çinko numunelerinin plazmaları ayrıldı. Elde edilen serum ve plazma örnekleri 1 – 2 ml olacak şekilde bir ependorfa aktarıldı. Serum örneklerinde FSH, LH, estradiol (E2) ve çinko çalışması için ayrılan örnekler -80° C de çalışma gününe kadar saklandı. Toplanan kan numunelerinin hemolizli olmamasına dikkat edilmiştir.

3.2.2. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Santrifüj (TDZ5-WS)

Ayarlanabilir otomatik pipetler

FSH (SIEMENS IMMULITE 2000)

LH (SIEMENS ADVIA Centaur XP Immunassay System)

E2 (SIEMENS ADVIA Centaur XP Immunassay System)

Çinko (Atomik Absorbsiyon Spektrofotometre cihazı, Rayleigh WFX - 320)

3.3. Analizler

3.3.1. FSH, LH ve Östrogen ölçümleri

Çalışmaya katılan hastaların hormon ölçümleri için biyokimya tüplerine kan alındı. Kan alma işlemi tek kullanımlık enjektör iğne uçları yardımıyla; vakumlu kan alma sistemi kullanılarak yapıldı. Hastalardan toplanan kan numune örnekleri TDZ5-WS marka santrifüj cihazında 4000 rpm'de 5 dakika kadar oda ısısında santrifüj edildi. Elde edilen serumlardan LH ve eE2 hormon analiz ölçümleri Siemens Advia

Centaur XP Immunassay System marka cihazda Kemilüminesans metoduyla test kitleri kullanılarak; FSH ise Siemens Immullite 2000 marka cihazda Kemilüminesans metoduyla test kitleri kullanılarak çalışılmıştır.

3.3.2. Çinko ölçümleri

Vakumlu, sodyum heparinli eser element tüpüne 5 cc olacak şekilde alınan numune örnekleri TDZ5-WS cihazında 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Plazma kısmı bir ependorfa alınarak -80° C'ye kaldırıldı. Numuneler, çinko incelemesinin yapılacağı gün, oda ısısında çözünmeye bırakıldı. Ardından, spektrofotometre (Atomik Absorbsiyon Spektrofotometre cihazı, Rayleigh WFX - 320) cihazında plazmadaki çinko düzeylerine bakıldı. Spektrofotometre de çinko dalga boyu 213,9 (185,0-900,0) nm, slit 0,7 nm, lamba modu B6C-D2, low/peak 8 miliamper (0- 40) olarak ayarlandı. Çıkan sonuç 5 kat dilüsyon olduğu için 76.5 ile çarpıldı.

1000 ppm. lik ana çinko stoğundan 1 ml alınıp %1'lik HNO_3 'le 100 ml'ye tamamlanır. Elde edilen 10 ppm. lik stoktan hazırlanan standartlar:

1 ml alınıp 100' e tamamlandığında= 0,1 lik standart => 99 ml saf su + 1 ml stok
2 ml alınıp 100' e tamamlandığında= 0,2 lik standart => 98 ml saf su + 2 ml stok
3 ml alınıp 100' e tamamlandığında= 0,3 lik standart => 97 ml saf su + 3 ml stok
4 ml alınıp 100' e tamamlandığında= 0,4 lik standart => 96 ml saf su + 4 ml stok
5 ml alınıp 100' e tamamlandığında= 0,5 lik standart => 95 ml saf su + 5 ml stok

%1'lik HNO_3 hazırlanması için; 10 ml HNO_3 alınıp üzerine deiyonize su ile 1000 ml'ye tamamlanır. Kompresör ve asetilen gazı açılarak basıncın 0.2 MPa'ya gelmesi beklenir. Cihazın lamba ve gaz ayarı yapıldıktan sonra bu kriterlere uygun olarak hazırlanan standartlar cihaza okutuldu. Kalibrasyon eğrisi 1' e ne kadar yakın olursa cihazın kalibrasyonu o kadar iyi olarak kabul edildi. Kontrol sonuçlarının istenilen aralıkta çıkmasına dikkat edildi. Kör ve hazırlanan çalışma standart çözeltileri ile cihaz kalibre edildikten sonra; kalibrasyon istenilen aralıkta ise, hasta numuneleri 0.5 ml numune + 2 ml %1'lik HNO_3 karıştırılarak hazırlandı. Hasta numuneleri cihaza 2 kez okutularak sonuçların ortalaması yazıcıdan alındı. Ayrıca,

cihaz kalibrasyonunun doğruluğunu test etmek amacıyla kullanılan standart çözeltiler her 8 örnekte bir analiz edildi. Kan serumundaki çinko miktarları cihazın alev (flame) ünitesinde analiz edildi. Alev ünitesinde kullanılan havanın basıncı 0, 35 MPa, asetilen gazı 0, 09 MPa olarak ayarlandı. Elde edilen değerler $\mu\text{mol/L}$ birimindeydi. Çıkan sonuçlar çinkonun atom ağırlığı ile çarpılarak $\mu\text{g/dl}$ birimine dönüştürüldü.

3.3.3. İstatistik Analiz

Numunelerden elde edilen veriler toplandıktan sonra istatistik paket programı Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for SPSS 17. 0 istatistik veri tabanına aktarıldı. Hasta bilgileri analiz sonuçları SPSS dosyası içinde toplandı. Veriler sıralanarak ilişki düzeyleri incelendi. Tablolarda kullanılan değerler, aksi belirtilmedikçe Ort \pm SS (aritmetik ortalama \pm standart sapma) olarak alındı. İstatistiklerin parametrik dağılım gösterip göstermemesine göre analizlerde, Tek Yönlü Varyans Analizi (Oneway Anova) veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.3.4. Antropometrik Analizler

Vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümleri alınırken kışlık kıyafetlerinin çıkarılmasına ve ayakkabısız olmalarına dikkat edilmiştir. Vücut ağırlığı 0.5 kg'a kadar duyarlı bir terazi ile boy uzunluğu ise baş franfort düzlemde, ayaklar bitişik bir durumda ölçülmüştür. Obezitenin değerlendirilebilmesi için sıklıkla kullanılan VKİ denklemine göre [vücut ağırlığı (kg)/ boy uzunluğu (m^2)] hesaplanmıştır. VKİ sonuçları WHO'ya göre değerlendirilmiş olup ileri derecede obez olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

WHO ya göre;

18.5 kg / m^2 'nin altında olanlar zayıf

18.5-24.9 kg / m^2 arasında olanlar normal kilolu

25-29.9 kg / m^2 arasında olanlar fazla kilolu

30-39.9 kg / m^2 arasında olanlar obez (şişman)

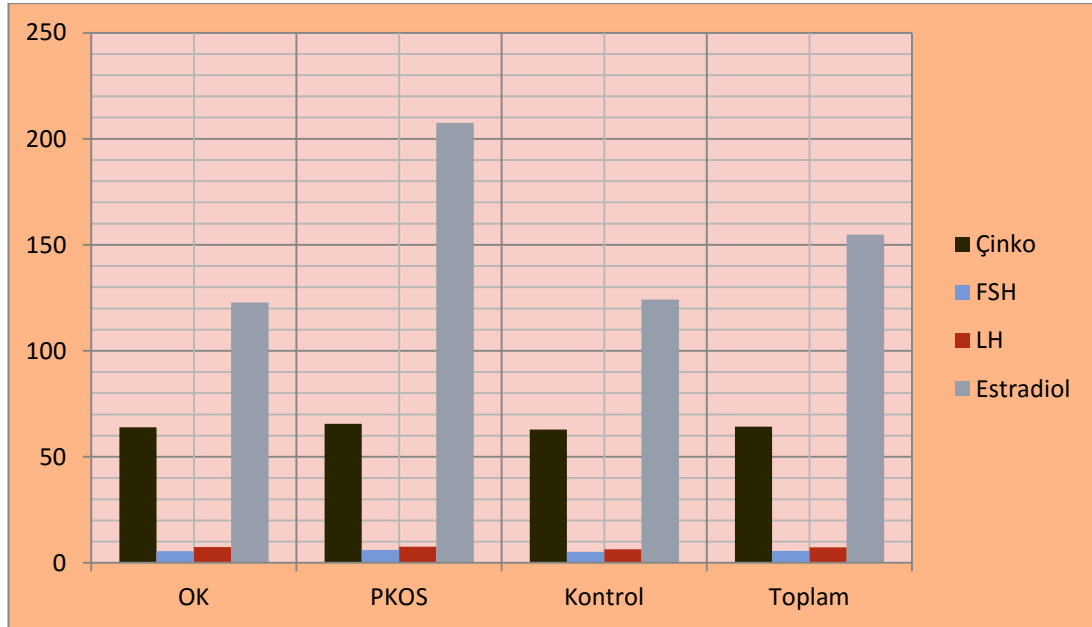
40 kg / m^2 'nin üzerinde olanlar ileri derecede obez kabul edilmektedir.

4. BULGULAR

Kontrol grubu, over kisti ve polikistik over sendromu çalışma gruplarına ait çinko, FSH, LH, Estradiol (E2) parametrelerinin ölçülmesiyle elde edilen verilerin ortalamaları (Ort ± SS) şeklinde tablo 3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Kontrol grubu ve diğer çalışma gruplarından elde edilen parametrelere ait verilerin ortalama değerleri

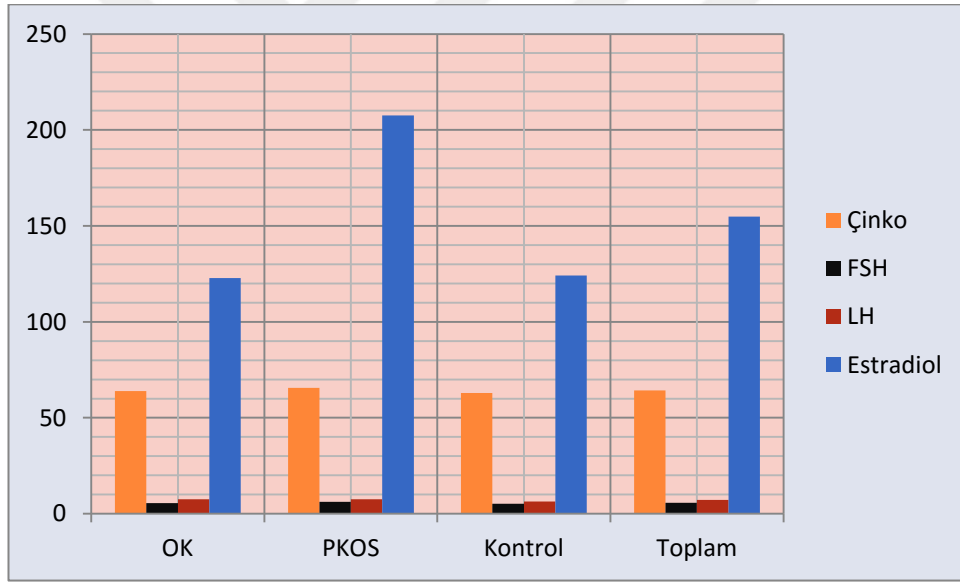
Gruplar	Sayı	Zn (µg/dl)	FSH (mIU/ml)	LH (UI/L)	E2 (pg/ml)
OK	30	63.89 ± 12.57	5.51 ± 2.93	7.50 ± 7.76	122.73 ± 87.09
PKOS	30	65.54 ± 11.32	6.16 ± 5.07	7.59 ± 5.32	207.52 ± 556.88
Kontrol	20	62.92 ± 10.21	5.16 ± 3.07	6.45 ± 8.70	124.17 ± 87.07
Total	80	64.27 ± 11.46	5.63 ± 3.88	7.27 ± 7.13	154.88 ± 346.60



Grafik 4.1. Kontrol grubu ve diğer çalışma gruplarından elde edilen parametrelere ait verilerin karşılaştırılması

Tablo 4.2. Kontrol grubu ve diğer çalışma gruplarından elde edilen yaş, boy, kilo ve VKİ ait verilerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	Yaş	Boy	Kilo	VKİ (kg / m ²)
OK	27.57 ± 7.80	164.7 ± 7.90	66.83 ± 12.80	24.75 ± 5.11
PKOS	24.2 ± 3.62	163.17 ± 4.17	69.03 ± 17.95	26.03 ± 7.13
Kontrol	30 ± 6.21	166.05 ± 7.43	65.25 ± 11.88	23.69 ± 4.24



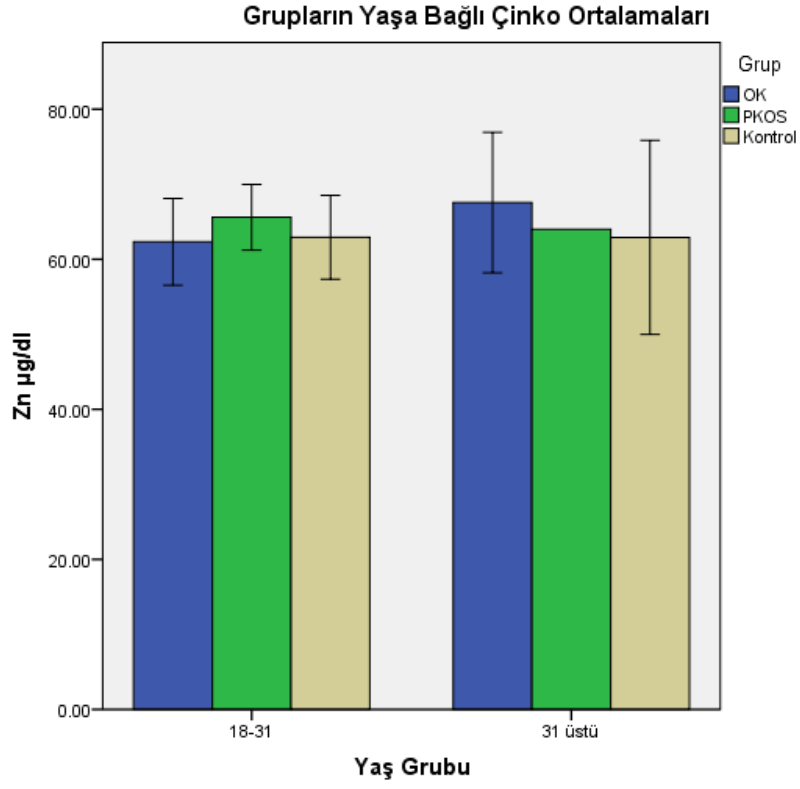
Grafik 4.2. Kontrol grubu ve diğer çalışma gruplarından elde edilen yaş, boy, kilo ve VKİ ait ait histogram grafiği

Tablo 4.3. Yaş gruplarına göre çinko seviyelerinin dağılımları

Çinko Seviyeleri (µg/dl)		
Yaş Grubu	Birey Sayısı	Ortalama
18-31	64	63.94 ± 11.49
31 üstü	16	65.59 ± 11.69

Tablo 4.4. Yaş gruplarına göre çinko seviyelerinin hasta gruplarına bağlı dağılımları

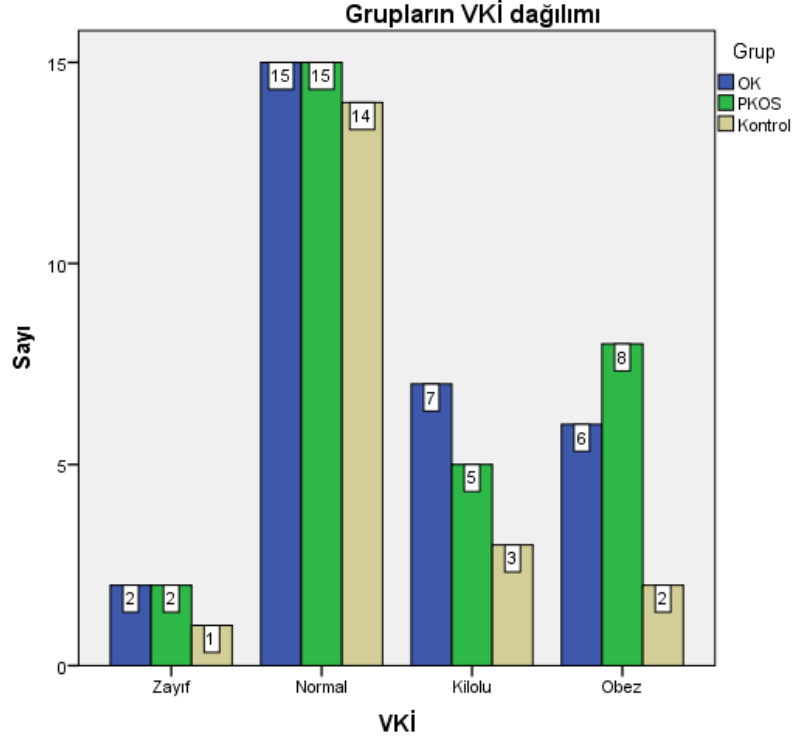
Çinko Seviyeleri (µg/dl)			
Grup	Yaş Grubu	Sayı	Ortalama
OK	18-31	21	62.32 ± 12.71
	31 üstü	9	67.55 ± 12.16
	Toplam	30	63.89 ± 12.57
PKOS	18-31	29	65.59 ± 11.52
	31 üstü	1	63.99
	Toplam	30	65.54 ± 11.32
Kontrol	18-31	14	62.93 ± 11.32
	31 üstü	6	62.91 ± 12.31
	Toplam	20	62.92 ± 10.21
Toplam	18-31	64	63.94 ± 11.49
	31 üstü	16	65.59 ± 11.61
	Toplam	80	64.27 ± 11.46



Grafik 4.3. Grupların yaş aralığına bağlı çinko düzeylerine ait histogram grafiği

Tablo 4.5. VKİ oranlarına göre bireylerin ortalama çinko değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	Sayı	Ortalama
Zayıf	5	57.10 ± 9.72
Normal	44	64.71 ± 11.09
Kilolu	15	62.16 ± 11.36
Obez	16	62.27 ± 12.70
Total	80	64.27 ± 11.46



Grafik 4.4. Gruplara ait VKİ oranlarının dağılımları

Tablo 4.6. Kontrol grubu ve diğer çalışma gruplarından elde edilen FSH/LH parametrelere ait verilerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	Birey Sayısı	Ortalama
OK	30	10.39 ± 0.68
PKOS	30	17.85 ± 342.94
Kontrol	20	12.82 ± 0.86
Toplam	80	13.79 ± 218.59

5. TARTIŞMA

Sunulan çalışmada kontrol, ovaryum kisti, polikistik over gruplarında ortalama çinko düzeyleri sırasıyla $62.92 \pm 10.20 \mu\text{g/dl}$; $63.89 \pm 12.57 \mu\text{g/dl}$ ve $65.54 \pm 11.32 \mu\text{g/dl}$ olarak bulunmuştur.

Çinkonun normal sınırlarına bakıldığında ($70 - 120 \mu\text{g/dl}$) (Tietz) her üç grupta elde edilen çinko değerlerinin normalin alt sınırlarında düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu düşüklük Konya bölgesi topraklarının çinko bakımından yetersiz olduğu kanısını akla getirmekle beraber Konya bölgesinde yüksek tahılla beslenmedeki fitik asit faktörünün etkisini de akla getirmektedir.

Türkiye'nin değişik illerinde (İstanbul, Adana, Diyarbakır gibi) sağlıklı yetişkinlerin serum çinko düzeyleri üzerinde yapılan çalışmalarda Doğançün ve Akçıl (1991) $116.1 \pm 14.1 \mu\text{g/dl}$; Akkız ve ark (1993) $106.4 \pm 42 \mu\text{g/dl}$, Özdemir ve ark (1998) ise $101.82 \pm 16.92 \mu\text{g/dl}$ gibi yüksek çinko değerlerini rapor etmişlerdir.

Çalışmalarda bildirilen ortalama çinko düzeyleri bizim sonuçlarımıza göre kıyaslandığında oldukça yüksek farklar görülmesi bölgeler arası toprak çinko düzeyleri, beslenme alışkanlıkları, yaş faktörü ve ilaç kullanımı gibi nedenlerle izah edebiliriz.

Sonuçlar incelendiğinde OK ve PKOS gruplarının ortalama çinko düzeyleri sağlıklı kontrollerden istatistiksel açıdan önemsiz olduğu görülmektedir. ($p>0.05$)

Kurdoğlu ve ark (2012) 35 PKOS ve 30 sağlıklı kadında yaptıkları çalışmada ortalama çinko düzeylerinin ($92 \mu\text{g/dl}$) sağlıklı kontrollerde ise ($77 \mu\text{g/dl}$) istatistiksel açıdan $p<0.005$ düzeyinde önemli oranda yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Her ne kadar sunulan çalışmada istatistiksel açıdan önem bulunamamış olsa da PKOS grubundaki yüksek çinko düzeyi Kurdoğlu ve arkadaşlarınınca uyumludur.

Bu sonuçların tam aksi yönde yayınlarda mevcuttur. Güler ve ark (2014) 53 PKOS ve 33 sağlıklı kadında yaptıkları çalışmada sağlıklı grubun çinko düzeylerinin

(78.1 ±14.7 µg/dl), PKOS'lu bireylerden (66.3 ± 13.2 µg/dl) istatistiksel açıdan anlamlı oranda (p<0.0001) düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Her ne kadar çalışmalar arasında zıt yönde bulgular olsa bile bunun nedeninin, bölgesel farklılıklar, beslenme farklılıkları, yaş faktörü ve ilaç kullanımı olup olmamasına göre değişebileceği ifade edilebilir.

Özer ve ark (2016) yapmış oldukları bir çalışmada PKOS grubunda kontrol grubuna göre çinko, değerleri daha düşük bulmuşlardır (p = 0.025).

Pehlivanoğlu (2011) yılında 14'ü kız kardeş, 15'i anne olmak üzere toplam PKOS'lu 29 hastalık çalışma grubu ve rastgele seçilen 30 hastalık kontrol grubu olmak üzere 59 olgu üzerinde yaptığı çalışmada hastaların LH, FSH, Estradiol ve antropometrik ölçümleri alınarak her iki grup arasında ve çalışma grubunu oluşturan anne ve kız kardeşlerde KVH ve Tip 2 DM artmış risk faktörleri değerlendirilmiştir. Polikistik over sendromlu hastaların annelerinin % 46'sında, kız kardeşlerinin % 14'ünde metabolik parametrelerinin bozulduğu gözlenmiştir. Kız kardeşlerin açlık glikoz ve total kolesterol düzeyleri, annelerde ise bel çevresi, kilo, düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Çalışmada; PKOS'lu hasta yakınlarında obezite, glikoz intoleransı ve lipid metabolizması bozulduğu gözlenmiştir. Annelerde vücut kitle indeksinde bozulma ve dislipidemi ön planda iken kız kardeşlerde glikoz intoleransı dikkat çekicidir.

Abraham ve ark yapmış oldukları çalışmada ovaryum tümörü şüphesi bulunan, kadınlardan serum (n = 82) ve tümör dokusunda (n = 41) bakır ve çinko değerlerini ölçmüşlerdir. Serumda bakır artmış ve çinko azalmış (n = 40 bireyde) malign yumurtalık tümörünün olduğu ortaya çıkmıştır. Bu gruptaki ortalama bakır / çinko oranı 2.30 ± 0.41 µg/dl; benign gruptan (n = 42 bireyde) 1.43 ± 0.22 µg/dl anlamlı derecede (p <0.001) daha yüksek bulunmuştur. Tümör dokusunda bakır/çinko oranı habislerde (0.16 ± 0.06) tümörler benign dokudan (0.09 ± 0.04) daha yüksekti. Cu / Zn oranının güvenilir şekilde yumurtalık malign tümörünün varlığına işaret ettiği kabul edilmiştir. Serumdaki bakır ve çinko konsantrasyonlarındaki değişikliklerin ve ovaryen dokulardaki konsantrasyonlarının tersine malign hastalık varlığında veya yokluğunda ilişkili olup olmadığını

belirlemek için, eksize edilen dokuların biyopsilerinde 23 benign ve 18 malign tümörden alınan doku örneklerinde her iki grupta da bakır konsantrasyonlarına göre anlamlı farklılık olmamasına rağmen, malign tümör dokusunda çinko konsantrasyonu anlamlı derecede düşük ($p < 0.001$) ve bakır / çinko oranı malign tümör dokusu için daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştı.

PKOS ve OK üzerinde çinko ile ilgili yapılan çalışma sayısı az olmasına rağmen erkeklerde özellikle infertilite ile çinko arasında çok sayıda araştırma (Wong ve ark 2001; Henkel ve ark 1999; Benoff ve ark 2000) mevcuttur. Bu araştırmalardan bazılarında 5 yıl boyunca 60 mg çinko sülfat verilen infertilitesi olan 22 erkek hastada sperm sayısının 8 milyondan 22 milyona çıktığı görülmüştür.

1999 yılında, R. Henkel ve arkadaşları tarafından semen kalitelerini kontrol ettikleri 90 kişinin katıldığı prospektif bir çalışmada, “Erkeklerin menisinde olan yetersiz düzeydeki çinkonun, sperm hareketliliğini azalttığı.” sonucuna varılmıştır. Benoff ve ark. (2000) fertil ve infertil erkeklerde yaptığı invitro bir çalışmada, spermin baş kısmında yer alan mannoz reseptörleri ile seminal plazma çinko düzeyleri arasında pozitif lineer bir ilişki saptamıştır. Varikoseli olan infertil erkeklerde seminal plazma çinko ve mannoz reseptör düzeyi düşük bulunmuştur. Bu hastalarda çinko takviyesi durumunda, spermin baş kısmında bulunan mannoz reseptör sayısında da bir düzelme olduğu görülmüştür. Ancak yüksek çinko düzeyleri spermin oksijen alımının azalmasına; sperm motilitesinin ve sperm başındaki mannoz reseptör fonksiyonunun azalmasına neden olduğunu ortaya koymaktadır. Bu tip dolaylı bulgular çinkonun spermatogenezi ve fertilizasyonu etkilediğini göstermektedir (Benoff ve ark. 2000).

2002 yılında “Fertility and Sterility” dergisinde yayınlanan bir çalışma, infertil erkeklerdeki sperm üretiminde, çinko ve folat takviyeleri arasındaki pozitif ilişkiye işaret etmiştir. Çalışma, erkekleri 4 ayrı gruba ayırmış ve çalışmanın sonunda folik asit ve çinkoyu birlikte alan gruptaki erkeklerin sperm sayısında % 74'lük bir artış gözlenmiştir.

Bu çalışmalara zıt yönde bulgular ise Wong ve ark. (2001), fertil ve subfertil erkekler üzerinde yaptıkları araştırma sonucunda; kan çinko konsantrasyonu ile

sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuna ulaşmış olmalarıdır.

Sunulan çalışmada kontrol, ovaryum kisti ve PKOS gruplarında ortalama FSH düzeyleri sırasıyla 5.16 ± 3.07 mIU/ml; 5.41 ± 2.93 mIU/ml; 6.16 ± 5.07 mIU/ml ve olarak bulunmuştur. Bu değerlerin normal sınırlar olan (3.0 – 10.9 mIU/ml) arasında olduğu gözlemlenmiştir. Gruplar arası ilişkiye bakıldığında kontrol grubunda diğer gruplara göre istatistiksel açıdan önemli olmayan bir düşüklük bulunmuştur. Bu durum Levent (2010)'in yapmış olduğu doktora tezi çalışmasının sonuçlarıyla uyumludur. Levent yapmış olduğu çalışmasında kontrol grubunda yer alan kadınların FSH oranlarını over kistli gruba göre 5.39 ± 2.64 mIU/ml 5.63 ± 2.64 mIU/ml göre düşük bulmuştur.

Çimen ve ark (2003) yılında yaptıkları çalışmada kontrol grubunda ve OK'li kadınlarda FSH oranını kontrol grubundan daha düşük bulmuştur. OK'li grupta FSH düzeyinde bir azalma meydana geldiği görülmektedir. Ancak bu düşüklük istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemektedir.

Yapılan çalışmaların sonuçları önemli olmakla birlikte grupların kan verdiği dönemde menstrual siklusun hangi zamanına dek geldiği göz önünde bulundurulması gereken önemli noktalardan biri olmaktadır. Kadınların ovulasyon öncesi ve sonrasında FSH hormonu başta olmak üzere diğer hormonların değişiklik gösterebileceği ve bu değişikliğin sonuçları etkileyeceği unutulmamalıdır.

Çimen ve ark (2003) yaptıkları çalışmada kontrol grubunda ve PKOS'lu kadınlarda FSH oranını sırasıyla 12.30 ± 2.0 mIU/ml; 14.50 ± 2.90 mIU/ml bulmuştur. Bu sonuçlar bizim çalışmamızla paralellik gösteriyordu. Ancak bu düşüklük istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemekteydi. Çimen ve ark (2003) yılında yapmış olduğu çalışmasında kistli grupta FSH ve çalışılan diğer parametrelerin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Over kistli hastalarda ise sadece FSH düzeyinde bir azalma meydana geldiği rapor edilmiştir.

Petermann ve ark (2006) yaptıkları çalışmada annelerinde PKOS görülmüş 25 kız çocuğu ile kontrol grubundaki annelerin 24 kız çocuğu üzerinde yaptıkları

çalışmada FSH oranları PKOS'lu annelerin kız çocuklarında 1.60 ± 0.60 UI/l; kontrol grubundaki annelerin kız çocuklarında ise FSH oranları 2.40 ± 1.50 UI/l bulmuştur. Bu çalışmada FSH düzeyi kontrol grubundan önemli düzeyde düşük olarak saptanmıştır.

Alp 2014 yılında yapmış olduğu yüksek lisans tezinde PKOS görülen bireylerle (6.29 ± 1.73) kontrol grubundaki sağlıklı bireyler (7.21 ± 2.80) arasında FSH parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark elde etmiştir ($p=0,023$). Bu çalışmada PKOS'lu bireylerin FSH oranları çalışmamıza karşıt yönde ve anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Sunulan çalışmada kontrol, ovaryum kisti ve PKOS gruplarında ortalama LH düzeyleri sırasıyla 6.45 ± 8.69 IU/l; 7.50 ± 7.75 IU/l; 7.59 ± 5.32 IU/l ve olarak bulunmuştur. Bu değerlerin normal sınırlar olan ($2.8 - 13.2$ IU/l) arasında olduğu gözlemlenmiştir ($p>0.05$).

Alp 2014 yılında yapmış olduğu yüksek lisans tezinde PKOS görülen bireylerle (8.42 ± 4.2 IU/l) kontrol grubundaki sağlıklı bireyler (5.69 ± 2.42 IU/l) arasında LH parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark elde etmiştir ($p=0,006$). Sunulan çalışmada LH oranları açısından her ne kadar istatistiksel açıdan bir anlamlılık bulunamasa da bu sonuçlar Alp 2014 yılındaki tez çalışmasıyla uyumluluk göstermektedir.

Petermann ve ark (2006) yaptıkları çalışmada PKOS'lu kadınların 25 kız çocuğu ile kontrol grubundaki annelerin 24 kız çocuğu üzerinde yaptıkları çalışmada LH oranları PKOS'lu annelerin kız çocuklarında <0.10 IU/l, kontrol grubundaki annelerin kız çocuklarında ise LH oranları <0.10 IU/l bulmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlılık ifade etmemesine rağmen sunulan çalışma sonuçlarıyla karşıtlık oluşturmaktadır.

Sunulan çalışmada kontrol, ovaryum kisti ve PKOS gruplarında ortalama östradiol (E2) düzeyleri sırasıyla 124.17 ± 87.07 pg/mL; 122.73 ± 87.09 pg/mL, 207.52 ± 556.88 pg/mL ve olarak bulunmuştur. Bu değerler aralıkları OK ve sağlıklı kontrol gruplarında normal sınırlar olan ($27 - 151.7$ pg/mL) arasında olduğu

gözlemlenmiştir. PKOS' lu bireylerde ise istatistiksel olarak bir anlam ifade etmese de dikkat çekici olarak yükseklik gözlenmiştir.

Levent 2010 yılında yapmış olduğu doktora tezinde E2 düzeylerini over kistli hastalarda (108.12 ± 16.61 pg/mL) kontrol grubuna (100.24 ± 88.76 pg/mL) göre yüksek bulmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel olarak bir anlamlılık içermese de bizim sonuçlarımızla bir uyumluluk göstermemektedir.

FSH, LH oranlarında olduğu gibi E2 oranlarında da araştırmacılar tarafından farklı bulgular ortaya konmuştur. Bu sonuçlardan çinkonun her ne kadar doğrudan üreme hormonlarındaki etkisine ulaşamamış olsakta hiçbir etkisinin olmadığı kanaatine varamamaktayız. Bu nedenle yapılan çalışmalar önemli olmakla birlikte daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sunulan çalışmada OK, PKOS ve Kontrol guplarında ortalama VKİ (kg / m^2) düzeylerini incelediğimizde sırasıyla 24.75 ± 5.11 ; 26.03 ± 7.13 ; 23.69 ± 4.24 olarak bulunmuştur. Bir çalışmada serum çinko konsantrasyonları VKİ ile negatif korelasyon bulunmuşken (Ghayour-Mobarhan 2005), diğer bir çalışmada ise (Galan 2005) bulunamamıştır. Bununla birlikte, yapılan çalışmada PCOS'lu yağ oranı düşük hastalarda ortalama çinko düzeyleri yağ oranı düşük kontrollerden daha düşük bulunmuştur ve bu da serum çinko düzeyleri ile PCOS arasında obezite ile bağımsız bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda sağlıklı bireylerin VKİ değerinin PKOS'lulara göre istatistiksel açıdan düşük oranda ve anlamsız olduğu gözlenmiştir. Bu düşüklük obezitenin PKOS gelişimindeki rol oynamayacağı anlamına gelmemektedir.

Güler ve ark 53 PKOS'lu ve 33 sağlıklı bireyde yapmış oldukları çalışmada ortalama VKİ (kg/m^2) oranlarını sırasıyla PKOS'lu bireylerde 27.4 ± 6.8 ; sağlıklı bireylerde ise 23.5 ± 4.9 bulmuşlardır. Her ne kadar sunulan çalışmada istatistiksel açıdan önem bulunamamış olsa da PKOS grubundaki bireylerin yüksek VKİ düzeyi Güler ve arkadaşlarınca uyumludur.

Yapılan diğer bir çalışmada ise Kurdođlu ve ark (2012) PKOS'lu bireylerde VKİ (kg/m²) oranlarını 21.72 ± 3.02; sağlıklı bireylerde ise 22.63 ± 3.08 bulmuşlardır. Her ne kadar bu sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlılık ifade etmesede PKOS'lu bireylerin VKİ değerlerinin dűřük olduğu gűzlenmiřtir.

Alp 2014 yılında yapmıř olduđu yűksek lisans tezinde PKOS gűrűlen bireylerle (24.03 ± 5.07) kontrol grubundaki sađlıklı bireyler (22.34 ± 3.22) VKİ (kg/m²) parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark elde etmiřtir (p=0,010). Yapılan alıřma sonuçları çalıřmamız sonuçları ile uyumluluk gűstermiř olması VKİ'nin PKOS tanısında deđerlendirilebileceđini dűřűndűrmektedir.

Kilolu ve obez bireylerdeki VKİ deđerleri PKOS hastalarında kontrol grubuna gűre farklılık gűstermektedir. Oranların hastalıđın tanı kriterlerinde önemli olduđunu çinko ile bađlantılı oldukları çalıřmalar yardımcı olmaktadır. Yapılan alıřmalar incelendiđinde zıt bulgular mevcut olsa bile VKİ'nin PKOS etiyolojisinde rol aldıđı dűřűnűlebilir. Ayrıca insűlin direncinin, hirřutizm gibi faktűrlerinde PKOS tanısına benzer bulgular tařıyabileceđinden VKİ ile birlikte gűz nűne alınması gereken unsurlardan biri olabileceđi unutulmamalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak her ne kadar gruplar arasında ölçülen parametrelerin istatistiksel açıdan anlamlı bir veri elde edilememiş ve ovaryen kisti (OK) ile polikistik over sendromu (PKOS) arasında çinko ile bağlantılı önemli bir sonuca varılamamış olsa da bu durum bu hastalıkların oluşumunda çinkonun payının olmayacağını da göstermemektedir.

Çünkü bugüne kadar açığa çıkmış bütün veriler ve çinkonun metabolizmadaki rolüne ait bilgiler (her ne kadar sunulan çalışmada istatistiksel açıdan önemli bir veri ortaya konulamamış olsa da) böyle bir ihtimalin var olma olasılığını düşündürmektedir.

Bu nedenle grupların daha spesifik yaş aralığında ve daha yüksek sayıda bireylerden oluşturularak bu konunun daha ayrıntılı olarak incelenmesini bu konuda çalışacak araştırmacılara önerebiliriz.

7. KAYNAKÇA

- 1.Lightman A, Brandes JM, Binur N, Drugan A, Zinder O. Clin Chem. Use of the serum copper/zinc ratio in the differential diagnosis of ovarian malignancy. 1986 Jan;32(1 Pt 1):101-3.
- 2.Ackland ML, Danks DM, McArdle HJ. Studies on the mechanism of zinc uptake by human fibroblasts. J. Cell Physiol. 1988, 135: 521-526.
- 3.Age-Related eye disease study (AREDS) Reseach Group. The effect of five-year zinc supplementantation on serum zinc, serum cholesterol and hematocrit in persons randomly assigned to treatment group in the age-related eye disease study: AREDS Report no. 7. J Nutr 2002; 132: 697-702
- 4.Aggett PJ. Zinc. Annales Nestle 1994; 52:94-106.
- 5.Akkız H. Çolakoğlu S, Arca N, ve ark. Serum trace elements in patents with malignant diseases. Yüregir GT, Donma O, Kayrın L. ed. Trace elements in health and Disease. Çukurova Üniv. Med. Fac. Publ. Comp. Adana Turkey 1991p 627-9.
- 6.Arcasoy A. Çinko ve Çinko Eksikliği, Ankara Talasemi Derneği Yayınları, 2.Baskı. 2002; 1-23.
7. Atasü T, Şahmay S. Jinekoloji kitabı. Nobel Tıp Yayınevi İstanbul 2001: (2);339 – 347.
- 8.Bashandy SA, Alhazza IM, Mubarak M. Role of zinc in the protection against cadmium induced hepatotoxicity. Int J Pharmacol. 2006; 2(1) : 79-88.
- 9.Batra N, Nehru B, Bansal MP. The effect of zinc supplementation on the effects of lead on the rat testis. Reprod Toxicol. 1998; 12(5): 535–540.
- 10.Bray TM, Bettger WJ. The physiological role of zinc as an antioxidant. Free Radic Biol Med. 1990; 8(3): 281-91.
- 11.Beastll GH, Ferguson KM, O' reilly DSJ, Seth J, Sheridian B, Assays for follicle stimülatng hormone and luteinizing hormone. Guidines for provision of a clinical biochemistry sevice Ann Clin Biochem 1987; 24; 246 – 262.
- 12.Belgemen T, Akar N: Çinkonun yaşamsal fonksiyonları ve çinko metabolizması ile ilişkili genler. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2004; 57(3): 161-166.
- 13.Berg JM, Shi Y. The galvanization of biology: a growing appreciation fort he roles of zinc. Science 1996, 271: 1081-1085.
- 14.Berek J. S. Navak Jinekoloji 2004; 13: 159 – 168.
- 15.Benoff S., Cooper G. W., Centola G. M., Jacob A., Hershlag A., Hurley I. R. Metal ions and human sperm mannose receptors, Andrologia 32, 317–329 (2000).
- 16.Bobilya DJ, Briske-Anderson M, Reeves PG. Zinc transport into endothelial cells is a facilitated process. J. Cell Physiol. 1992, 151: 1-7.
- 17.Boran Ç, Ozkan U. The Effect of zinc therapy on damaged testis in pre- pubertal rats. Pediatr Surg Int. 2004; 20: 444–448.
- 18.Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity ADA 64 nd Ann val Meeting June San Fransisco 2002; 14-18
- 19.Cardoso SV, Barbosa HM, Candellori IM, et al. Prognostic impact of metallothionein on oral squamous cell carcinoma. Virchows Arch 2002; 441: 174-78

20. Carla G. Taylor. Zinc, the pancreas, and diabetes: Insight from rodent studies and future directions. *BioMetals*, 2005; 18:305–312.
21. Caujungco MP, Lees GJ. Zinc metabolism in the brain: relevance to human neurodegenerative disorders. *Neurobiol. Dis.* 1997, 4: 137-169.
22. Chandra RK, Mcbean LD. Zinc and immunity. *Nutrition*. 1994; 10: 79-80.
23. Cheryan, M. 1980. Phytic acid interaction in food system. *CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. December, 287-334.
24. Coleman JE. Zinc Proteins: enzymes, storage proteins, transcription factors, and replication proteins *Annu. Rev. Biochem.*, 1992; 61:897–946.
25. Cole AC. Zinc deficient rats are insensitive to glukoprivation caused by 2-deoxy-D-glucose. *Nutr Neurosci* 2002; 5: 59-64
26. Cavdar OA, Arcasoy A, Cin Ş, Babacan E. Gözdaşoğlu S. Geophagia in Turkey: Iron and zinc deficiency, iron and zinc absorption studies and response to treatment with zinc in geophagia cases. Alan L ed. *Zinc Deficiency in human subjects*, Rins Inc, 1998. pp 71-97
27. Çimen S, Öztekin Ö, Gencer M, Muluk E. Kadın üreme hormonları ve Leptin düzeylerinin Polikistik over sendromu etiopatogenezindeki yeri. *Ege tıp dergisi* 2003; 42(2) 127 – 131.
28. David BM. Trace elements. In: Carl AB, Edward RA (eds): *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia. W. B. Saunders Company. Pp 1029-1055, 1999.
29. Doğançün R, Akçıl İE, The relationship between zinc and copper levels and juvenile-rapidly progressive periodontitis. Yüregir GT, Donma O, Kayrın L. ed. *Trace elements in health and Disease*. Çukurova Üniv. Med. Fac. Publ. Comp Adana Turkey 1991p 503-9.
30. Driscoll DA. Polycystic Ovary Syndrome adolescence *Ann NY acad sci* 2003; 997: 49 – 55
31. Dubey RK, Jackson EK, Keller PJ, Imthurn B, Rosselli M. Estradiol metabolites inhibit endothelin synthesis by an estrogen receptor independent mechanism. *Hypertension* 2001; 37:640-4.
32. Dubin, L. Amelar, R. D., : Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil. Steril.* 22: 496, 1971.
33. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implication for pathogenesis. *Endocr. Rev.*, 1997; 18:774–800.
34. Enmark E, Gustafsson JA. Oestrogen receptors - an overview. *J Intern Med.* 1999; 246(2):133-8. Review.
35. Favier A. Is zinc a cellular mediator in the regulation of apoptosis? In: Bröther P, Collery PH, Etienne JC, Khassanova L, Libbey J, Negretti V eds. *Metal Ions in Biology and Medicine*. 1998; 5: 164-167.
36. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1989; 31:87–120.
37. Galan P, Viteri FE, Bertrais S et al (2005) Serum concentrations of beta-carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *Eur J Clin Nutr* 59:1181–1190
38. Ghayour-Mobarhan M, Taylor A, New SA, Lamb DJ, Ferns GAA (2005) Determinants of serum copper, zinc and selenium in healthy subjects. *Ann Clin Biochem* 42:364–375

- 39.Gültekin Burcu Sisplatin toksisitesinin sıçan testisinde yarattığı histolojik değişimlere çinkonun etkisinin araştırılması, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji (Tıp) Anabilim Dalı KONYA-2013 (Danışman Prof.Dr. Aydan CANBİLEN)
- 40.Hambidge M et al. Zinc, diarrhea, and pneumonia . J Pediatr 1999 ; 135 :661-4. Taylor JA, Simons TJ. The mechanism of zinc uptake by cultured rat liver cells. J. Physiol. (Lond) 1994, 474: 55-64.
- 41.Hajo Haase, Wolfgang Maret. Protein tyrosine phosphatases as targets of the combined insulinomimetic effects of zinc and oxidants. BioMetals, 2005; 18:333–338.
- 42.Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A Conspectus of Research on Zinc Requirements of man. J.Nutr. 1997; 104 (3) :345 -378.
- 43.Harris ED. Cellular Transporters for zinc. Nutr Rev 2002; 60: 121 - 24
- 44.Hart R, Hickey M, Franks S, Definitions prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004; 18: 671 – 683.
- 45.Haung L, Gitschier J. A novel gene involved in zinc transport is deficient in the lethal milk mouse. Nat. Genet. 1997, 17: 292-297.
- 46.Hernandez- Partida G, Arreola F, Fenton B. Et al. Effect of zinc replacement on lipids and lipoproteins in type 2-diabetic subjects. Biomed Pharmacother 2006; 60: 161-8
- 47.Hickey M, Davis SR, Sturdee D. Lancet. 2005.
- 48.Hiller R, Siegel D, Sperduto RD. Et al. Serum zinc and serum lipids profiles in 778 adults. Ann Epidemiol 1995; 5: 490-6
- 49.Hiromu Sakurai, Yusuke Adachi. The pharmacology of the insulinomimetic effect of zinc complexes. BioMetals, 2005; 18:319-323.
- 50.(<http://www.synlab.com.tr/5341.html>)
- 51.Im EO, Lee B, Chee W, [et al.] Nurs Res. 2010).
- 52.Jacob ST, Majumder S, Ghoshal K. Suppression of metallothionein-I/II expression and its probable molecular mechanisms. Environ Health Perspect 2002; 110 (5S): 827-30
- 53.Jenner MR, Kelch RP, Kaplan SL, Grumbach MM, Hormonal changes in puberty. Plasma estradiol, LH and FSH in prepubertal children, pubertal females, and in precocious puberty, premature thelarche, hypogonadism, and in a child with a feminizing ovarian tumor. J Clin Endocrinol Metab. 1972; 34: 521 – 530.
- 54.Johnson MR, Carte G, Grint C, Lightman SL, Relation Ship between ovarian steroids, gonadotropin and relaxin during the menstrual cycle Acta Endocrinol 1983: 129/2:121- 125.
- 55.Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Dişi Üreme Sistemi. Temel Histoloji. Ed:Y. AYTEKİN, S. SOLAKOĞLU, B. AHİSKALI. İstanbul, Barış Kitabevi, 1998.
- 56.Kacar B. Toprakta çinkonun bulunuşu, yayırlılığı ve tepkimeleri. Birinci ulusal çinko kongresi bildiri kitabı Kemal matbaası Adana 1998s.47-60.).
- 57.Karakaş Z. Çocuklarda çinko eksikliği, tanı, tedavi.
- 58.Keen CL, Clegg MS, Hanna LA, Lanoue L, Rogers JM, Daston GP, Oteiza P, Uriu-Adams JY. J Nutr 2003),
- 59.King J. Polycystic ovary syndrome. J Midwifery Womens Health. 2006, 51(6):415-22.

- 60.Knochenhauber ES, Key TJ, Kahsar Miller M, Waggoner W, Boots LR, Aziz R. Prevalance of the polycystic Ovary Sendrome in unselected Black and White woman of the southheastorn United States: A Prostective study The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism 1998; 83: 2078 – 2082.
- 61.Kupka R, Fawzi W. Zinc nutrition and HIV infection. Nutr. Rev. 2002, 60: 69-79.
- 62.Kury S, Dreno B, Bezieau S, et al. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. Nat Genet 2002; 31: 239-40.
- 63.Lord J,Wilkin T. Metformin in polycystic ovary syndrome. Curr. Opin. Obstet. Gynecol., 2004;16 (6): 481– 486.
- 64.Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. J. Trace Elem. Med. Biol., 2006; 20(1):3–18.
- 65.Marmar, J.L., Katz, s., Praiss, D.E., De Benedicts, T.J.: Semen zinc levels in infertilitie and postvasectomy patients and patients with prostatitis. Fertil Steril. 26 (11): 1057, 1975.
- 66.Maes M, D'Haese PC, Scharpe S, D'Hondt PD, Cosyns P, De Broe ME. Hypozyncemia in depression. J. Affect Disorders 1994, 31: 135-140.
- 67.Mas A., Sarkar B. Binding, uptake and efflux of ⁶⁵ Zn by isolated human trophoblast cells. Biochim. Biophys. Acta 1991, 1092: 35-38.
- 68.Maureen MB. Zinc deficiency and child development. Am. J. Clin. Nutr. 1998; 68 (suppl): 464S-469S.
- 69.Miller, G.A., Youngs, V.L ve Oplinger, E.S. 1980. Environmental and cultivar effects on oat phytic acid concentration. Cereal Chem. 57 (3); 189-192.
- 70.Mills CF, Xuarterman J, et al. Metabolic role of zinc. Am. J. Clin. Nutr. 1999; 22: 1240 -1249.
- 71.Mossad SB¹, Macknin ML, Medendorp SV, Mason P Zinc gluconate lozenges for treating the common cold. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ann Intern Med. 1996 Jul 15;125(2):81-8.
- 72.Nowak G, Zieba A, Dudek D, Krosniak M, Szymaczek M, Schlegal-Zawadzka M. Serum trace elements in animals models and human depression. Part I. Zinc. Hum. Psychopharmacol Clin. Exp. 1999, 14: 83-86.
- 73.Oksel F, Balkan C, Pirim A, Taneli B. Seruk çinko düzeyinin iştaha yansıması. Çocuk sağlığı ve Hast. Dergisi 1997;40:371-5.
- 74.Osawa M, Yamaguchi T, Nakamura Y, et al. Erythroid expansion mediated by the Gfi-1B zinc finger protein:role in normal hematopoiesis. Blood 2002; 100: 2769-77.
- 75.Özdemir S, Dursun Ş, Hamuryudan V, ve ark. Behçet Hastalığında serum Çinko, bakır, ve demir elementleri değişiminin araştırılması. Birinci ulusal çinko kongresi bildiri kitabı. Kemal matbaası Adana 1998s.743-48.
- 76.Ozturk, A., Baltaci, A.K., Bediz, C.S., Mogulkoc, R., Gungor, S., 2003. Effects of zinc and melatonin on testicular tissue of rats. Biological Trace Element Research 96, 255– 262.
- 77.Palmiter RD, Findley SD. Cloning and functional characterization of a mammalian zinc transporter that confers resistance to zinc. EMBO J. 1995, 14: 639-649.
- 78.Palmiter RD, Cole TB, Findley SD. ZnT-2, a mammalian protein that confers resistance to zinc by facilitating vascular sequestration. EMBO J. 1996, 15: 1784-1791.

- 79.Pasquali R, Casimirri F, Venturoli AM, Marshall L, Reho S, Pezzoli A, Paradisi R. Body fat distribution has weight independent effects on clinical, hormonal and metabolic features of women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1994; 43(6): 706 – 713
- 80.Paul ve Southgate 1998 I.Ulusal Çinko Kongresi (Prof. Dr. Ayşe Baysal).
- 81.Petermann TS, Codner E, Maliqueo M, Echiburru E, Hitschfeld C, Crisosto N, et. al. Increased Anti - mullerian Hormone Serum Concentrations in prepubertal daughters of women with Pkos *Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 vol 91(8): 3105 – 3109.
- 82.Powell SR. The Antioxidant properties of zinc. *J Nutr.* 2000; 130(5): 1447-1454.
- 83.Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med* 1961; 31:532-46
- 84.Prasad A.S., Oberleas D. Ribonuclease and deoxyribonuclease activities in zinc deficient tissues. *J Lab.Clin.Med* 1973; 82:461-466
- 85.Prasad SA. Zinc: An overview. *Nutrition.* 1995; 11(1): 93-99.
- 86.Prasad SA, Mantzoros CS, Berk FWJ, Hess JN, Brewer GJ. Zinc status and serum testosterone levels of healthy adults. *Nutrition.* 1996; 12(5):344-8.
- 87.Prasad AS, Brewer GJ, Shoomaker EB, Rabbani P. Hypocupremia induced by Zinc Therapy in Adults. *JAMA.* 1998; 240 (20): 2166 -2168.
- 88.Prasad AS. Clinical spectrum and diagnostic aspects of human zinc deficiency. In: *Essential and Toxic Trace Elements in Human Health and Disease*, Prasad AS (ed), Alan R. Liss, New York 1998; 3 -53.
- 89.Raffaniello RD, Lee SY, Teichberg S, Wapnir RA. Distinct mechanisms of zinc uptake at the apical and basolateral membranes of Caco-2 cells. *J. Cell Physiol.* 1992, 152: 356-361.
- 90.Raynal-Ljutovac K, Lagriffoul G, Paccard P, Guillet I, Chilliard Y. 2008. Composition of goat and sheep milk products: An update. *Small Ruminant Res*, 79:57-72
- 91.Reinhold JG. Trace Elements -A selective Survey. *Clin. Chem.* 1995; 21 (4): 476 -500.
- 92.Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, et al. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J of Dermatol* 2002; 4: 606-11.
- 93.Runnebaum B, Rabe T, *Gynakologische Endokrinologie and Fortpflanzungsmedizin* Springer Verlag 1994; 1: 17: 253 – 255.
- 94.Russel RM, Cox ME, Solomons NW. Zinc and the special senses. *Ann Int Med* 1983; 99:227).
- 95.Saga Y, Hashimoto H, Yachiku S, et al. Immunohistochemical expression of metallothionein in human bladder cancer: correlation with histopathological parameters and patient survival. *J Urol* 2002; 168: 2227-31.
- 96.Sandalcı O, Molvalılar S, Azizlerli H, et al. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001:783-784.
- 97.Saner G. Neyzi O, Ertuğrul T, *Mikroelementler (Çinko).* *Pediyatri* 2002; 1. Cilt, Nobel Tıp Kitabevleri; 3. Baskı, İstanbul, 174-75.
- 98.Sato M, Kondoh M. Recent Studies on Metallothionein: Protection Against Toxicity of Heavy Metals and Oxygen Free Radicals. *Tohoku J Exp Med* 2002; 96: 9-22.

- 99.Scott MG, Ladenson OLT, Green ED, Gast MJ. Hormonal evaluation of female infertility and reproductive disorders. *Clin Chem*. 1989; 35: 620 – 630.
- 100.Shamsuddin, A.M. 1999. Metabolism and cellular function of IP6: A review. *Anticancer Research*, 19 (5); 3733-3736. Empson, K.L., Labuza, T.P ve Graf E. 1991. Phytic acid as a food antioxidant. *J.Food Sci.* 56 (2); 560-563.
- 101.Shoham Z. The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation – *Fertil Steril* 2002; 77; 6: 1170 – 1177.
- 102.Skandhan, K.P., Skandhan, S., Mehta, Y.B.: Semen electrolytes in normal and infertile subjects. II. *Zinc. Experientia.* 34/11: 1476, 1978
- 103.Stallard, L., Reeves, P.G., 1997. Zinc deficiency in adult rats reduces the relative abundance of testis-specific angiotensin-converting enzyme mRNA. *Journal of Nutrition* 127, 25– 29.
- 104.Takeda A. Movement of zinc and its functional significance in the brain. *Brain Res. Bull.* 2000, 34: 137-148.
- 105.Taneli B, Anadolu Toplumunda Çinko, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi, *Ege Tıp Dergisi* 44 (1): 1 - 10, 2005
- 106.Tanrıverdi MH. Pnömoni tanısıyla hastaneye yatırılan 0-2 yaş arası çocuklarda serum çinko düzeyi T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, Uzmanlık Tezi, İstanbul-2008 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat Elevli).
- 107.Tanimoto A, Hamada T, Higashi K, Sasaguri Y. Distribution of cadmium and metallothionein in CdCl₂-exposed rat kidney: Relationship with apoptosis and regeneration. *Pathol Int.* 1999; 49(2): 125.
- 108.Tapiero H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomed. Pharmacother.* 2003 Nov; 57(9):399-411.
- 109.Tietz Norbert W. *Clinical Guide to Laboratory Tests*
- 110.Tuckerman MM, Turco SJ. The Minerals. In: *Human Nutrition*, Tuckerman MM, Turco SJ. (eds), Lea and Febiger, Philadelphia, 1993; 134 -156.
- 111.Vallee, B.L., Falchuk, K.H., 1993. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiological Review* 73, 79–118.
- 112.Walsh CT, Sandstead HH, Prasad AS, Newberne PM, Fraker PJ. Zinc: Health Effects and Research Priorities for the 1990s. *Environ Health Persp Suppl.* 1994; 102(2).
- 113.Wang K, Zhou B, Kuo YM, Zemansky J, Gitschier J. A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *Am. J. Hum. Genet.*, 2002; 71(1):66–73.
- 114.Wellinghausen N, Kirchner H, Rink L. The Immunobiology of Zinc. *Immunol Today.* 1997; 18(11): 519- 52.
- 115.Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3983 – 3991.
116. Wong, W.Y., Flik, G., Groenen, P.M., Swinkels, D.W., Thomas, C.M., 2001. Copius-Peereboom JH, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. The impact of calcium, magnesium, zinc, and copper in blood and seminal plasma on semen parameters in men. *Reproductive Toxicology* 15, 131–136.
- 117.Ye Song, Jianxun Wang, Xiao-kun Li, Lu Cai. Zinc and diabetic heart. *BioMetals*, 2005; 18:325–332.

118.Zimmet P. The Gobal Scope of Diabetes and Obesite an epidemic in progress paradise lost Got Scientific Sessions of The American Diabetes Associations June 2000; 1 – 10.



ÖZGEÇMİŞ

Konya ilinin Karatay ilçesinde 1988 yılında doğdum. İlkokul ve Ortaokulu, 19 Mayıs ilköğretim okulunda, Liseyi, Cemil Keleşoğlu Lisesinde tamamladım. Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Meslek Yüksekokulu Turizm İşletmeciliği bölümünününden 3. olarak 2009 yılında mezun oldum. Aynı yıl üniversite sınavında girip Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji bölümünü kazandım ve 2013 yılında başarıyla mezun oldum. Aynı yıl Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladım. Halen Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında çalışmaktayım.

