

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA İNSÜLİN
DİRENCİ VE ESER ELEMENTLERİN ÖNEMİ**

Ali Kemal ZİREK
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Ragıp BALAHOROĞLU

VAN-2015

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ VE
ESER ELEMENTLERİN ÖNEMİ**

Ali Kemal ZİREK
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Ragıp BALAHOROĞLU

VAN-2015

“Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı (BAPB) tarafından 2013-SBE-YL052 numaralı proje olarak desteklenmiştir.”

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince ve tez çalışmam sırasında bilgi, yardım ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Ragıp BALAHOROĞLU başta olmak üzere eğitimim süresince katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. M. Ramazan ŞEKEROĞLU'na, Sayın Yrd. Doç. Dr. Hakan Hamit ALP'e, Dahiliye Endokrinoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Murat ATMACA'ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Erdem ÇOKLUK'a, Sayın Öğrt. Gör. Dr. Zübeyir HUYUT'a, ölçüm çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Hülya İLTER, Suat SÖNMEZ, Sinan ENTERİLİ, Ebru ARSLANTOSUN ve Muhammed YILMAZ'a, verdiği destekten dolayı Bilimsel Araştırmalar Projeleri Başkanlığı'na ve Biyokimya Laboratuvarının tüm çalışanlarına;

Ayrıca benim bugünlere gelmemde her türlü maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime, çalışmam süresince her türlü sıkıntıma katlanan değerli eşim Nevin'e ve kızlarım Neval ve Lavin'e teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGELER VE KISALTMALAR	IV
ŞEKİLLER.....	V
TABLolar	VI
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Polikistik Over Sendromunun Tanımı	4
2.1.1. Polikistik over sendromunun tarihçesi.....	4
2.1.2. Polikistik over sendromunun tanı belirteçleri.....	4
2.1.3. Polikistik over sendromunun etiyopatogenezi.....	5
2.1.4. Polikistik over sendromunun laboratuvar bulguları.....	6
2.1.5 Polikistik over sendromunun klinik tanısı	6
2.2. Uzun Dönem Sağlık Riskleri	9
2.2.1. Metabolik sendrom	9
2.2.2. Kardiyovasküler hastalık	9
2.2.3. Endometriyum kanseri.....	10
2.2.4. Tip 2 diyabetes mellitus.....	10
2.3. İnsülin Direnci	10
2.3.1. İnsülin direnci tanısı.....	11
2.3.2. İnsülin direnci PKOS ilişkisi	12
2.4. Tedavi	14
2.5. Eser Elementler.....	14
2.5.1. Krom (Cr)	15
2.5.2. Çinko (Zn).....	17

2.3.3. Mangan (Mn)	19
2.3.4 Kobalt (Co)	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Gereç.....	22
3.1.1. Kullanılan cihazlar, kimyasallar ve kitler	22
3.1.2. Kullanılan çözeltiler ve hazırlanışı	22
3.1.3. Vaka seçimi.....	23
3.1.4. Kan örneklerinin alınması ve hazırlanması	23
3.2. Yöntem.....	24
3.2.1. İnsülin, total testosteron, DHEA-S, SHBG, FSH LH tayini.....	24
3.2.2. AKŞ, kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit tayini	24
3.2.3. Krom ölçüm yöntemi	25
3.2.4. Çinko ölçüm yöntemi.....	27
3.2.5. Mangan ölçüm yöntemi	28
3.2.6. Kobalt ölçüm yöntemi	30
3.3. İstatistik Analiz	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	38
ÖZET	44
SUMMARY	45
KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ	52
EK	53

SİMGE VE KISALTMALAR

17-OHP	: 17 Hidroksiprogesteron
AAS	: Atomik absorpsiyon fotometresi
ACTH	: Adenokortikotropik hormon
AKŞ	: Açlık kan şekeri
Co	: Kobalt
CoCl₂	: Kobalt (II) klorür
Cr	: Krom
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DM	: Diabetes mellitus
ESHRE/ASRM	: European Society of Human Reproduction and Embryology and the American Society for Reproductive Medicine.
FAH	: Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm
FG	: Ferriman Gallwey
FOH	: Fonksiyonel ovarian hiperandrojenizm
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HCG	: Human korionik gonadotropin
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA	: Homeostatic model assesment
IR	: İnsülin direnci
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH	: Lüteinizan hormon
Mn	: Mangan
NIH	: National Institutes of Health
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PCO	: Polikistik over
PCOS	: Polikistik over sendromu
SHBG	: Cinsiyet hormon bağlayıcı globülin
SOD	: Süperoksit dismutaz
USG	: Ultrasonografi
Zn	: Çinko

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Ferriman-Gallwey skorlaması	8
Şekil 2. Polikistik over görüntüsü	8
Şekil 3. İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'taki rolü	13
Şekil 4. Kromun insülin aktivesi	16
Şekil 5. Pankreas beta hücrelerinde insülin sekresyon mekanizmasında çinkonun rolü	18
Şekil 6. Krom standart grafiği	26
Şekil 7. Kromun çalışıldığı sıcaklık programı	26
Şekil 8. Çinko standart grafiği	27
Şekil 9. Çinkonun çalışıldığı sıcaklık programı	27
Şekil 10. Çinkonun sonuç pikleri	28
Şekil 11. Mangan standart grafiği	28
Şekil 12. Manganın çalışıldığı sıcaklık programı	29
Şekil 13. Mangan sonuç pikleri	29
Şekil 14. Kobalt standart grafiği	30
Şekil 15. Kromun hasta ve kontrol gruplarında dağılımı	33
Şekil 16. Çinkonun hasta ve kontrol gruplarında dağılımı	33
Şekil 17. Manganın hasta ve kontrol gruplarında dağılımı	34
Şekil 18. DHEA-S Glukoz arasındaki pozitif kolerasyon	35
Şekil 19. İnsülin glukoz arasındaki pozitif kolerasyon	35

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Polikistik over sendromu (PKOS) tanı kriterleri	5
Tablo 2. PKOS benzeri semptomlar gösteren hastalarda yapılan testler	7
Tablo 3. Eser elementlerin biyolojik metabolizmadaki görevleri	15
Tablo 4. Eser elementlerin referans değerleri	15
Tablo 5. Krom eksikliğinin en sık görülen bulguları	17
Tablo 6. Dahil edilme kriterleri.....	23
Tablo 7. İnsülin direnci tanısı.....	25
Tablo 8. Klinik olarak PKOS tanısı	25
Tablo 9. Araştırma kapsamına alınan gruplara ait tanımlayıcı istatistikler	31
Tablo 10. Gruplara göre hormon testlerinin istatistik sonuçları	31
Tablo 11. Gruplara göre biyokimyasal testlerin istatistik sonuçları	32
Tablo 12. Gruplara göre kromun istatistik sonuçları	32
Tablo 13. Gruplara göre çinkonun istatistik sonuçları	33
Tablo 14. Gruplara göre manganın istatistik sonuçları	34
Tablo 15. Gruplara göre kobaltın istatistik sonuçları	34
Tablo 16. Araştırma kapsamına alınan gruplara ait tanımlayıcı istatistikler	36

1. GİRİŞ

Günümüzde doğurganlık çağındaki kadınlarda en yaygın hormonal bozukluk olarak karşımıza çıkan polikistik over sendromu (PKOS) etiyolojisi bilinmeyen ve kendini artmış androjen seviyesi, akne, hirsutizm, menstruel düzensizlik, obezite ve polikistik overler ile belli eden bir hastalıktır (Blank ve ark., 2008; Sharaf ve ark., 2004). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre doğurganlık çağındaki kadınların % 6,5-6,8'inin PKOS'lu olduğu tahmin edilmektedir. Kadınlarda erken gebelik kaybı ve infertilite'nin nedenlerinden biri olan PKOS'un; obezite, disfonksiyonel uterus kanamaları, tip II diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, endometriyum kanseri ve kardiyovasküler hastalıklar gibi bir takım hastalıklar ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (Azziz ve ark., 2006; Şahin ve Kumbak Aygün, 2013). PKOS'lu hastaların çoğu kilolu ya da obezdir. Bu hastalarda yağlanma özellikle yaygın şekilde karın bölgesine toplanmakta ve androjen salınımı ile ilişkisi dille getirilmektedir (Murri ve ark., 2014). Hastalığın fenotipleri üzerine süren tartışmaların yanında günümüzde genotipleri ile ilgili tartışmalar da sürmektedir. Bulgular diyetle kilo verildiğinde hastalığın gerilediği ve düzelen serum insülin düzeylerinin PKOS'lu obezlerde yumurtlama döngüsünü yeniden başlattığını göstermektedir (Franks ve ark., 2005).

Hem zayıf hem de obez PKOS hastalarının etyopatogenezinde, ciddi bir metabolik bozukluk olan insülin direncinin beraberinde kompensatuar hiperinsülineminin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Hem insulin hem de lüteinizan hormon (LH) androjen üretimini hızlandırır. PKOS'lu olguların yaklaşık % 50-75'inde serum total testosteron düzeyi ve DHEA-S düzeyi yüksek olarak rapor edilmiştir. PKOS'ta ovaryan androjen sentezinin artmasının yanı sıra adrenal bezde de androjen sentezi artmaktadır. Hiperandrojenemik kadınlarda insülin direnci görülmektedir. İnsülin direnci postreseptör bozukluk, insülin reseptörlerinde azalma, reseptöre karşı antikör veya insülin etkisine karşı inhibitörlere bağlı olabilmektedir (Ak Yıldırım ve Memişoğulları, 2011; Pişkinpaşa ve Yıldız, 2005).

İnsan vücudunda biyolojik fonksiyonlarda görev alan elementlerden vücut içindeki miktarı 100 mg/kg'dan az olanlar eser element olarak adlandırılır. Esansiyel

eser elementlerin dört ana görevi bulunmaktadır. Bunlar; elementlerin yapıtaşı olmak, hormon fonksiyonları için temel elementlik yapmak, enzimler için kofaktör ve dengeleyici olmaktır. Eser elementlerden bir kısmının metabolik bozukluk, obezite gibi faktörler üzerinden PKOS gelişiminde önemli olabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır (Kurdoğlu ve ark., 2012; Yerlikaya ve Toker, 2012).

Çinko (Zn) yaklaşık 300 enzimatik reaksiyonda rol alan, düzenleyici, yapısal ve katalitik iyon olarak fonksiyon gören çok önemli bir eser elementtir. Zn insülin sentezi, depolanması ve sekresyonuyla birlikte yapısal bütünlüğünün sağlanması ve üç boyutlu yapısının korunmasında da görev yapmaktadır. Zn insülin ile kompleksler oluşturur. Diabet hastalarında Zn insülin verilirse, insülinin daha uzun etki etmesi sağlandığı belirtilmektedir. Zn eksikliğinde, hücre çoğalması, yara iyileşmesi, kemik oluşumu, membran stabilitesi, büyüme ve gelişme, gebelik, fertilitate, beyin fonksiyonları, tat ve iştah gibi pek çok işlevde sıkıntılar ortaya çıktığı rapor edilmektedir (Ülger ve ark., 2003; Güler, 2007).

Krom (Cr), karbonhidrat, lipid ve protein metbolizmasında önemli fonksiyonları olan bir elementtir. Cr'un normal glukoz toleransının idamesinde fonksiyon gördüğü ve bu fonksiyonunu insülinin etkinliğini arttırarak gösterdiği bilinmektedir (Yerlikaya ve Toker, 2012). Üç değerli kromun (Cr^{3+}) insülinin etkisine yardımcı olarak glukozun hücre içine girişini arttırdığı düşünülmektedir. Cr'un bu etkisi insülin ile birlikte iken meydana gelmektedir. Kan glukoz seviyesi normal düzeye geldiğinde, hücrelerden düşük moleköl ağırlıklı Cr salgılanarak insülinin etkilerini sonlandırmaktadır. Ayrıca son zamanlardaki çalışmalar Cr'un insülin düzeyindeki artışı sağlayarak hücre membranında glukoz tansferine sebep olduğuna işaret etmektedir (Geyikli ve Bayıl, 2008). Yapılan çalışmalarda obezite ile ilişkili insulün direnci ve diyabetin tedavisinde Cr'un yararlı etkilerinin olabileceği ileri sürülmektedir (Sreejayan ve ark., 2008).

Mangan (Mn) piruvat karboksilaz, mitokondriyal süperoksit dismutaz (SOD) ve glukozil transferaz gibi önemli enzimlerin aktiviteleri için gerekli esansiyel bir elementtir. Mn insülin sentezi ve sekresyonu için gerekli olduğu, düşük Mn düzeylerinde pankreas fonksiyonlarının ve oral glukoz tolerans testi (OGTT)'nin bozulduğu öne sürülmektedir (Mehmetoğlu 2007; Kazi ve ark., 2008). PKOS hastalarında düşük Mn seviyeleri, hastalarda oksidatif strese bağlı olarak Mn

seviyelerinin antioksidan savunma sisteminde kullanılmasıyla ilişkilendirilmektedir (Kurdoğlu ve ark., 2012).

Kobalt (Co) eritrosit yapımı için önemli bir vitamin olan vitamin B₁₂'nin yapısında yer alır. Co organizmada lipid metabolizması üzerine de etkilidir. Bu etkisini yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyinde artış, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliserit ve serbest yağ asidi düzeylerinde de azalma sağlaması ile göstermektedir (Mehmetoğlu, 2007; Yerlikaya ve Toker, 2012). Co, Zn, Se, gibi eser elementlerin insülin benzeri etki göstermeleri nedeniyle diyabette kullanılışı günümüzde giderek önem kazanmaktadır. Yapılan araştırmalarda, kobalt (II) klorür (CoCl₂) uygulanan tavşanların pankreatik hücrelerinden insülin salgılanmasının, sıçanlarda ise glukoz transportunun arttığı ve Co'ın insülin benzeri etkisinin olduğu belirtilmektedir. Ayrıca diyabetik sıçanların içme sularına eklenen CoCl₂'ün serum insülin konsantrasyonundan bağımsız olarak kan glukoz düzeylerinde düşüşe neden olduğu öne sürölmektedir. CoCl₂'ün hücelere glukoz girişinin arttırılmasının yanında glukoz üretiminin azaltılmasındaki rolü araştırılmış ve CoCl₂'ün insülin benzeri etkisinin glukoz salımındaki ve glukoneogenezdeki azalmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Yıldırım ve Büyükbingöl, 2002).

Günümüzde ciddi bir metabolik bozukluk olan yüksek insülin direnci ve hiperinsülinemi, PKOS hastalığının etyopatogenezinde önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmanın amacı, polikistik over sendromu tanısı almış olan hastalarda bu hastalığa sebep olabilecek insülin direncinin önemini belirlemenin yanı sıra mevcut hastalıkta özellikle insülin direnci ve metabolik bozukluklar ile ilişkisi olabileceği düşünölen serum Zn, Cr, Mn, Co, gibi eser elementlerin seviyelerindeki değişimlerin öneminin vurgulanmasıdır. Kadınlarda önemli bir sağlık sorunu olan PKOS'un patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, yeni tedavi seçeneklerinin ve uzun dönem komplikasyonlarının gelişiminin engellenmesinde kuşkusuz önem arz etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromunun Tanımı

Polikistik over sendromu (PKOS) birçok genetik ve çevresel etmenin etkili olduğu kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile nitelenen bir bozukluktur. PKOS'ta histolojik olarak overlerde fazla sayıda folikül bulunur. İç teka hücre katmanında hipertrofi ve lüteinizasyon oluşmuştur ve over kılıfı kalınlaşmıştır. PKOS etiyolojisi bilinmeyen fonksiyonel bir hastalık tablosudur. Bazı bulgu ve görünümünün toplu halde bulunması ve tek bir testle tanısının konulamaması nedeniyle bir hastalık tablosu olarak tanımlanmaktadır (ESHRE/ASRM, 2003; Evliyaoğlu, 2011).

PKOS'lu hastaların % 50-65'inde obezite, % 30-70'inde insülin direnci ve % 7-10'unda tip II diabetes mellitus (DM) gözlenmektedir (Sharaf ve ark., 2004). Ayrıca PKOS'un infertiliteye yol açan anovulatuvar bozuklukların yaklaşık % 75'inden, oligomenoreli kadınların % 90'ından, hirsütismuslu olguların yaklaşık % 90'ından fazlasına ve kalıcı akneli olguların % 80'inden sorumlu olduğu belirtilmektedir (Homburg, 2008).

2.1.1. Polikistik over sendromunun tarihçesi

Polikistik over sendromu ilk defa 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından sık adet düzensizliği ve hirsütizm şikayeti ile başvuran kısırlık tedavisi arayışındaki obez hastalarda bulunmuştur (Homburg, 2008). 1980 yılında ise ilk kez Burghen ve arkadaşları PKOS ile hiperinsülinizm ilişkisini rapor etmişlerdir (Pişkinpaşa ve Yıldız, 2005). 1990'da National Institutes of Health (NIH) PKOS tanı kriterlerini belirlemiştir. 2003'te Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri belirlenmiştir. 2006'da ise Androgen Excess Society tanı kriterleri kabul edilmiştir (National Institutes of Health, 2012)

2.1.2. Polikistik over sendromunun tanı belirteçleri

Kronik oligomenore (<8 siklüs/yıl) ve/ veya, hirsütizm ve bunlara ek olarak, ultrasonografide bilateral büyük overler, kortikal olarak inci kolyesi tarzında dizilimli 10'dan fazla 2-8 mm'lik folliküller ve stromanın artması ve/ veya, LH/ FSH oranı 1.5'in

üzerinde olması ve/ veya, serumda artmış androjen düzeylerinin saptanmasıyla konulmaktadır (Sharaf ve ark., 2004). İnsülin direnci, hiperinsülinemi, LH ve LH/FSH oranları her ne kadar polikistik over sendromunda yüksek değerler gösterse dahi tanı koymada kullanılmaması tavsiye edilmektedir (Azziz ve ark., 2006).

Tablo 1. Polikistik over sendromu tanı kriterleri (National Institutes of Health, 2012)

<i>1990 NIH tanı kriterleri</i>
I. Kronik anovülasyon ve II. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
<i>2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri</i>
I. Oligo-anovülasyon II. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları III. Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
<i>2006 Androgen Excess Society tanı kriterleri*</i>
I. Androjen salınımı (klinik ve/ veya biyokimyasal hiperandrojenizm) II. Ovarian disfonksiyon (oligo-anovülasyon ve/ veya polikistik over morfolojisi) III. Diğer androjen üreten veya ovulatuvar disfonksiyon yaratan durumların dışlanması

*AES tanı kriterlerinde PKOS tanısı için her üç kriterin de bulunması gerekmektedir.

2.1.3. Polikistik over sendromunun etiyopatogenezi

Polikistik over sendromunun etyolojisi ve fizyopatolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte hipotalamo-hipofizer disfonksiyon, steroidogenez bozukluk, over içi faktörler, insülin direnci ve hiperinsülinemi, obezite, genetik faktörler, çevresel faktörler, anormal granüloza hücreleri, enzimatik defektler gibi birkaç sistemin bozuk çalışmasının sinerjistik etkileri ile PKOS'un meydana geldiği düşünülmektedir (Ak Yıldırım ve Memişoğulları, 2011). PKOS merkezde insülin direncinin bulunduğu

belirtilen bir bozukluktur. İnsülin direncine bağlı artan insülin salınımı androjen yapımının artmasına, fazla androjen de hirsütizm, menstürel bozukluklar ve over kistlerinin oluşmasına neden olduğu öne sürülmektedir (Evliyaoğlu, 2011).

2.1.4. Polikistik over sendromunun laboratuvar bulguları

İnsülin direnci, hiperandrojenizm, LH fazlalığı PKOS'un laboratuvar bulgularıdır. Bu bulgular olgularda farklı şekillerde bulunabilir. Polikistik over sendromu olan adölesanlarda serum androjen düzeyleri yükselmiştir. Olguların % 80'inde androjen kaynağı overdir ve bu durum fonksiyonel ovarian hiperandrojenizm (FOH) olarak adlandırılır. FOH, gonadotropin veya human korionik gonadotropin (HCG) uyarısını sağlayarak 17-hidroksiprogesteron cevabının artması ve glukokortikoid salınımı ile birlikte adrenal baskılanmaya rağmen serum testosteron düzeylerinin düşmemesi ile tanımlanan bir olgudur. Olguların % 60'ında deksametazon ile baskılanabilir fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm (FAH) bulunur. Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm, adenokortikotropik hormon (ACTH) uyarısına orta derecede 17-hidroksiprogesteron veya DHEA yüksekliği ile tanımlanır. FAH'lı olguların yaklaşık yarısında FOH da bulunur (Evliyaoğlu, 2011).

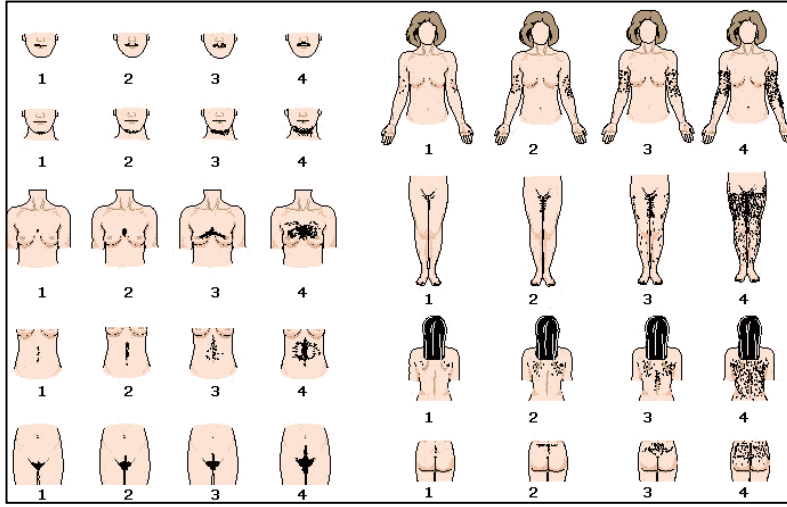
2.1.5. Polikistik over sendromunun klinik tanısı

Androjenler: Artmış androjen PKOS gelişiminde çok önemli rol oynar. Polikistik overlerdeki tüm enzimatik reaksiyonlar androjen sentezini arttırmaktadır. İnsülin ve LH androjen üretimini hızlandırır. PKOS'lu olguların yaklaşık % 50-75'inde serum total-serbest testosteron düzeyi ve DHEA-S düzeyinin yüksek olduğu rapor edilmiştir. PKOS'da ovarian androjen sentezinin artmasının yanı sıra adrenal bezde de androjen sentezi artmıştır (Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu, 2011). Bazen PKOS benzeri semptom gösterebilen hastalıklarla karışma olabilmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. PKOS benzeri semptomlar gösteren hastalarda yapılan testler (Roe ve Dokras, 2013)

<i>PKOS Tanısı Koymadan</i>	<i>PKOS Tanısı Konduktan Sonra</i>
TSH	Açlık kan şekeri ve 2 saatlik OGTT
Prolaktin	Lipid paneli
Total ve serbest testosteron	Açlık insülin
DHEAS	
17 hidrokspregnenolon	
Ultrasonografi ile overlerin değerlendirilmesi (eğer diğer iki kriter varsa gerekli değildir)	
FSH, LH, estradiol (amenoreik hastada)	

Hirsutizm: Kadınlarda androjenik bölgelerde terminal kıllanmanın olması hirsutizm olarak tanımlanır. Üreme çağındaki kadınlarda sık görülen bir olgudur ve PKOS'lu kadınların % 74.7'sini etkiler. Hirsutizm, modifiye Ferriman-Gallwey (FG) skorlaması ile değerlendirilir. Ferriman-Gallwey skorlaması ile androjenik bölgelerin üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı skorlandırılarak kıllanması derecelendirilir, 8 ve üzeri değerler hirsutizm olarak belirlenir (Pasquali ve Gambineri 2014; Evliyaoğlu, 2011).



Şekil 1. Ferriman-Gallwey skorlaması (Cuğ S, 2012)

Polikistik over: Polikistik over (PKO) hastaların ultrasonografik görüntülemesinde 2-9 mm çaplı 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (>10 mL) polikistik over olarak tanımlanır. Bir overdeki PKO görünümü tanı için yeterlidir. PKOS'lu olguların % 80'inden fazlasında polikistik over saptanır (Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu, 2011).



Şekil 2: Polikistik over ve görüntüsü (Anonim, 2015)

Dislipidemi: Polikistik overli olgularda dislipidemi sıklığı % 70'e kadar çıkmaktadır. Trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde artma ve HDL kolesterol düzeyinde azalma saptanır (Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu, 2011).

IGF-I (insulin like growth factor I): Potansiyel bir androjen biosentez agonistidir, insanlarda teka hücresinde LH aktivasyonunu kolaylaştırmaktadır ve androstenedion sentezinde stimülatör olarak görev yapmaktadır (Sevinç ve ark., 2005).

Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon: Polikistik overin patogenezinde, hastalığın folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinize edici hormon (LH) arasındaki düzensiz regülasyona bağlı olduğu düşünülmüştür. Normal şartlar altında gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil salınımı LH ve FSH salınımına neden olmaktadır. LH overdeki teka hücrelerini sitümile ederek androjen yapımına (özellikle androstenedion) neden olmaktadır. FSH ise granüloza hücrelerini sitümile ederek androstenedion'un östrona dönüşümünü sağlamaktadır. PKOS'lu hastalarda ovülasyonu sağlayan temel hormonlar olan LH ve FSH hormonlarının salgıları bozulmuştur. LH, FSH'a göre daha yüksek miktarlarda salgılanmakta ve böylece teka hücrelerinde androjen yapımı ve özellikle de androstenedion yapımı artmaktadır. Sonuçta daha fazla androstenedion periferel dokularda testosterona dönüşmektedir (Yıldırım ve Memişoğulları, 2011).

2.2. Uzun Dönem Sağlık Riskleri

2.2.1. Metabolik sendrom

Gelişmiş modern toplumlarda insanların hareketsiz yaşam tarzını benimsemesi ve beslenme alışkanlıklarını değiştirmesi sonucu oluşan, çevresel etkenlerin yanı sıra, kalıtımla gelen bazı özelliklerin de rol oynadığı metabolik sendromun patogenezinde en önemli neden insülin rezistansıdır (Gülcü ve ark., 2006). Polikistik over hastalarında metabolik sendrom görülme sıklığı, toplumdan topluma farklılık göstermekle beraber % 18-% 43 arasındadır (Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu, 2011).

2.2.2. Kardiyovasküler hastalık

Polikistik over hastalarda görülen hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet ve obezite nedeniyle bu hastaların kardiyovasküler hastalık için

yüksek risk altında oldukları düşünülmektedir. Hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi damar duvarlarında ateroskleroz oluşumuna neden olduğundan miyokard enfaktüsü riskini arttırmaktadır (Üstüner ve ark., 2004).

2.2.3. Endometrium kanseri

Obezite, uzun süreli anovulasyon nedeni ile karşılanmamış östrojen maruziyeti, nulliparite, infertilite endometrium kanseri riskini arttıran faktörlerden bazılarıdır. DM ve hipertansiyon hastalarında endometrium kanseri daha fazla görülmektedir (Çeğil 2009).

2.2.4. Tip 2 diabetes mellitus

İnsülin eksikliği veya insülin etkisine direnç, diabetes mellitus ile sonuçlanmaktadır. Polikistik over sendromlu hastalarda diyabet gelişimi riski artmıştır. PKOS hastalarının % 7-10'unda tip II diabetes mellitus (DM) gözlenmektedir (Sharaf ve ark., 2004). Obez PKOS'lu kadınlarda % 20-% 40 arasında bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diabetes mellitus riski vardır (Marx ve Mehta, 2003).

2.3. İnsülin Direnci

İnsülin: 1889 yılında iki ünlü Alman bilim adamı Minkowsk ve Mering, hayvanlarla yaptıkları deneysel çalışmalarında pankreatektomi yaparak şiddetli diyabet gelişimine yol açtılar ve pankreastan salgılanan bir maddenin bu olayın metabolik kontrolünde rol aldığını rapor ettiler. Sonraki yıllarda başka bilim adamları çalışmalarında Langerhans adacıklarının bu olayda rol aldığı tespit etmiştir. İzole edilip insülin olarak adlandırılan madde, pankreasın ekzokrin kısmında kümelenmiş hücreler halinde bulunan Langerhans adacıklarının β hücreleri tarafından üretilen polipeptid yapıda bir hormondur. Öncülü proinsülidir. Proinsülin granüllü endoplazmik retikulum ribozomlarında, mRNA'dan pre-proinsülin olarak sentezlenir. Dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen en önemli hormon insülinidir. Metabolik etkileri anaboliktir. İnsülin birbirine iki disülfid yapısıyla bağlı, A ve B olmak üzere iki polipeptid zincirinde bulunan 51 aminoasitten oluşmuştur (Lippincott's, 2007; Wilcox, 2005).

İnsülin sentezi: Biyosentez iki inaktif öncül olan preproinsülin ve proinsülinin ardışık olmak üzere parçalanarak sonunda aktif hormon ve C-peptid oluşması aşamalarını içerir. İnsülin karaciğerde ve daha az miktarda böreklerde insülinaz enzimi ile yıkılır. İnsülin plazma yarı ömrü 6 dakikadır. Bu hormonun dolaşımdaki etki düzeylerinde hızlı değişikliklere olanak sağlar (Lippincott's, 2007).

İnsülin etki mekanizması: İnsülin karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi birçok dokuda hücre membranlarında bulunan yüksek afiniteli özgün reseptörlere bağlanır (Lippincott's, 2007).

İnsülin Direnci: İnsüline bağlı glikozun hücreler tarafından alınması, oksidasyonu, depolanması ve glukoz salınımının inhibisyonu aşamalarında direnç görülmesi olarak tanımlanmaktadır. İnsüline bağlı glikoz alımı, oksidasyon ve glikoz depolanmasının yapıldığı primer yer iskelet kasıdır. Glikozun üretildiği primer organ ise karaciğerdir. İnsülin direnci hiperinsülinemi ve pankreatik beta hücre harabiyeti yapar sonra Tip 2 DM'a yol açar. Hiperinsülinemi ve abdominal obezite subkutan yağ dokusundan gelen serbest yağ asitlerinin artmasına bağlı olarak karaciğerde VLDL (very low density lipoprotein) sentezini ve salınımını artırır bunun sonucunda trigliserid ve LDL (low density lipoprotein) düzeyi artarken HDL (high density lipoprotein) düzeyini ise azaltır (Kalan ve Yeşil 2010).

2.3.1. İnsülin Direnci (IR) Tanısı

Açlık insülini: Etnik gruplara göre değişiklik göstermekle birlikte, açlık insülin değeri 24 µU'nin üzerinde olan olgular, insüline dirençli olarak kabul edilmekte, bunun yanı sıra 13 µU'nin üzerindeki değerler IR açısından uyarıcı kabul edilebilmektedir (Çeğil, 2009).

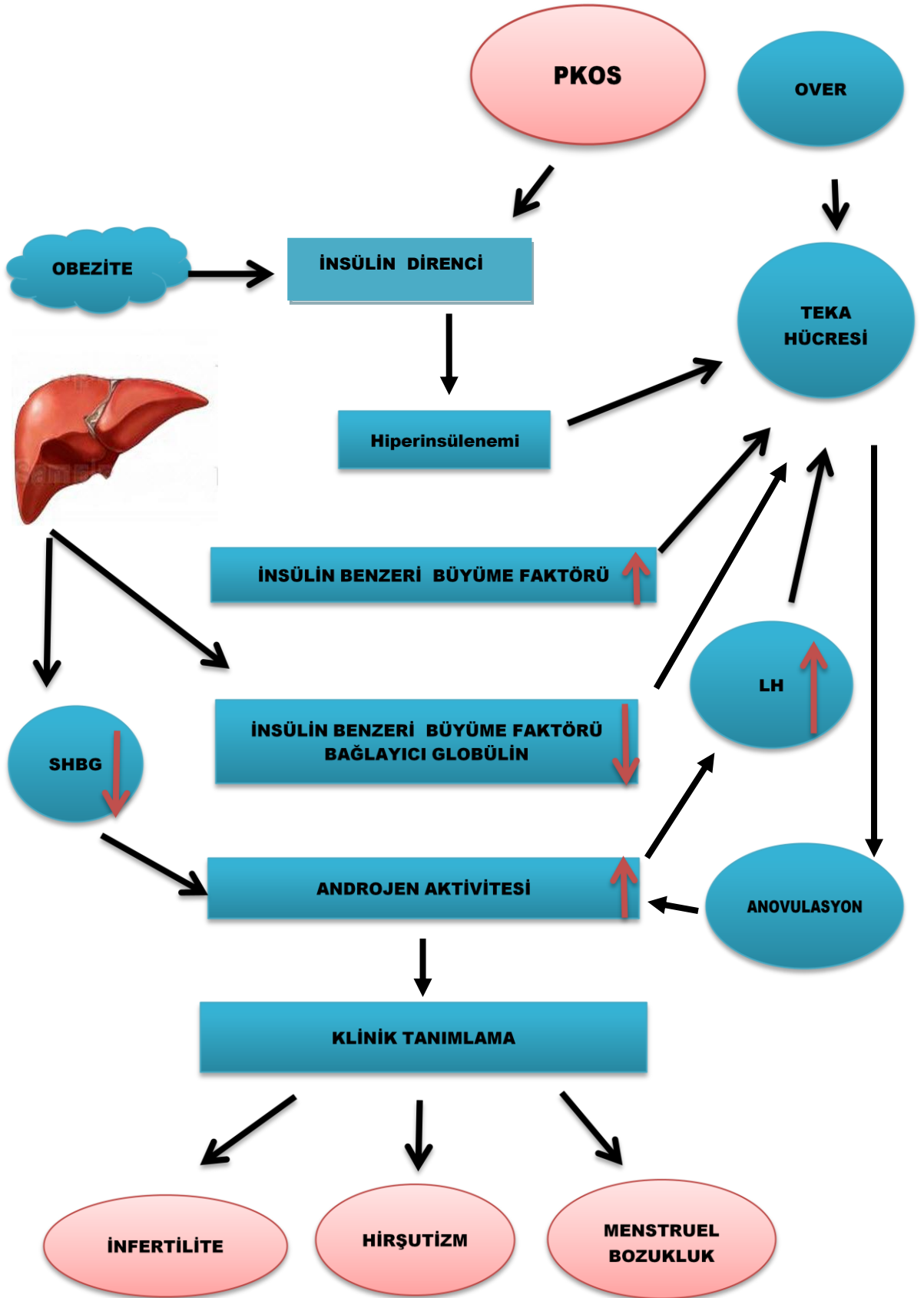
Açlık kan şekeri/ insülin oranı: IR ile bu değer ters orantılıdır. Değer düştükçe insülin direncinin derecesi artar. Pek çok çalışmada 4.5'in altındaki değerlerin PCOS'lu hastalarda IR'nin tanısını koymak açısından % 95 sensitivite ve % 84 spesifite gösterdiği bildirilmiştir (Çeğil, 2009).

Homeostatic model assesment (HOMA): [Açlık insülin (mU/mL) x açlık glukoz (mg/dL)] / 405 formülüyle hesaplanır. HOMA indeksinin değeri IR ile doğru orantılı

olup indeks değeri ne kadar fazla ise IR de o kadar fazladır. HOMA indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, açlık kan şekeri/insülin değerine göre önemli bir üstünlüktür. 3.8'in üzerindeki değerlerin IR'ni gösterdiği bildirilmiştir. Türk toplumunda HOMA'nın 2.4-2.7'nin üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği de bildirilmiştir (Çeğil, 2009).

2.3.2. İnsülin direnci PKOS ilişkisi

1980 yılında ilk kez Burghen ve arkadaşları PKOS ile hiperinsülinizm ilişkisini rapor etmişlerdir. Non-obez PKOS'lu kadınların % 30'u, obez PKOS'lu kadınların ise %75'inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir. Hiperandrojenemik kadınlarda hepatik ve periferik insülin direnci birlikte görülür. PKOS'daki insülin direncinin etyolojisi tam olarak açıklık kazanmamıştır. Bunun yanında insülin reseptör genlerindeki mutasyonların şiddetli hiperinsülineminin ve overian androjenizm ile ilişkisi kanıtlanmıştır. Kadında over içinde androjen yapımından birincil derecede sorumlu hücreler teka hücreleridir. PKOS'lu hastalarda insülin direnci hiperinsülinemi ile teka hücrelerinde overian steroidogenezi büyütme ve LH'nin salınımı ile ilişkilendirilmektedir. İnsülin LH'nin preovulatar over foliküllerinde etkilerini arttırmakta, ve bu da prematür aktivasyon ile erken folikül ölümüne neden olmaktadır. Androjenlerdeki artış, SHBG düzeyini azaltarak serbest testosteron ve estradiol (E2) düzeylerinde artışa neden olmaktadır (Wang ve Wang, 2003; Ak yıldırım ve Memişoğulları, 2011; Evliyaoğlu, 2011).



Şekil 3. İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'taki rolü (Akyıldırım ve Memişoğulları, 2011)

2.4. Tedavi

Polikistik over sendromu tanısı konulan hastalar için uygun tedavi yaklaşımı sorun olmaya devam etmektedir. Tedavi PKOS'un üç temel bozukluğu olan ve patofizyolojik olarak birbiriyle bağlantılı olan anovülasyon, hiperandrojenemi ve insülin direnci ile ilişkilidir. Kilo kaybı veya normal kilonun korunması ilk tedavi önceliği olan adım gibi gözükmemektedir. Başlangıç kilosundan % 10 kayıp insülin direnci, ve metabolik değişikliklerdeki iyileşmeye paralel olarak, menstruel fonksiyonlarda ve fertilitede iyileşmeye de yol açar (Şahin ve Aygün, 2013). Palomba ve ark., (2008) hem sıkı egzersiz program hem de hipokalorik hiperproteinemik diyet ile azalmış insülin rezistansı ve bununla ilişkili menstüral siklus, fertilitite, SHBG ve androjen seviyelerinde düzelme olduğunu bildirmiştir.

İlaç uygulamaları PKOS tedavisinde ikinci aşamayı oluşturmaktadır. İnsülin direnci PKOS tanısı konulan kadınlarda anovülasyon ve hiperandrojenemi şiddetlendirdiği için metformin gibi insülin duyarlılığını arttıran ilaçlar ile tedaviler önerilebilir. Yapılan bir çalışmada metformin insülin direncini, yağlanmayı ve androjen seviyelerini iyileştirmiştir. Ancak tedavi bırakıldığında bu etki birden azalmaktadır. PKOS'la ilişkili semptomların tedavisinde antiandrojenler ve oral kontraseptifler geleneksel tedaviyi oluşturmaktadır (Şahin ve Aygün, 2013).

2.5. Eser Elementler

Eser elementler, insan ve hayvan dokularında kilogram başına miligram veya daha az bulunan elementlerdir. Bir başka tanımda ise, total vücut minerallerinin % 0.01'den azını oluşturan ve part pert million (ppm) ($\mu\text{g/Lt}$) veya part pert billion (ppb) (ng/Lt) birimi ile ölçülebilen elementlere eser element denir (Uluözölü, 2010). Doğada 92 element, insan vücudunda 71 element ve bunların insan sağlığı üzerinde pek çok etkiye sahip olan yüzlerce izotopu bulunmaktadır. Bu elementler faydalı olduğu kanıtlanmış olanlar ve faydası henüz bilinmeyen olanlar olarak da sınıflandırılabilir. Yoklukları durumunda ölüm, yetersiz alımlarda biyolojik fonksiyonların zarar görmesi ve aşırı miktarlarda alımlarda toksik etkiler gözlenir. Pek çok çalışma eser elementlerin besin takviyesi olarak alınmasını önermektedir. Eser elementler organizmada birçok reaksiyonda kofaktör olarak rol alır. Bu mineraller, enzim sistemlerinde anahtar rolü

oynar. İnsan sağlığı için tüm elementler önemli olmakla beraber, krom, demir, kobalt, bakır, çinko, selenyum, molibden ve iyot faydalı eser elementler; mangan, silisyum, nikel, bor, vanadyum, kalay muhtemel faydalı eser elementler; flor, arsenik, kadmiyum, kurşun, alüminyum ve civa olası toksik elementler olarak bilinmektedir. Eser elementler normal fizyolojik sınırlar içerisinde çeşitli metabolik ve sinyal ileti süreçlerinde önemli roller üstlenmişlerdir. Eser elementler yaşam için esansiyel inorganik moleküllerdir. Tıp alanında, yaşam için gerekli eser elementlerin canlıdaki rollerini ve işlevlerini açıklamaya yönelik çabalar doğrultusunda, dokular ve vücut sıvılarında eser elementlerin analizlerini kapsayan pek çok araştırma yapılmaktadır (elen ve ark.,2011; Vatansev, 2012).

Tablo 3. Eser elementlerin biyolojik metabolizmadaki görevleri (Uluzlu, 2010)

I.	Kimyasal reaksiyonlara etki ederler.
II.	Taşıma ve fizyolojik sistemlere etki ederler.
III.	Kanserojen olarak vücudun yapıtaşlarına etki ederler.
IV.	Alerjik olarak etki ederler.
V.	Spesifik bölgelere etki ederler.

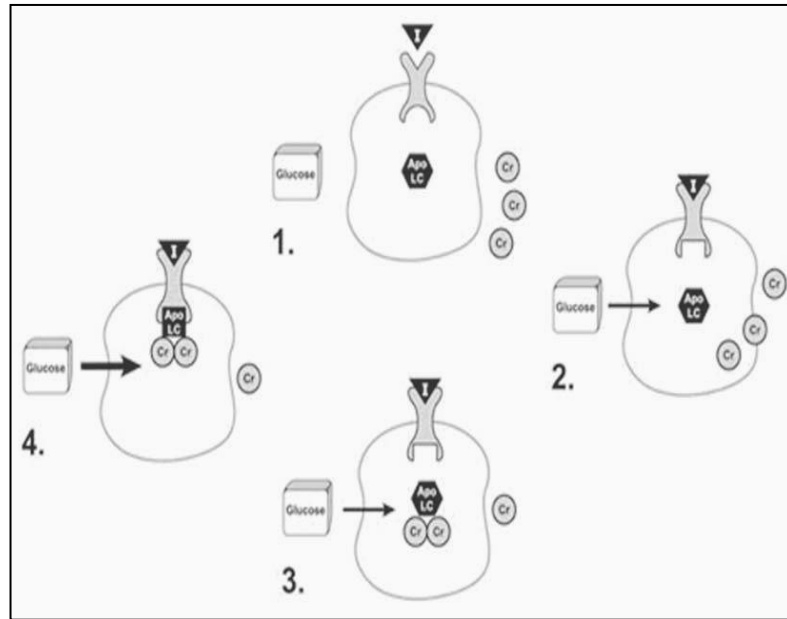
Tablo 4. Eser element referans değerleri (Tunç, 2006)

<i>Eser Element</i>	<i>Serum/Plazma</i>	<i>Tam Kan</i>	<i>İdrar</i>	<i>24 Saatlik İdrar</i>
Çinko (Zn)	0,6-1,2 mg/L	4,0-7,5 mg/L	0,25-0,85 mg/L	5-30 µg/24h
Krom (Cr)	<0,5 µg/L		<0,5 µg/L	
Kobalt (Co)	<0,5 µg/L	0,5-3,9 µg/L	<0,1 µg/L	
Mangan (Mn)	<0,8 µg/L	7,0-10,5 µg/L	<1,5 µg/L	

2.5.1 Krom (Cr)

Esansiyel elementlerden krom nikotirik asit, glutamik asit, glisin ve sisteininden oluşan Glukoz Tlerans Faktör (GTF)'nn yapısına katılır. Cr bir metalo-enzimdir ve pek iyi anlaşılamamış insülin için hücre reseptördür. Cr eksikliği glukoz tleransını bozar, hiperglisemi, trigliserid ve kolesterol seviyelerinin artışına sebep olur

(Wiernsperger ve Rapin, 2010; Watts, 1999). Cr karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmalarında önemli fonksiyonları olan bir elementtir. İlk defa 1959'da eser element olarak tanımlanmıştır. Beyaz kristalize yapılı Cr, oksidasyon sayısı -2 ve $+6$ arasındadır ve bunlar içerisinde biyolojik sistemlerde en fazla yer alan formu $+3$ olanıdır. Kromun erişkin bir bireyde 4-6 mg bulunur ve insan vücudunun her yerinde düşük konsantrasyonlarda bulunur. Altı değerli formu (Cr^{6+}), canlılar için toksiktir. Krom, normal glukoz toleransının idamesinde fonksiyon görür ve bunu insülinin etkinliğini artırarak gösterir. Krom eksikliği, yüksek kan glukozu, düşük lipid (yüksek dansiteli lipoprotein HDL) ve insülin seviyeleri ile ilişkilidir. Diyetle yeteri kadar krom alınması durumunda, krom eksikliğine bağlı gelişen iki önemli hastalığa (kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus) karşı koruyucu önlem alınmış olur. Kromun serumda normal düzeyi ortalama $0.073 \mu\text{g/dL}$ ile $15 \mu\text{g/dL}$ arasında değişir. İnsan dokusunda krom düzeyinin $0.02 \mu\text{g/dL}$ 'den başlayıp giderek arttığı bildirilmektedir. Bu artışın doğumdan itibaren başlayıp 10 yaş civarında da normal erişkin düzeyine ulaştığı gösterilmiştir (Uyanık, 2000; Yerlikaya ve Toker, 2012).



Şekil 4. Kromun insülin aktivesi. (Geyikli ve Bayıl)

- 1) İnsülin, insülin reseptörüne bağlanarak onu aktive eder.
- 2) Aktive olmuş insülin reseptörü hücrelerdeki kromun hareketini uyarır.
- 3) Krom, Apo-DMACr (Apo-Lc) olarak bilinen bir peptide bağlanır.

- 4) Fonksiyonel DMACr(Lc) insülin reseptörüne bağlanır ve aktiviteye uğrayan reseptör aktivitesini daha da artırır.

Metabolizması: Kromun intestinal emilimi düşük olup, % 0.4-% 2.5 arasındadır. Diyet ile alınan kromun büyük kısmı emilmeden gaita yolu ile atılmaktadır. Emilim askorbik asit, amino asitler, oksalat ve diğer diyet faktörleri ile sınırlı oranda artabilir. Emilimden sonra krom, demire benzer şekilde plazmada transferine bağlanarak taşınır ve daha sonra memelilerde özellikle karaciğer başta olmak üzere dalak, kemik ve diğer yumuşak dokularda konsantre olur (Kılıç, 2008).

Atılımı: Kromun büyük kısmı, böbrekler, küçük bir kısmı ter, safra, dökülen saç ile atılır. Krom, böbreklerde reabsorbe edilmez. Alım düzeyi düşük olmasına rağmen diyetteki krom, idrarla atılan krom miktarını etkilememekte, fakat emilimini etkilemektedir. Daha az krom tüketen kadınlarda, erkeklerle karşılaştırıldığında daha yüksek krom emilimi saptanmıştır (Karagün 2005).

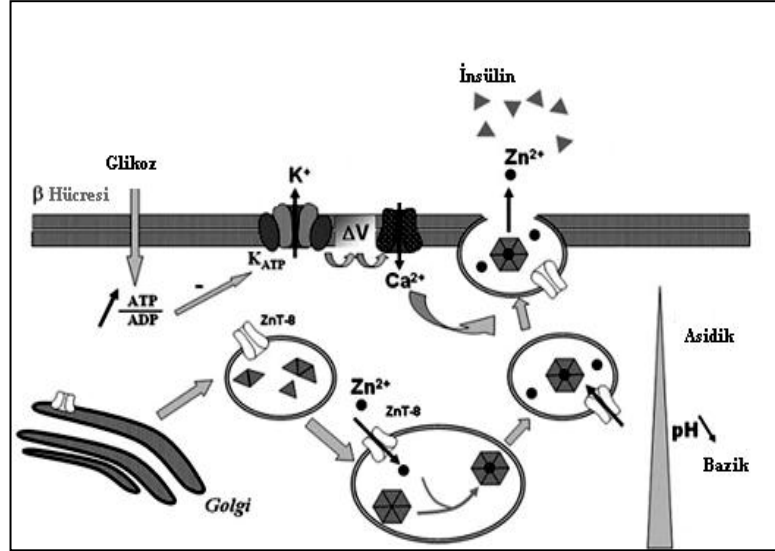
Tablo 5. Krom eksikliğinin en sık görülen bulguları (Karagün 2005).

- Gukoz toleransında bozulma	- Yağsız vücut kitlesinde azalma
- Açlık hiperglisemisi	- Vücut yağ yüzdesinde artış
- Glukozüri	- Göz içi basınçta artış
- Hipoglisemi	- Periferik nöropati
- Serum insülin miktarında artış	- Ensefalopati
- İnsülin reseptör sayısında azalma	- Anormal azot metabolizması
- İnsülinin reseptöre bağlanmasında azalma	

2.5.2 Çinko (Zn)

Çinko (Zn) insülinin bütünlüğünün sağlanmasında esansiyel bir eser elementtir ve biyolojik sistemlerde yalnızca 2^+ değerliğinde bulunur. Zn 300 kadar enzimin integral komponenti ve karbonhidrat, protein, lipid ve nükleik asit metabolizması, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogeneziste görev alan, biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü koruyan, tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında bulunan biyolojik bir eser elementtir. Memelilerde bulunan başlıca çinko metalloenzimleri karbonik anhidraz, alkalin fosfataz, alkol dehidrogenaz,

laktik dehidrogenaz, karboksipeptitaz, DNA'ya bağımlı RNA polimeraz, DNA polimeraz gibi enzimlerin yapısında yapısal komponent olarak rol oynamaktadır. Zn insülin fizyolojisine doğrudan katılıp, insülinin depo ve salgılanmasını sağlar. İnsülin Zn içeren kristaller halinde pankreasta depolanır (Kurtul ve ark.,2007; Ülger ve Coşkun, 2003). Çinko eksikliği insülin direnci, kalp damar rahatsızlığı, foliküler gelişimini önleme ve yüksek homosistein düzeyi gibi birden fazla sistemik anormalliklere neden olabilir (Güler ve ark., 2014). Yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrol gruplarına göre hem erkek hem kadın obez yetişkinlerde, PKOS hastalarında, obez çocuklar ve adolosanlarda, diyabetlilerde, tip 2 diyabetli obezlerde ve obez farelerde kan Zn seviyelerinin düşük olduğu rapor edilmiştir (Yerlikaya ve Toker, 2012; Watts, 1999).



Şekil 5. Pankreas beta hücrelerinde insülin sekresyon mekanizmasında çinkonun rolü (Düzgün, 2011)

Metabolizması: Diyetle alınması gereken günlük çinko (Zn) miktarı yetişkinler için, 10-15 mg; infantlar için, 3-5 mg'dır. Gebelik sırasında günlük ihtiyaç 20 mg'a kadar çıkar. Besinlerle alınan Zn'nun % 15-30'u duodenumdan emilir, emiliminden hemen sonra % 60-70 albümine % 30-40 kadarı alfa 2 mikroglobuline çok az kısmı da transferrin ve serbest amino asitlere bağlanarak kısa sürede dokulara geçmektedir. Metabolizmasında başlıca rol olan organ karaciğerdir. Zn bağlayan bir protein olan metallothionein üretimi Zn tarafından indüklenir. Bu protein barsak mukozasında Zn'yi bağlar ve aşırı Zn emilimini engeller (Mehmetoğlu, 2007; Ülger ve Coşkun, 2003).

Absorpsiyonu: Diyetle alınan çinkonun yaklaşık % 20-30'u absorbe edilmektedir. Absorpsiyon yeri çoğunlukla duodenum ve proksimal jejunumdur. Bazı besinler, vitaminler ve mineraller Zn emilimini etkileyerek Zn eksikliği veya fazlalığına neden olabilirler. Fitatlar, fosfatlar, lifli besinler, kalsiyum, oksalat, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay ve toprak Zn emilimini azaltırken; proteinler, metiyonin, D vitamini B6 vitamini ve D-penisilamin emilimini artırır (Belgemen ve Akar, 2004). Erişkin organizmasında total 1.4-2.3 gr arasında çinko bulunmaktadır. Zn'nun % 20'si ciltte geri kalanı kemik ve dişlerde bulunur. Zn'nun yaklaşık 1/6'sı dokularda proteine bağlı olarak bulunur. Normal insan kanındaki Zn'nun % 75-88'i eritrositlerde, % 12-22'si plazmada, % 3'ü ise lökositlerde bulunur. Zn DNA ve RNA'nın yapısına girmektedir, eksikliğinde protein sentezi ve hücre çoğalmasının inhibe olduğu rapor edilmiştir (Mehmetoğlu. 2007; Ülger, 2003).

Atılımı: Çinkonun % 70'i dışkı ile atılır. Fekal çinkonun çoğunluğunu diyetteki emilmeyen veya barsak epitel hücrelerinin dökülmesi ile atılan çinko oluşturur. Normal olarak alınan 10-15 mg/gün düzeyi ile karşılaştırıldığında idrarla atılan çinko miktarı çok küçüktür (0.3-0.6 µg/gün). Terle çinko atılımı idrarla atılıma benzemektedir. Semenle çinko atılımı ejakülat başına 0.4-0.6 mg'dır (Ülger ve Coşkun 2003).

2.3.3. Mangan (Mn)

Mangan (Mn) biyolojik sistemde bütün dokulara yayılmış bir şekilde 12-20 mg kadar bulunur. Günlük gereksinimi 3-8 mg'dır. Mn insülinin depolanması ve sentezlenmesinde görev alan piruvat karboksilaz aktivitesi, kolesterol sentezi, fetal gelişim, laktasyon, iskelet gelişimi, hidrolazlar, kinazlar, dekarboksilazlar ve transferazların aktiviteleri, protein ve polisakkarit sentezinde mitokondriyal süperoksit dismutaz ve glikozil transferaz aktiviteleri için gerekli olan çok önemli bir metalloenzimdir. Mn, yağ ve karbonhidrat metabolizması, bağ dokusunun oluşumu için de gereklidir. Hücreleri kimyasal ve radyasyonun oluşturduğu karsinojenlerden korur. Aynı zamanda antioksidan görevi görür ve normal kan pıhtılaşmasına yardımcı olur. Azlığı diyabete ve sık sık pankreas sorunlu erken doğumlara sebep olabilmektedir. Diyabetliler normal kişilerin yaklaşık yarısı kadar Mn'a sahiptirler (Emre, 2011).

Biyolojik sistemlerde Mn²⁺ veya 3⁺ değerlikli (Mn²⁺ veya Mn³⁺) olarak proteine bağlı şekilde bulunur. Mn en çok mitokondride bulunur. Bazı diyabet formlarında Mn'in yüksek olduğu rapor edilmiştir (Watts, 1999). Ekmekçiöglu ve arkadaşları (2001)'nin yaptıkları bir çalışmada insülin direnci gelişmiş diyabetik hastalara oral olarak verildikleri Mn'in iyi yanıtlar doğurduğunu rapor etmişlerdir. Eksikliği hiperkolestrolemi, dermatit, saç rengi değişikliği, iskelet anomalileri, kısırılık, işitme kaybı, glukoz toleransı bozukluğu ve vitamin K sentezlenmesini etkileyerek pıhtılaşma faktörlerine bağlanma mekanizmasını bozabilir. Mn'in toksik dozuna maruz kalanlarda Parkinson hastalığına benzer nörolojik semptomlar, halüsinasyonlar ve akıl hastalıkları gelişir (Dutta ve Mukta, 2012).

Absorpsiyon ve Atılımı: Diyetle alınan Mn ince barsaklarda emilir. Mn emilimi % 2-15 aralığındadır. Emilen mangan portal kana girerek α 2-makroglobulin veya albumine hızla bağlanır veya hemen bütünüyle çıkarıldığı karaciğere taşınmadan önce hidrate kompleksler içinde kalır. Mangan daha sonra çoğu safra ve pankreatik salgılarla hızla atılır. Demir, Mn emilimini azaltır, etanol ise Mn emilimini artırır (Mehmetoğlu. 2007).

2.3.4 Kobalt (Co)

Günümüzde kobalt (Co), Zn, selenyum (Se), magnezyum (Mg) gibi eser elementlerin insülin benzeri etki gösterdikleri ve bu nedenle diyabet tedavisinde kullanımının giderek önem kazandığı belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda, kobalt (II) klorür uygulanan tavşanların pankreatik hücrelerinden insülin salgılanmasının, sıçanlarda ise glukoz transportunun arttığı ve kobaltın insülin benzeri etkisinin olduğu saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada diyabetik sıçanların içme sularına eklenen 2 mM CoCl₂'ün serum insülin konsantrasyonundan bağımsız olarak kan glukoz düzeylerinde düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (Yıldırım ve Büyükbingöl, 2002).

Metabolizması: Kobalt eritrosit yapımı için önemli bir vitamin olan vitamin B₁₂'nin yapısında yer alır. Dışarıdan alınan kobalt vücutta vitamin B₁₂'nin yapısına giremez ve dolayısı ile vitamin B₁₂ ile birlikte alınması gerekir. Kobalt elementinin, organizmada lipid metabolizması üzerinde HDL kolesterol düzeyinde artış ve LDL kolesterol, trigliserit ve serbest yağ asiti düzeylerinde azalma sağlaması ile yararlı etkileri olduğu rapor edilmiştir (Mehmetoğlu. 2007, Yerlikaya ve Toker. 2012).

Absorpsiyon ve Atılımı: Kobalt bağırsaklardan demir ile ortak bir taşıma mekanizması ile emilir ve canlı organizmada karaciğer, kemik ve böbreklerde bulunur. Dokularda da az miktarda bulunur. Kobalt atılımı büyük oranda böbreklerden az miktarda ise idrarla atılır (Mehmetoğlu. 2007, Yerlikaya ve Toker. 2012).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Kullanılan cihazlar, kimyasallar ve kitler

- | | |
|--|---|
| 1- Soğutmalı Santrifüj | : Nüve N1000R, Türkiye |
| 2- Otomatik Pipet | : Transferpette, Germany |
| 3- Vorteks | : Velp Scientifica, İtaly |
| 4- Buzdolabı | : Sanyo Biomedical Freezer, Japan |
| 5- Atomik Absorpsiyon | : Shimadzu ASC-7000, Japan |
| 6- Otoanalizörler | : Abbott Diagnostic Architect Plus ci16200,
Abbott Diagnostic Architect İ2000 SR |
| 7- ICP | : Thermo Scientific İCAP 6000 Series-
İCAP 6300 Duo, Seri no IC3D20125110, England |
| 8- Zn standartı | : SCP Science, Usa |
| 9- Cr standartı | : SCP Science, Usa |
| 10- Mn standartı | : SCP Science, Usa |
| 11- Co standartı | : SCP Science, Usa |
| 12- Zn hollow cathode lamba | : Hamamatsu Photonics K.K. China |
| 13- Cr hollow cathode lamba | : Hamamatsu Photonics K.K. China |
| 14- Mn hollow cathode lamba | : Hamamatsu Photonics K.K. China |
| 15- Nitrik asit (HNO ₃) % 65 | : Merck,Germany |

3.1.2. Kullanılan çözeltiler ve hazırlanışı

- 1- % 0,3'lük Nitrik asit (HNO₃) Çözeltisi: % 65'lik nitrik asit (HNO₃)'ten 3,1 mL alınarak ultra saf su ile 1000 mL'ye tamamlanarak % 0,3'lük HNO₃ çözeltisi hazırlandı.

3.1.3. Vaka seçimi

Araştırma Eylül 2013 ve Eylül 2014 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Endokrinoloji Polikliniği'nde PKOS tanısı alan bireylerden alınan kan örneklerinin çalışılması ile gerçekleştirildi. Total testosteron, dehidroepiandesteron sülfat (DHEA-S), SHBG, LH, FSH, açlık insülini, açlık kan şekeri, trigliserid, kolesterol, HDL kolesterol, çinko (Zn), krom (Cr), mangan (Mn) ölçümleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda, kobalt (Co), Yüzüncü Yıl Üniversitesi Merkezi Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Araştırmaya Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran "PKOS" tanısı konulmuş 40 hasta çalışma grubu olarak alınırken, polikistik over sendromu kriterlerine uymayan 40 gönüllü ise kontrol grubu olarak dahil edildi. Araştırmadaki hasta ve kontrol grubu gebe olmayan 18-40 yaş arasındaki kadınlardan oluşturuldu.

Tablo 6. Dahil edilme kriterleri (National Institutes of Health, 2012)

I. Androjen salınımı (klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm)
II. Ovarian disfonksiyon (oligo-anovulasyon ve/veya polikistikover morfolojisi)
III. Diğer androjen üreten veya ovulatuvar disfonksiyon yaratan durumların dışlanması

Son altı ay içinde herhangi bir nedenle steroid cinsiyet hormonları içeren ve hirsutizmle ilişkisi olduğu bilinen, herhangi bir ilaç alan, hiperprolaktinemi olan, konjenital adrenal hiperplazisi veya 17- α hidroksiprogesteronu patolojik düzeyde yüksek olan, Cushing sendromu veya kortizolü yüksek olan, tiroid hastalığı veya TSH, T3, T4 değerlerinde anormallik saptanan ve hiperandrojenemiye neden olabilecek fonksiyonel tümörü olan hastalar oligomenore ve hirsutizm şikayetleri olmasına rağmen çalışmaya dahil edilmedi (Sharaf ve ark., 2004).

3.1.4. Kan örneklerinin alınması ve hazırlanması

Bu araştırma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Klinik Araştırmalar ve Etik kurulunun 125 no'lu ve 26/08/2013 tarihli kararı ile onaylandı. Katılımcılara

bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı. Deney ve kontrol grubundan oluşan kadınlar kan alma odasına yönlendirildi. Hastalardan ve kontrol grubundan serumda: Zn, Cr, Mn miktarlarının tespiti için atomik absorpsiyon cihazında, Co miktarının tespiti için ICP (İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometresi) cihazında çalışılmak üzere royal mavisi kapaklı tüplere 10 mL kan alındı ve bu kandan elde edilen serumlar ayırdıktan sonra royal mavisi kapaklı tüplere konularak çalışılincaya kadar -40 °C’de dondurularak depolandı. İnsülin direnci tanısı: [Açlık insülin (mU/ mL) x açlık glukoz (mg/ dL)] / 405 formülüyle ve açlık glukoz/ açlık insülin oranı < 4.5 olacak şekilde konuldu. Biyokimyasal parametrelerden: kemilüminesans metod ile total testosteron, LH, FSH, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin (SHBG), açlık insülini bakılırken, fotometrik yöntemle de açlık kan şekeri, trigliserid, kolesterol, HDL kolesterol, çalışılması için de ayrıca 5 mL kan alınarak serumları ayırdıktan sonra epandorflara konularak çalışılincaya kadar -40 °C’de dondurularak depolandı.

3.2. Yöntem

3.2.1. İnsülin, total testesteron, DHEA-S, SHBG, FSH, LH tayini

İnsülin, total testesteron, dehidroepiandesteron sülfat (DHEA-S), cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) mikropartikül immunassay kemilüminesans (CMIA) Architect System Abbott İ2000 SR ® cihazında (Abbott Diagnostic Architect İ2000 SR, USA), Abbott Diagnostic’e ait ticari kitler kullanılarak çalışılmıştır.

3.2.2. AKŞ, kolestrol, HDL kolestrol, trigliserit tayini

Açlık kan şekeri (AKŞ), trigliserid, kolestrol, HDL kolestrol, LDL kolestrol, spektrofotometrik metod kullanılarak Architect System Abbott Plus ci 16200 ® cihazında (Abbott Diagnostic Architect Plus ci16200, USA), Abbott Diagnostic’e ait ticari kitler kullanılarak çalışılmıştır.

Tablo 7. İnsülin direnci tanısı (Çeğil 2009)

- 1). [Açlık insülin (mU/ mL) x açlık glukoz (mg/ dL)] / 405 formülüyle
- 2). Açlık glukoz/ açlık insülin oranı < 4.5 ve/ veya
- 3). OGTT' de (75 mg glukoz), 2 saatlik kan glukoz değeri 140-200 mg/ dL ise insülin direnci tanısı konuldu.

Toplumumuzda HOMA'nın 2.4-2.7'nin üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği bildirilmiştir (Çeğil 2009; Sharaf ve ark., 2004).

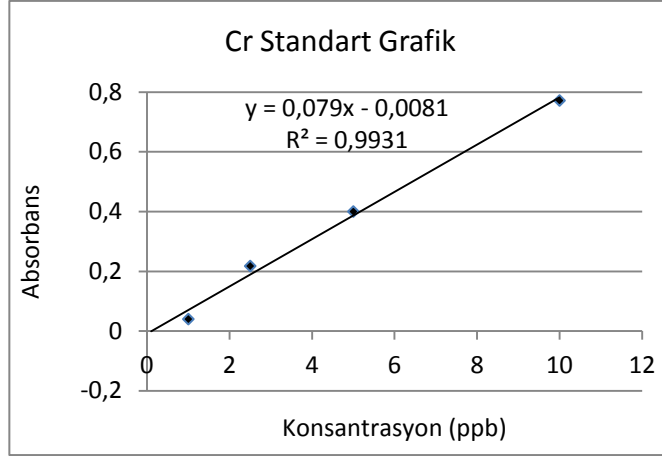
Klinik tanı

Tablo 8. Klinik olarak PKOS tanısı (National Institutes of Health, 2012)

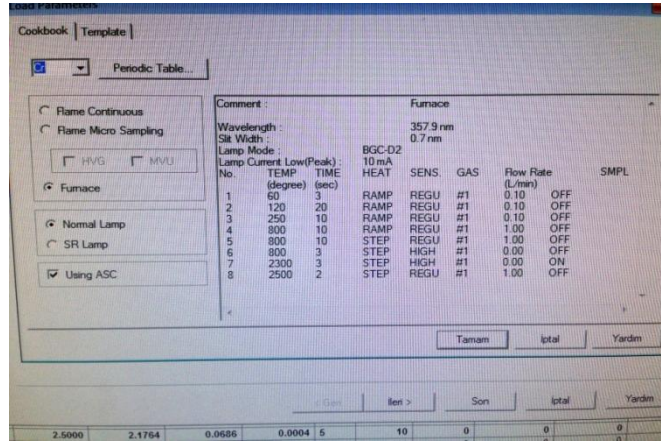
- I.** Androjen salınımı (klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm)
- II.** Ovarian disfonksiyon (oligo-anovulasyon ve/veya polikistikover morfolojisi)
- III.** Diğer androjen üreten veya ovulatuvar disfonksiyon yaratan durumların dışlanması

3.2.3 Krom (Cr) ölçüm yöntemi

Stok standart çözeltisi hazırlamak için; 1mL standart kitden alındı ve ultra saf su ile 1000 mL'lik stok hazırlandı. Bu stok çözelti kullanılarak 1, 2.5, 5 ve 10 ppb'lik krom içeren standart çözeltiler elde edildi. Bu standart çözeltiler cihazda okutuldu. Absorbans ve konsantrasyon değerleri kullanarak cihazdan standart grafikleri elde edildi (Şekil 5).



Şekil 6. Krom standart grafiği



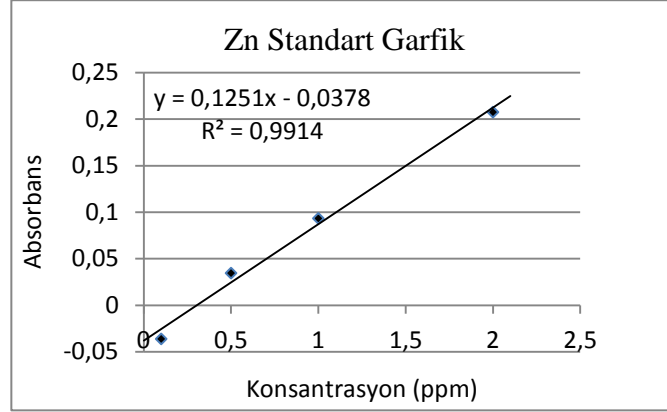
Şekil 7. Kromun çalışıldığı sıcaklık programı

Çalışma tarihinde derin dondurucudan çıkarılan serum örnekleri; atomik absorpsiyon cihazında, her örnek için farklı mikro pipet uçlarının kullanıldığı otomatik pipetlerle alet kalibre edildikten sonra, grafit fırın içerisine 100 µl serum içerisine 100 µL % 0,3'lük nitrik asit (HNO₃) konularak 2 kat seyreltildi ve vortekslendi (Karagün 2005).

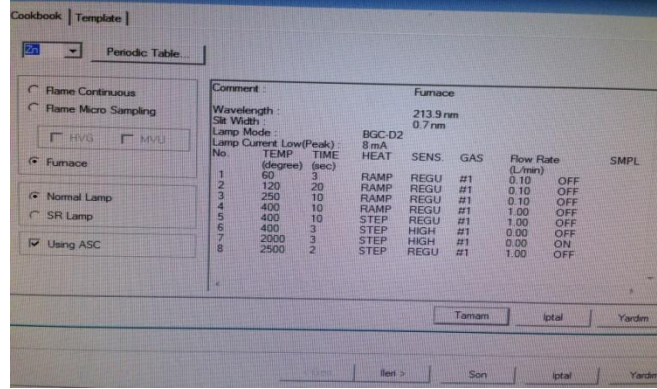
Hazırlanan numuneler AA-7000 Atomic Absorpsiyon Spectrophotometer (Shimadzu Japan) atomik absorpsiyon spektrofotometresinde 357,9 nm dalga boyunda ölçüldü. Okunan absorbans değerleri kaydedildi.

3.2.4. Çinko (Zn) ölçüm yöntemi

Stok standart çözeltisi hazırlamak için; 1mL standart kitden alındı ve ultra saf su ile 1000 mL'lik stok hazırlandı. Bu stok çözelti kullanılarak 0.1, 0.5, 1 ve 2 ppm'lik Zn içeren standart çözeltiler elde edildi. Bu standart çözeltiler cihazda okutuldu. Absorbans ve konsantrasyon değerleri kullanarak cihazdan standart grafiği elde edildi (Şekil 7).

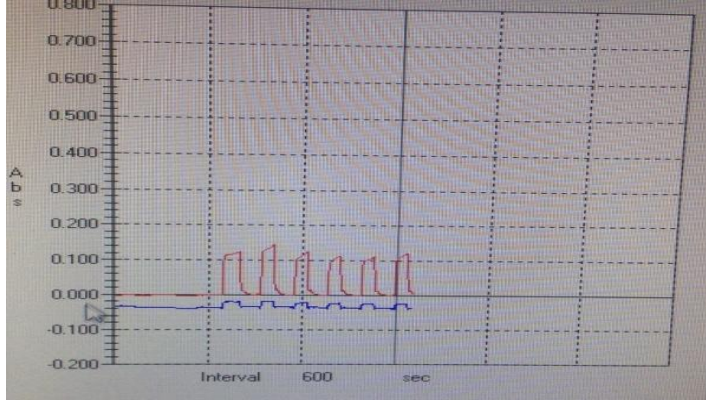


Şekil 8. Çinko standart grafiği



Şekil 9. Çinkonun çalışıldığı sıcaklık programı

Çalışma tarihinde derin dondurucudan çıkarılan serum örnekleri; atomik absorpsiyon cihazında, her örnek için farklı mikro pipet uçlarının kullanıldığı otomatik pipetlerle alet kalibre edildikten sonra, 1000 µL serum içerisine 9000 µL % 0,3'lük nitrik asit (HNO₃) konularak 10 kat seyreltildi ve vortekslendi (Emre, 2011).

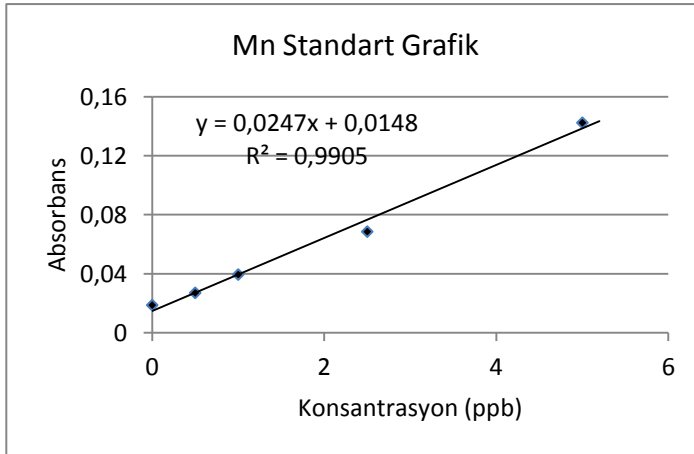


Şekil 10. Çinko sonuç pikleri

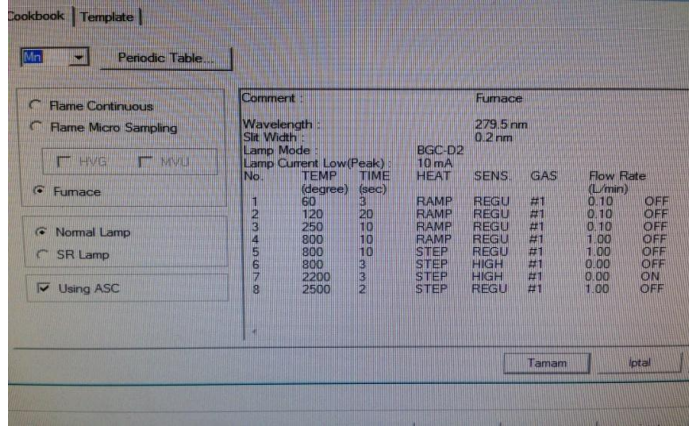
Hazırlanan numuneler AA-7000 Atomic Absorbsiyon Spectrophotometer (Shimadzu Japan) atomik absorpsiyon spektrofotometresinde 213,9 nm dalga boyunda ölçüldü. Okunan absorbans değerleri kaydedildi.

3.2.5 Mangane (Mn) ölçüm yöntemi

Stok standart çözeltisi hazırlamak için; 1mL standart kitden alındı ve ultra saf su ile 1000 mL'lik stok hazırlandı. Bu stok çözelti kullanılarak 0, 0.5, 1.0, 2.5 ve 5 ppb'lik Mn içeren standart çözeltiler elde edildi. Bu standart çözeltiler cihazda okutuldu. Absorbans ve konsantrasyon değerleri kullanarak cihazdan standart grafikleri elde edildi (Şekil 10).

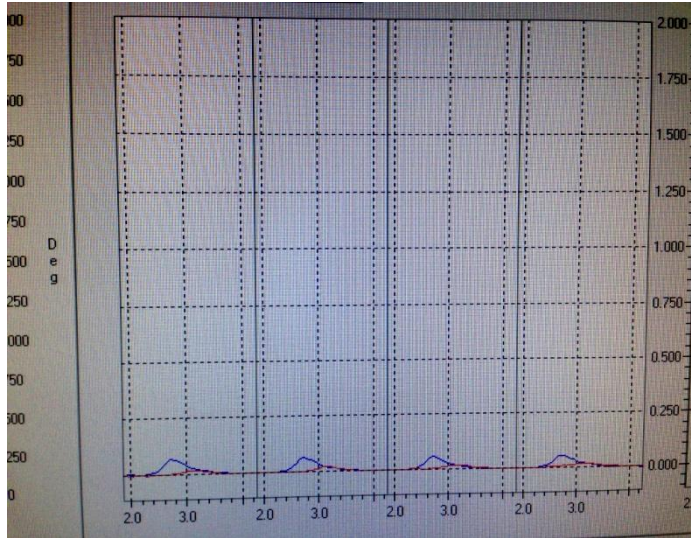


Şekil 11. Mangane standart grafiği



Şekil 12. Manganın çalışıldığı sıcaklık programı

Çalışma tarihinde derin dondurucudan çıkarılan serum örnekleri; atomik absorpsiyon aletinde, her örnek için farklı mikro pipet uçlarının kullanıldığı otomatik pipetlerle alet kalibre edildikten sonra, 100 µL serum içerisine 100 µL % 0,3'lük nitrik asit (HNO₃) konularak 2 kat seyreltildi ve vortekslendi (Emre, 2011).

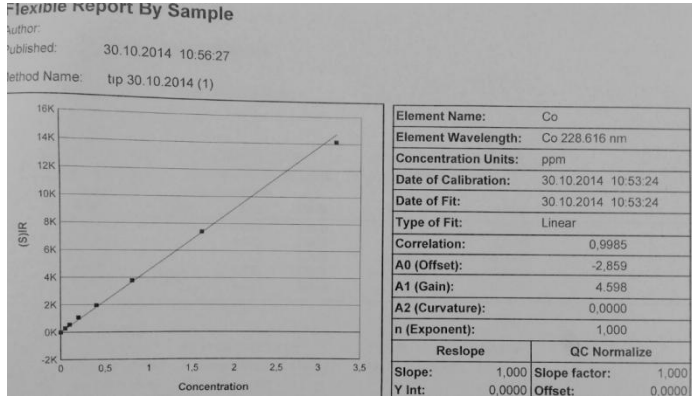


Şekil 13. Mangana sonuç pikleri

Hazırlanan numuneler AA-7000 Atomic Absorpsiyon Spectrophotometer (Shimadzu Japan) atomik absorpsiyon spektrofotometresinde 279,5 nm dalga boyunda ölçüldü. Okunan absorbans değerleri kaydedildi.

3.2.6. Kobalt (Co) ölçüm yöntemi

Stok standart çözeltisi hazırlamak için; 1mL standart kitden alındı ve ultra saf su ile 1000 mL'lik stok hazırlandı. Bu stok çözelti kullanılarak 0, 0.5, 1.0 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5 ppm'lik Co içeren standart çözeltiler elde edildi. Bu standart çözeltiler cihazda okutuldu. Absorbans ve konsantrasyon değerleri kullanarak cihazdan standart grafikleri elde edildi (Şekil 13).



Şekil 14. Kobalt standart grafiği

Thermo Scientific İCAP 6000 Series-İCAP 6300 Duo (England) ICP (İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometresi)'nde serum Co miktarı ölçüldü. Elde edilen absorbans değerleri kaydedildi.

3.3. İstatistik Analiz

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma değerler olarak ifade edilmiştir. Bu özellikler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Student T testi yapılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla; gruplar arasında Pearson korelasyon katsayısı r olarak hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi % 5 ($p < 0,05$) olarak alınmış ve SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Yaş: Çalışmaya alınan 40 hastanın yaşları 18-40 arasında değişmekte olup ortalama yaş 23,5±5,7 bulundu. Kontrol grubuna alınan 40 hastanın yaşları 18-40 yaş arasında değişmekte olup ortalama yaş 26,9±4,6 bulundu. Hasta ve kontrol grubunun yaşları arasında istatistik olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 9. Araştırma kapsamına alınan gruplara ait tanımlayıcı istatistikler

	Yaş	Sayı
Hasta	23,5±5,7	40
Kontrol	26,9±4,6	40

* $p<0,05$ anlamlı

Hormon testleri: İnsülin PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). DHEA-S değerleri PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). FSH değerleri PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). LH açısından gruplar arasında istatistik olarak fark saptanmadı. LH/FSH açısından gruplar arasında istatistik olarak fark saptanmadı. SHBG açısından gruplar arasında istatistik olarak fark saptanmadı. Testosteron açısından gruplar arasında istatistik olarak fark saptanmadı.

Tablo 10. Gruplara göre hormon testlerinin istatistik sonuçları

Parametreler	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	p
DHEA-S ($\mu\text{g/dL}$)	349,7390 ± 124,9753 *	224,6475 ±102,4737	0,001
SHBG (nmol/L)	40,3244 ± 34,4722	55,3300 ± 43,0768	0,087
İnsülin (mg/dL)	24,2244 ± 21,8609 *	7,5450 ± 3,8413	0,001
FSH (mIU/mL)	4,0502 ± 1,5220 *	6,9805 ± 7,8960	0,022
LH (mIU/mL)	7,7553 ± 5,3290	7,7957 ±10,6359	0,983
LH/FSH (>1,5)	6,5745 ± 2,97046	1,2623 ± 1,1966	0,262
Testosteron (nmol/L)	1,7248 ± 0,6127	1,5010 ±0,5760	0,094

* $p<0,05$ anlamlı

Biyokimyasal testler: Glukoz değerleri PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Trigliserid düzeyleri PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Kolestrol açısından gruplar arasında istatistik olarak fark saptanmadı. HDL açısından gruplar arasında istatistik olarak fark saptanmadı.

Tablo 11. Gruplara göre biyokimyasal testlerin istatistik karşılaştırma sonuçları

Paramtreler	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	p
Glukoz (mg/dL)	84,146 ± 12,5171 *	71,7750 ± 9,2028	0,001
Trigliserit (mg/dL)	118,2195 ± 65,6039 *	81,1250 ± 34,8956	0,002
HDL (mg/dL)	45,0000 ± 10,5688	44,3250 ± 9,5766	0,764
Kolesterol (mg/dL)	161,7561 ± 34,2321	148,4000 ± 30,1966	0,067

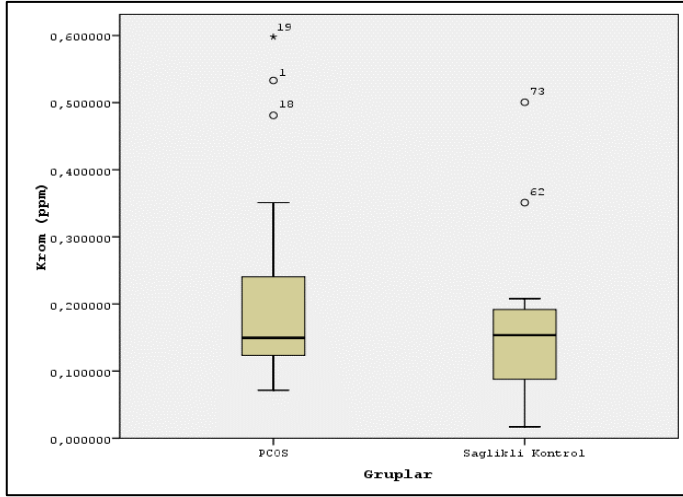
* $p<0,05$ anlamlı

Krom: Serum krom (Cr) seviyeleri açısından gruplar arasında istatistik olarak fark saptanmadı.

Tablo 12. Gruplara göre kromun istatistik karşılaştırma sonuçları

Parametre	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	p
Krom (ppb)	0,2160 ± 0,1502	0,1684 ± 0,1174	0,302

* $p<0,05$ anlamlı



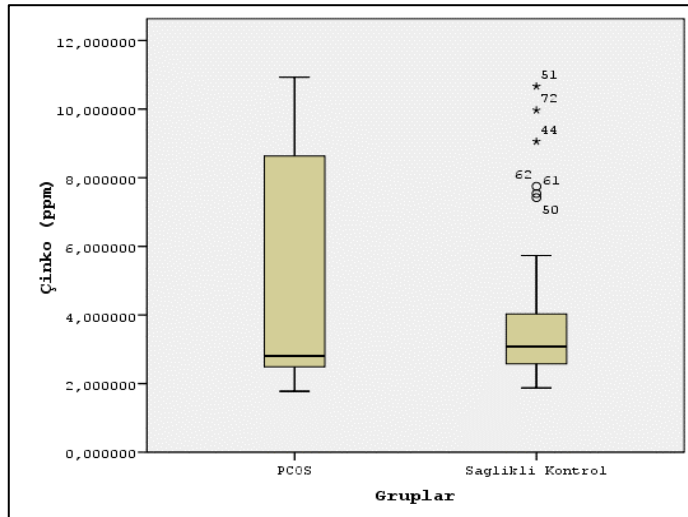
Şekil 15. Kromun hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı

Çinko: Serum çinko (Zn) seviyeleri açısından gruplar arasında istatistik olarak fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 13. Gruplara göre çinkonun istatistik karşılaştırma sonuçları

Parametre	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	p
Çinko (ppm)	4,8815 ± 3,2364	3,9304 ± 2,2162	0,128

* $p<0,05$ anlamlı



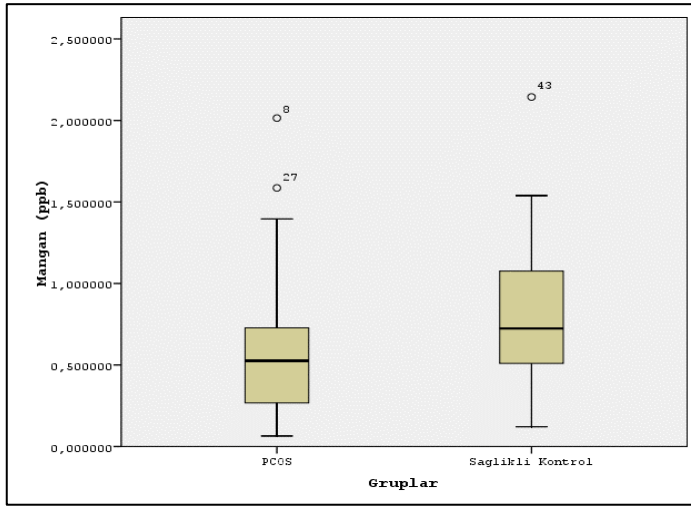
Şekil 16. Çinkonun hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı

Mangan: Serum mangan (Mn) seviyeleri PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).

Tablo 14. Gruplara göre manganın istatistik karşılaştırma sonuçları

Parametre	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	p
Mangan (ppb)	0,5787 ± 0,4289 *	0,8068 ± 0,4248	0,019

* $p<0,05$ anlamlı



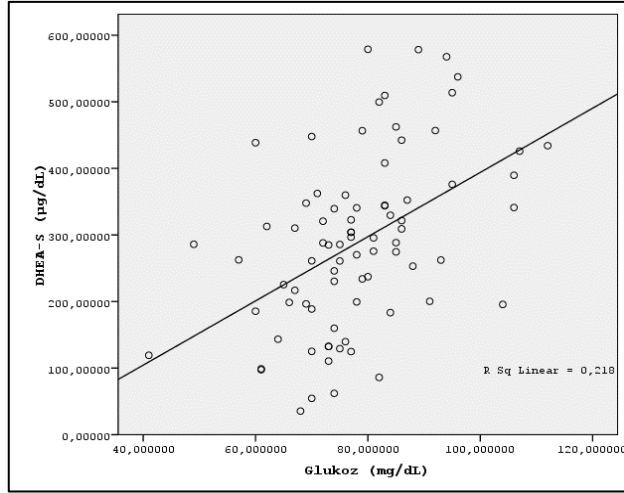
Şekil 17. Manganın hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı

Kobalt: Serum kobalt (Co) seviyeleri açısından gruplar arasında istatistik olarak fark saptanmadı ($p<0,05$).

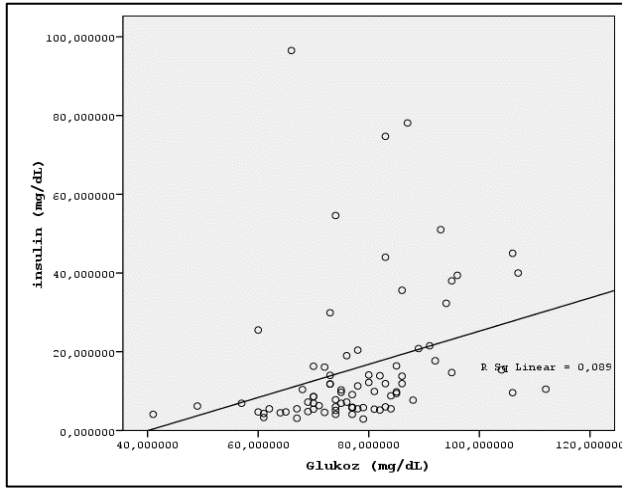
Tablo 15. Gruplara göre kobaltın istatistik karşılaştırma sonuçları

Parametre	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	p
Kobalt (ppm)	0,0008 ± 0,0001	0,0030 ± 0,0100	0,344

* $p<0,05$ anlamlı



Şekil 18. DHEA-S ile glukoz arasındaki pozitif kolerasyon



Şekil 19. İnsülin ile glukoz arasındaki pozitif kolerasyon

Tablo 16: Araştırma kapsamına alınan gruplara ait tanımlayıcı istatistikler

	Yaş	Sayı	
Hasta	23,5±5,7	40	
Kontrol	26,9±4,6	40	
Ölçülen Testler	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	p
DHEA-S (µg/dL)	349,7390 ± 124,9753 *	224,6475 ±102,4737	0,001
SHBG (nmol/L)	40,3244 ± 34,4722	55,3300 ± 43,0768	0,087
Testosteron (nmol/L)	1,7248 ± 0,6127	1,5010 ±0,5760	0,094
İnsülin (mg/dL)	24,2244 ± 21,8609 *	7,5450 ± 3,8413	0,001
Glukoz (mg/dL)	84,146 ± 12,5171 *	71,7750 ± 9,2028	0,001
Trigliserit (mg/dL)	118,2195 ± 65,6039 *	81,1250 ±34,8956	0,002
HDL (mg/dL)	45,0000 ± 10,5688	44,3250 ± 9,5766	0,764
Kolesterol (mg/dL)	161,7561± 34,2321	148,4000 ±30,1966	0,067
FSH (mIU/mL)	4,0502 ± 1,5220 *	6,9805 ± 7,8960	0,022
LH (mIU/mL)	7,7553 ± 5,3290	7,7957 ±10,6359	0,983
HOMA-IR (>2,7)	5,0661 ± 4,4449 *	1,3508 ± 0,7635	0,001
Çinko (ppm)	4,8815 ± 3,2364	3,9304 ± 2,2162	0,128
Kobalt (ppm)	0,0008 ± 0,0001	0,0030 ± 0,0100	0,344
Krom (ppb)	0,2160 ± 0,1502	0,1684 ± 0,1174	0,302
Mangan (ppb)	0,5787 ± 0,4289 *	0,8068 ± 0,4248	0,019
LH/FSH (>1,5)	6,5745 ± 2,97046	1,2623 ± 1,1966	0,262
Glukoz / İnsülin (<4,5)	6,5157 ± 4,5093*	11,4465 ± 4,8849	0,001

*p<0,05 anlamlı

DHEA-S değerleri PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). İnsülin düzeyleri PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). Glukoz değerleri PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). Trigliserid düzeyleri PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). FSH değerleri PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,05). HOMA-IR seviyeleri PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). Akş/İnsülin oranı değerleri PKOS hastalarında kontrol

grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). LH, LH/FSH, SHBG, Kolesterol, testosteron, HDL açısından gruplar arasında istatistik olarak fark saptanmadı. Ayrıca serum mangan (Mn) seviyeleri PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Serum çinko (Zn), krom (Cr) seviyeleri ve kobalt (Co) düzeyleri açısından gruplar arasında istatistik olarak fark saptanmadı (Tablo 16).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), kadınlarda yaşamları boyunca endometrium kanseri, over kanseri, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı gibi çok ciddi sonuçlara yol açabilecek bir hastalıktır (Marx ve Mehta, 2003). PKOS ile ilgili yapılan bir çalışmada 15-40 yaş arasındaki kadınları çalışmaya dahil eden Memili ve ark. (2009)'ı 61 PKOS hastası [yaşları 15-40 ($25,34 \pm 6,19$)] ile 40 bireylik kontrol grubunu [18-37 ($27,8 \pm 4,99$)] almış, hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark bulamamıştır ($p=6,01$). Çalışmamız 40 adet 18-40 yaş arasındaki PKOS hastası ile 40 adet sağlıklı bireylik kontrol grubundan oluşmaktadır. Çalışmamıza aldığımız 40 hastanın yaşları 18-40 arasında değişmekte olup ortalaması $23,5 \pm 5,7$ bulundu. Kontrol grubuna alınan 40 bireyin yaşları 18-40 yaş arasında değişmekte olup ortalaması $26,9 \pm 4,6$ bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında yaşları açısından istatistik olarak anlamlı fark yoktu.

Polikistik over sendromlu hastaların yaklaşık % 50'si obezdir, obezitenin PKOS'u kolaylaştırıcı bir etken mi yoksa hastalığın sonucu mu olduğu halen tartışmalıdır. Ayrıca PKOS'lu hastaların yaklaşık % 70'inde anormal serum lipit profiline rastlanmaktadır (Ak Yıldırım ve Memişoğulları 2011). Bağış ve ark. (2008) yaptıkları çalışmalarında 235 PKOS hastasında lipid parametreleri incelemiş hastaların % 19'unda total kolesterol 200 mg/dL'nin üzerinde, HDL değerleri hastaların % 71,1'inde 50 mg/dL'nin altında, trigliserid değerleri ise hastaların % 15'inde 150 mg/dL'nin üzerinde olduğunu belirlemişlerdir. Biz ise çalışmamızda PKOS hastalarının % 7,3'ünde lipid profili olarak kolestrolü 200 mg/dL'nin üzerinde, HDL değerlerini hastaların % 68,3'ünde 50 mg/dL'nin altında, trigliserid değerlerini ise hastaların %26,8'inde 150 mg/dL'nin üzerinde olduğunu belirledik. Elde ettiğimiz bu sonuçlar daha önceki çalışmalarla önemli ölçüde uygunluk göstermektedir. Bu da PKOS hastalarının lipit profili açısından DM, MS, kardiyovasküler hastalık gibi hastalıklara yatkınlığını da destekler niteliktedir.

Androjen fazlalığı PKOS patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. PKOS olgularının çoğunluğunda (% 60-% 80) hiperandrojenemi vardır (Shen ve ark., 2013). Lee ve ark. (2013)'ı PKOS hastalarında yaptıkları çalışmada hasta grupta testosteron

seviyelerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmalarında SHBG seviyeleri açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir. Dokras ve ark. (2005) 129 PKOS hastası ve 177 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmalarında PKOS grubu ve kontrol grubu arasında testosteron seviyeleri açısından anlamlı fark tespit etmişken ($p<0,05$), metabolik sendrom ve PKOS hastalarını karşılaştırdıklarında ise iki grup arasında testosteron seviyeleri açısından anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir. Brower ve ark.'nın (2013) 494 PKOS hastası ve 178 kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada total testosteron, serbest testosteron ve DHEA-S seviyelerini PKOS grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Legro ve ark. (1999) yaptıkları çalışmada PKOS ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmış ve PKOS hastalarında DHEA-S ve testosteron seviyelerini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulmuşlardır. Biz çalışmamızda DHEA-S değerlerini PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk ($p<0,05$). Elde ettiğimiz sonuçlara göre DHEA-S ile glukoz arasında pozitif kolerasyon vardı. Testosteron seviyeleri PKOS hastalarında yüksek olmasına karşın, kontrol grubuna göre istatistik olarak fark saptamadık. Çalışmamız hiperandrojenizm olan kadınlarda insülin direnci ve bozulmuş glukoz intöleransının geliştiğini desteklemektedir.

Kadınlarda doğum öncesi androjen fazlalığına maruz kalmanın, artmış LH üretimine ve sonuç olarak artmış ovaryan androjen üretimine yol açan, hipotalamik-hipofizer-ovaryan aksın nöroendokrin düzenin bozulmasına yol açtığı ifade edilmiştir (Şahin ve Aygün 2013). Chakraborty ve ark. (2013)'ı yaptıkları çalışmada LH/FSH oranını anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Lydic ve ark. (2006) iki ay boyunca günde 2 kez 500 µg Cr pikolinat tedavisi verdiği obez PKOS hastalarında yaptıkları çalışmalarında tedavi öncesi ve sonrası grupları arasında LH, FSH, LH/FSH, SHBG seviyeleri açısından istatistik olarak anlamlı fark tespit edememişlerdir. Yetkin ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada PKOS hastalarında LH, LH/FSH değerlerini kontrol grubuna göre yüksek, FSH ve SHBG değerlerini ise düşük bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda SHBG değerlerini hasta grupta, kontrol grubuna göre düşük bulmamıza rağmen iki grup arasında istatistik olarak anlamlı fark tespit etmedik. FSH değerlerini PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük olarak tespit ettik ($p<0,05$). LH seviyeleri açısından da iki grup arasında farklılık saptamadık. Hastalarda LH/FSH

düzeyleleri hasta grupta yüksek olmasına karşın iki grup arasında istatistik olarak fark gözlenmedi. LH/FSH oranının PKOS'lu hastalarda yüksek olması, artmış ovaryan androjen üretiminin nedeni olarak düşünülebilir.

İnsülin direnci ve beraberinde kompensatuar hiperinsülinemi hem normal kiloda hem de obez PKOS hastalarında sık görülen bir bulgudur (Pişkinaya ve Yıldız, 2005). HOMA-IR veya intravenöz glukoz tolerans test tekniklerinin insülin direncini belirlemede OGTT, glukoz/insülin oranı veya açlık insülin düzeyi yöntemlerine göre daha sensitif oldukları kabul edilmektedir (Güler, 2007). Biz çalışmamızda IR'yi saptamak için, AKŞ/insülin oranı, HOMA-IR değerlerini kullandık. Literatürde kullanılan yöntemlere göre farklı insülin rezistans varlığı oranları tesbit edilmiştir. HOMA-IR değeri için belirlenmiş uluslararası bir sınır değeri yoktur. Bölgesel ve ırksal değişimler söz konusu olduğundan toplumumuzda HOMA'nın 2.4-2.7'nin üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği de bazı yayınlarda bildirilmiştir. (Gokcel ve ark., 2003; Çeğil 2009). Bağış ve ark. (2008) yaptıkları çalışmalarında PKOS hastalarında HOMA için eşik değeri 2.24 olarak almış ve 112 hastanın 52'sinde (% 46.4) insülin direnci saptamışlardır. Dokras ve ark. (2005) yaptıkları çalışmalarında PKOS'lu metabolik sendrom gelişmiş hastalarda insülin direnci belirteçlerini yüksek tespit etmiş olmalarına rağmen metabolik sendrom gelişmemiş PKOS grubunda anlamlı yükseklik göstermişlerdir. Turan ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada 89 PKOS hastasında % 34 oranında insülin direnci tespit etmişlerdir. Memili ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada PKOS hastalarında insülin direnci ve insülin düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulurken ($p=0,031$ ve $p=0,007$), glukoz düzeyinde anlamlı fark saptamamışlardır ($p=0,463$). Çeğil (2009), yaptığı çalışmaya göre IR indekslerine göre HOMA % 66,1, AKŞ/insülin: % 54.2, OGTT 2. saat: % 32.2 olarak tesbit etmiştir. Bu veriler bizim verilerimizle benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda HOMA-IR eşik değerini 2.7 olarak aldık ve insülin direnci, insülin düzeyi ve glukoz düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek belirledik (sırası ile, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). İnsülin ve glukoz arasında pozitif kolerasyon tespit ettik. PKOS'lu olgularda insülin direnci prevalansını HOMA-IR oranı ile % 61, açlık glukoz/insülin oranı ile % 43,9 olarak tesbit ettik. Kontrol grubunda HOMA-IR prevalansı % 7,5 açlık glukoz/ insülin oranı ile insülin direnci prevalansı % 5 idi.

Krom (Cr), karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında önemli fonksiyonları olan bir elementtir. Cr, normal glukoz toleransının idamesinde fonksiyon görür ve bunu insülinin etkinliğini arttırarak gösterir (Yerlikaya ve Toker, 2012). Üç değerli Cr'un (Cr^{+3}) insülinin etkisine yardımcı olarak glukozun hücre içine girişini arttırdığı düşünülmektedir. Cr'un bu etkisi insülin ile birlikteyken meydana gelmektedir. Kan glukoz seviyesi normal düzeye geldiğinde, hücrelerden düşük molekül ağırlıklı Cr salgılanarak insülinin etkilerini sonlandırmaktadır. Cr'un hücre membranına glukoz transferini, insülin düzeyindeki artışı sağlayarak sebep olduğu rapor edilmiştir (Geyikli ve Bayıl, 2008). Sreejayan ve ark. (2008) yaptıkları çalışmalarında obezite ile ilişkili insülin direnci ve diyabetin tedavisinde Cr'un yararlı etkileri olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Basaki ve ark. (2012) yaptıkları çalışmalarında Cr indekslerini tip 2 diyabetli hastalarda yüksek bulmuşlar ve hasta grubunda Zn ve Cr seviyelerini kontrol grubuna göre istatistik açıdan anlamlı olarak düşük ölçmüşlerdir. Bunu da Cr'un glukoz metabolizmasında insülini etkilemesi ile ilişkilendirmişlerdir. Karagün (2005) diyabetli hastalarda yaptığı çalışmada yeni ve eski tanıli diyabetik hasta gruplarında plazma ve eritrosit Cr düzeyleri ile birlikte idrar ile atılan Cr miktarının düşük bulunmasını, hastalarda negatif bir Cr dengesinin olduğuna yorumlamıştır. Ayrıca Karagün (2005) düşük plazma ve eritrosit Cr düzeylerinin, insülin fonksiyonunu negatif etkileyerek, diyabetik hastalardaki yüksek glukoz düzeylerine katkı sağlayabileceğini not etmiştir. Çalışmamızda serum Cr değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Taradığımız literatürde PKOS hastalarında Cr'un çalışılmadığını gözlemledik. Bizim çalışmamızın literatür çalışmalarına katkıda bulunabileceğini düşündük. PKOS'da Cr düzeylerinin tespit edilmesi açısından daha ayrıntılı ve olgu sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çinko (Zn), insülinin sentezi, depolanması ve sekresyonuyla birlikte yapısal bütünlüğünün sağlanması ve üç boyutlu yapısının korunmasında da rol almaktadır. Bu nedenle Zn eksikliğinde pankreas adacık hücrelerinde insülin salınımı olumsuz etkilenmektedir (Ülger ve Coşkun 2003). PKOS hastalarında yapılan çalışmalarda Zn ile ilgili farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Kurdoğlu ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada serum Zn seviyesini PKOS hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulmuştur. Vashum ve ark. (2014) diyabetik, pre-diyabetik ve normal kan şekeri olan grupları karşılaştırmış, fakat gruplar arasında istatistik olarak farklılık bulmamıştır.

Garcia ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada insülin direncinde lipid profilini ve Zn'yu araştırmış çinko düzeylerini anlamlı düzeyde düşük tespit etmiştir. Aynı çalışmada HOMA indeksi ve Zn arasında pozitif kolerasyon saptamış ve HOMA ve insülin değerleri arttığında Zn seviyelerinin düştüğünü bildirmişlerdir. Güler (2007) yaptığı çalışmada ortalama serum Zn seviyelerini PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuştur. Bu durumu PKOS ve kontrol grupları arasında ortalamaları istatistik olarak anlamlı derecede farklı bulunan (BMİ, çinko, trigliserid/HDL oranı ve homosistein) değişkenlerin PKOS'u belirleme etkileri multiple logistik regresyon analizi ile incelediğinde sadece çinkonun, PKOS'u belirlemede istatistik olarak önemli bağımsız bir değişken olması ile açıklamıştır. Chakraborty ve ark. (2013) yapmış oldukları bir çalışmada PKOS tanısı konmuş hastalarda Zn düzeylerini ölçmüş olup, iki grup arasında serum Zn seviyeleri açısından istatistik olarak anlamlı bir fark tespit etmediğini belirtmiştir. Çalışmamızda PKOS grubunda serum Zn seviyelerini yüksek bulmamıza karşın, hasta grubu ile sağlıklı grup arasında serum Zn seviyeleri açısından istatistik olarak anlamlı bir fark belirlemedik. PKOS hastalarında yüksek serum Zn seviyeleri artmış insülin duyarlılığı ile ilişkilendirilebilir.

Mangan (Mn), piruvat karboksilaz, mitokondriyal süperoksit dismutaz ve glukozil transferaz gibi önemli enzimlerin aktiviteleri için gerekli esansiyel bir elementtir. Mn, insülin sentezi ve sekresyonu için gerekli olduğu da öne sürülmektedir. Düşük Mn düzeyinde pankreas fonksiyonlarının ve OGTT'nin bozulduğu bildirilmiştir. Ayrıca Mn, oksidatif strese karşı vücudu koruyucu özellik taşıyan bir metalloenzim olan SOD'nin yapısında kofaktör olarak bulunmaktadır (Mehmetoğlu 2007; Kazi ve ark., 2008). Choi ve Bae (2013) yaptıkları çalışmada metabolik sendromlu hastalarda Mn seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuş fakat, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. Kurtoğlu ve ark. (2012) yapmış oldukları bir çalışmada PKOS tanısı konmuş hastalarda kan mangan düzeylerini hasta grubunda kontrol grubuna göre yarı yarıya daha düşük bulmuşlardır. Bu durumu PKOS hastalarında oksidatif strese bağlı olarak Mn seviyelerinin antioksidan savunma sisteminde kullanılmasıyla ilişkilendirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, Mn seviyesi antioksidan savunma sisteminde kullanılmasıyla azalmıştır şeklinde yorumlanabilir. Chakraborty ve ark. (2013) yapmış oldukları bir çalışmada PKOS tanısı konmuş hastalarda serum Mn düzeylerini hasta grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde

düşük bulmuşlardır. Bu sonuçlar çalışmamızla birebir örtüşmektedir. Biz de çalışmamızda serum Mn seviyelerini PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulduk ($p < 0,05$).

Kobalt (Co)'ın kan şekerini düşürücü etkisi olduğu rapor edilmiştir (Yıldırım ve Büyükbingöl, 2002). Saker ve ark. (1998)'ı yaptıkları çalışmalarında CoCl'ün yüksek glukoz seviyesini azaltıcı etkisini belirtip, bunu CoCl'ün sistemik glukoz üretimini azaltıp, doku glukoz tutulumunu arttırarak gösterdiğini belirtmişlerdir. Yıldırım ve Büyükbingöl (2002) yaptıkları çalışmada Co kullanımının diyabette böbrek dokularında artan oksidan stresin azalmasında ve/veya önlenmesinde önemli rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Kurdoğlu ve ark. (2012) PKOS hastalarında yaptıkları çalışmada serum Co seviyelerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Yaptığımız çalışmada serum Co seviyelerini PKOS hastalarında düşük bulmamıza rağmen sağlıklı kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık ($p > 0,05$). Çalışmamızda Co'nun PKOS hastalarında oksidatif strese bağlı olarak Mn benzeri etki gösterdiğini ve antioksidan savunma sisteminde kullanılmasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ile sonuçların daha iyi değerlendirilebileceği kanısındayız.

Yaptığımız araştırmada PKOS'lu hastalarda TG, insülin ve glukoz düzeylerinin yüksek tespit edilmesi ve hastaların %61'inin insülin direncine sahip olması nedeniyle bu hastalarda infertilite ile birlikte koroner kalp hastalığı, diabetes mellitus gibi uzun dönem sağlık risklerinin de arttığı görülmektedir. Ayrıca oksidatif stresin azaltılmasında görev yapan SOD enzimi tarafından kofaktör olarak Mn iyonunun kullanıldığı göz önüne alındığında, PKOS hastalarında serum Mn düzeylerinin düşük olmasının sebebi olarak söz konusu hastalarda diyabet ile birlikte oksidatif stresin arttığını söyleyebiliriz. Ayrıca Mn düzeylerinin düşük olmasının PKOS'tan kaynaklı olup olmadığının aydınlatılabilmesi için daha spesifik ve ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak PKOS hastalarında insülin direncinin önem arz ettiği ve bununla beraber insülin direnci ile ilişkilendirebileceğimiz eser elementlerin serum seviyeleri ile birlikte tam kan ve idrar örneklerinde de ölçümlerinin yapılacağı daha geniş katılımlı çalışmaların yapılmasının uygun olacağı kanaatine varılmıştır.

ÖZET

Zirek AK, Polikistik over sendromlu hastalarda insülin direnci ve eser elementlerin önemi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2014.

Polikistik over sendromu hastalığının etyopatogenezinde insülin direnci önemli rol oynar, Eser elementlerden bir kısmının metabolik bozukluk, obezite, insülin direnci gibi faktörler üzerinden polikistik over sendromuna etki ettiği, gelişiminde önemli rol aldığı bildirilmiştir. Bu çalışma polikistik over sendromlu hastalarda insülin direnci ve eser elementlerin öneminin anlaşılması için yapıldı. Çalışma için YYÜ Tıp Fak. Dursun Odabaş Tıp Merkezi İlaç Dışı Klinik Uygulamalar Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan etik kurul izni alındıktan sonra Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Dahiliye Endokrinoloji Polikliniğine başvuran "PKOS" tanısı konulmuş 40 kadın hasta çalışma grubu, ilimiz sınırları içinde yaşayan sağlıklı 40 kadın gönüllülük esasına göre kontrol grubu olarak alındı. Deney ve kontrol grubundaki bireyler bilgilendirildikten sonra kan örnekleri alındı. Elde edilen serumlarda insülin, glukoz (AKŞ), trigliserid, kolestrol, HDL, testosteron, DHEA-S, LH, FSH, SHBG, çinko (Zn), krom (Cr), kobalt (Co), mangan (Mn) değerleri ölçüldü. Elde edilen sonuçlara göre HOMA-IR, AKŞ/insülin, insülin, glukoz, trigliserid, DHEA-S değerleri PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, FSH ve Mn değerleri PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Her iki grupta da serum Zn, Co, Cr, HDL, testosteron, LH, SHBG, kolestrol, seviyeleri arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Yaptığımız çalışmada PKOS'lu hastalarda TG, insülin ve glukoz düzeylerinin yüksek tespit edilmesi ve hastaların %61'inin insülin direncine sahip olması nedeniyle bu hastalarda infertilite ile birlikte koroner kalp hastalığı, diabetes mellitus gibi uzun dönem sağlık risklerinin de arttığı görülmektedir. Ayrıca oksidatif stresin azaltılmasında görev yapan SOD enzimi tarafından kofaktör olarak Mn iyonunun kullanıldığı göz önüne alındığında, PKOS hastalarında serum Mn düzeylerinin düşük olmasının sebebi olarak söz konusu hastalarda diyabet ile birlikte oksidatif stresin arttığını söyleyebiliriz.

Anahtar sözcükler: Polikistik over sendromu, insülin direnci, çinko, kobalt, krom, mangan

SUMMARY

Zirek AK, Insulin resistance and the importance of trace elements in patients with polycystic ovary syndrome Yuzuncu Yil University School of Medicine Department of Biochemistry, M.Sc (graduate thesis) Van, 2015, Insulin resistance plays an important role in the pathogenesis of Polycystic ovary syndrome. Some of the trace element can influence the PCOS through the factors such as, metabolic disorders, obesity, insulin resistance and it has been reported that they have an important role in the development of PCOS. The aim of this study was to measure serum levels of essential trace elements and determining insulin resistance in patients with PCOS. A total of 80 (40 patients with PCOS and 40 healthy controls) women were included in the study from Yuzuncu Yil University School of Medicine Department of Endocrinology. Non-Drug Clinical Applications are taken permission from the local ethics committee for the study. Blood samples were obtained after informed individuals in the PCOS and healthy control groups. Insulin, glucose (FPG), triglycerides, total cholesterol, HDL-c, testosterone, DHEA-S, LH, FSH, SHBG, zinc (Zn), chromium (Cr), cobalt (Co), manganese (Mn) were measured in in both patient and control groups. According to the results, HOMA-IR, fasting glucose / insulin, insulin, glucose, triglycerides, DHEA-S levels were significantly higher than the control group in PCOS patients, FSH and Mn values were significantly lower than the control group in PCOS patients ($p < 0.05$). Significant differences between serum Zn, Co, Cr, HDL-c, testosterone, LH, SHBG, total cholesterol levels were observed in both groups ($p > 0.05$). In our study, because of determining high levels of TG, insulin, glucose and 61% of patients with insulin resistance, we suggest that, the long term health risks such as diabetes mellitus, coronary heart disease may also be increased with infertility. In addition, considering the Mn ions are used as a cofactor by SOD in reducing oxidative stress, we suggest that increased oxidative stress in insuline resistance as the reason for the low serum levels of Mn in patients with PCOS.

Keywords ; Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, zinc, cobalt, chromium, manganese

KAYNAKLAR

Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu (2011). Polikistik over sendromu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Klavuzu, 5, 87-93.

Ak Yıldırım H, Memişoğulları R (2011). Polikistik over sendromu'nda gözlenen biyokimyasal bozukluklar, *Konuralp Tıp Dergisi* , 3, 1, 42-48.

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE , Legro R.S, NormanRJ, Taylor AE., Witchel SF (2006). Position statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An androgen excess society guideline, *J Clin Endocrinol Metab*, 1, 11, 4237– 4245.

Bağış HF, Hacivelioglu S, Haydardedeoğlu B, Şimşek E, Çok T, Parlakgümüş A, Poçan G (2008). Polikistik over sendromlu hastalarda insülin rezistansı, bozulmuş glukoz tolerans testi ve diabetes mellitus sıklığı, *Journal of Turkish Obstetric and Gynecology Society*, 5, 2, 99- 104.

Baysal B (2008). Polikistik over sendromu, adolesan sağlığı II, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri sempozyum dizisi, 63, 99-107.

Belgemen T, Akar N (2004). Çinkonun yaşamsal fonksiyonları ve çinko metabolizması ile ilişkili genler, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 57, 3.

Blank SK, Helm KD, McCartney C.R, Marshall JC (2008). Polycystic ovary syndrome in adolescence, *New York Academy of Sciences*, 1135, 76–84.

Brower M, Brennan K, Pall M, Azziz R (2013). The severity of menstrual dysfunction as a predictor of insulin resistance in PCOS, *J Clin Endocrinol Metab*, 98 (12), 1967–1971.

Chakraborty P, Goswami SK., Rajani S, Sharma S, Kabir SN, Chakravarty B, Jana K (2013). Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance, *Plos One*, 8,5.

Choi MK, Bae YJ (2013). Relationship between dietary magnesium, manganese, and copper and metabolic syndrome risk in Korean adults: the Korea national health and nutrition examination survey (2007–2008), *Biol Trace Elem Res*, 156, 56–66

Cuğ S (2012). Polikistik over sendromlu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası dönemde,elektrodermal aktivite bulgularının, insülin direnci ve hormonal değerlendirme sonuçlarıyla olan ilişkisi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Kayseri.

Çeğil Y (2009). Polikistik over sendromlu hastalarda hormon düzeyleri ile insülin düzeylerinin araştırılması, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Edirne.

Çelen İ, Şenol F, Muezzinoğlu T (2011). Prostat kanserinde eser elementlerin rolü, *Üronkoloji Bülteni*, 6,2,28.

Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH (2005). Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome, *Obstet Gynecol*, 106, 1, 131–137.

Dutta TK, Mukta V (2012). Trace element, *Medicine Update*, 22, 355-356.

Düzgün D (2011). Diyabetik tavşanların kan ve intraoküler sıvılarında ozmotik basınçla Zn, Cu, Cr eser elementlerinin araştırılması, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.

Ekmekcioglu C, Prohaska C, Pomazal K, Steffan I, Schernthaner G, Marktl W (2001). Concentrations of seven trace elements in different hematological matrices in patients with type 2 diabetes as compared to healthy controls. *Biol Trace Elem Res* 79:205–219

Emre Ö (2011). Kolon kanserli hastalarda kemoterapi öncesi ve sonrası bazı iz element mineral madde ve ağır metallerin (Cr, Al, Se, Pb, Cd, Mn, Cu, Mg, Zn, Co ve Ca) saptanması, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Van.

Evlıyaoğlu O (2011) Polikistik over sendromu ve hirsutizm *Türk Ped Arş.* 46 , 97-102

Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White1 D, Williamson R, McCarthy M (1997). The genetic basis of polycystic ovary syndrome, *Human Reproduction*, 12, 12, 2641–2648.

García OP, Ronquillo D, Caamaño MDC, Martínez G, Camacho M, López V, Rosado JL (2013). Zinc, iron and vitamins A, C and E are associated with obesity, inflammation, lipid profile and insulin resistance in Mexican school-aged children, *Nutrients*, 5, 5012-5030.

Geyikli İ, Bayıl S (2008). Kromun insülin duyarlılığı ile ilişkisi, *Gaziantep Tıp Dergisi*, 14, 59-63.

Gokcel A, Baltali M, Tarım E, Bağis T, Gumurdulu Y, Karakose H, Yalcin F, Akbaba M, Guvener N (2003). Detection of insulin resistance in Turkish adults: a hospital-based study, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 5, 126–130.

Gülcü F, Parmaksız A, Kıdır M, Gürsu MF (2006) Metabolik sendrom, *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 1, 3.

Güler İ, Himmetoglu Ö, Turp A, Erdem A, Erdem M, Onan MA, Taskiran Ç, Yavuz Taslipinar M, Guner H (2014). Zinc and homocysteine levels in polycystic ovarian syndrome, *Springer Science+Business Media New York*, 158, 297–304

Homburg R (2008). Polycystic ovary syndrome, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 22, 2, 261–274,

Kalan I, Yeşil Y (2010). Obezite ile ilişkili kronik hastalıklar, *Mised*, 79, 80, 23-24

Karagün BŞ (2005). Çukurova Bölgesinde sağlıklı ve tip I diyabetli çocuk ve gençlerin plazma, eritrosit ve idrar krom düzeyleri, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, Adana.

Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, Kandhro GA (2008). Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients, *Biol Trace Elem Res*, 122, 1–18.

Kılıç D (2008). Metabolik sendrom ve metabolik kontrol durumuna göre tip 2 diabetes mellituslu hastalarda kanda krom düzeylerinin karşılaştırılması, Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Kurdoğlu Z, Kurdoğlu M, Demir H, Sahin HG (2012). Serum trace elements and heavy metals in polycystic ovary syndrome, *Human and Experimental Toxicology* 31, 5, 452-456.

Kurtul N, Pençe S, Çil MY, Aksoy H, Erman F (2007). Tip 2 diabetes mellituslularda çinko ve bakır değerleri ile cinsiyet ve yaş arasındaki ilişki, *Gaziantep Tıp Dergisi*, 7-12.

Lee H, Oh JY, Sung YA, Chung H (2013). Is insulin resistance an intrinsic defect in Asian polycystic ovary syndrome?, *Yonsei Med J* 54, 3, 609-614.

Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif (1999). A prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: A prospective, controlled study in 254 affected women, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84, 1, 165-169.

Lippincott's Illustrated Reviews (2007). Biyokimya, Nobet Tıp Kitapevi, İstanbul, 305-306.

Lydic ML, McNurlan M, Bembo S, Mitchell L, Komaroff E, Ph.Gelato M (2006). Chromium picolinate improves insulin sensitivity in obese subjects with polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril*, 86, 243–246.

Marx TL, Mehta AE (2003). Polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment over the short and long term, *Cleveland Clinic Journal Of Medicine*, 70, 1, 31.

Mehmetoğlu İ (2007). Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı, Nobel Tıp Yayınevi, İstanbul, 4, 295-314.

Memili S, Şar F, Memili V, Kazancıoğlu R (2009). Polikistik over sendromunda insülin direnci, *Haseki Tıp Bülteni*, 47, 1, 6-12.

Murri M, Insenser M, Escobar Morreale HF (2014). Metabolomics in polycystic ovary syndrome, *Clinica Chimica Acta*, 429, 181–188.

National Institutes of Health (2012). Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome, Final Report, 1-14.

Palomba S, Giallauria F, Falbo A, Russo T, Oppedisano R, Tolino A, Colao A, Vigorito C, Zullo F, Orio F (2008). Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study, *Human Reproduction*, 23, 3, 642–650.

Pasquali R, Gambineri A (2014) Treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome, *European Journal of Endocrinology*, 170, 2, 75-90.

Pişkinpaşa S, Yıldız BO (2005). Polikistik over sendromu, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 36, 168-174.

Polikistikoversendromu(PKOS):

<http://www.florenceferticenter.com/pkos.aspx>, Erişim:0.202.2015.

Roe AH, Dokras A (2013). The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents, *Reviews in Obstetrics & Gynecology*, 4, 2.

Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS), *Hum Reprod*, 19, 41-47.

Sevin C, Bayram M, Soyer C (2005). Polikistik over sendromunda rolü olan etyopatogenetik faktörler, *Türk Fertilité Dergisi*, 13, 3, 229-235.

Saker F, Ybarra J, Leahy P, Hanson RW, Kalhan SC, Ismail-Beigi F (1998). Glycemia-lowering effect of cobalt chloride in the diabetic rat: role of decreased gluconeogenesis, *The American Physiological Society*, 984-991.

Sharaf R, Saygılı H, Kartal A (2004). Polikistik over sendromlu hastalarda insülin direnci ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki, *J Turkish German Gynecol Assoc* 5, 4, 303.

Shen W, Zhang Y, Li W, Cong J, Zhou Y, Ernest HY, Wu X (2013). Effects of tanshinone on hyperandrogenism and the quality of life in women with polycystic ovary syndrome: protocol of a double-blind, placebo-controlled, randomised trial, *BMJ Open*, 3, 1-6.

Sreejayan N, Dong F, Kandadi MR, Yang X, Ren J (2008). Chromium alleviates glucose intolerance, insulin resistance, and hepatic ER stress in obese mice, *Obesity (Silver Spring)*, 16, 6, 1331-1337.

Şahin L, Aygün BK (2013). Adolesanda polikistik over sendromu, *Fırat Tıp Derg/Firat Med* 18, 2, 66-74.

Tunç M (2006). Biyolojik sıvılarda bazı eser elementlerin tayini ve metot geliştirme, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.

Uluözlü ÖD (2010). Bazı elementlerin zenginleştirilmesi, türlendirilmesi ve biyosopsiyonu, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Tokat.

Uyanık F (2000). Bazı iz elementlerin organizmadaki başlıca fonksiyonları ve bağışıklık üzerine etkileri, *E.Ü. Journal of Health Sciences*, 9, 2, 49-58.

Ülger H, Coşkun A (2003). Çinko temel fonksiyonları ve metabolizması, *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 5, 2, 38-44.

Üstüner I, Sönmezer M, Ergün A, Güllü S, Aytaç R (2004). Polikistik over hastalarında lipid profili, *Kadın Doğum Dergisi*, 3, 2, 448-451.

Vatansev H (2012). Eser element takviyesi ve ölçüm yöntemleri, *Turk J. Biochem* 37,81

Vashum KP, McEvoy M, Milton AH, Islam R, Hancock S, Attia J (2014). Is serum zinc associated with pancreatic beta cell function and insulin sensitivity in pre-diabetic and normal individuals? Findings from the hunter community study, *Journal Pone*, 9, 1, 1-7

Wang HS, Wang TH (2003). Polycystic ovary syndrome (PCOS), insulin resistance and insulin like growth factors (IGFs)/ IGF-binding proteins (IGFBPs), *Chang Gung Med J* ,26, 8.

Watts DL (1999). Trace elements and glucose disorders, *Newsletter*, 11, 2.

Wiernsperger N, RapinTra J (2010). Trace elements in glucometabolic disorders, *Diabetology & Metabolic Syndrom*, 2,70.

Wilcox G (2005). Insulin and insulin resistance, *Clin Biochem Rev*; 26, 19.

Yerlikaya H, Toker A (2012). Obesity and trace elements. *Endokrinolojide Diyalog*, 9, 2, 64-70.

Yıldırım Ö, Büyükbingöl Z (2002). Kobalt kullanımının STZ deneysel diyabetik sıçanların böbrek dokularında CAT, GSH-PX, SOD aktivelere ve lipid peroksidasyonu düzeylerine etkisi, *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, 31, 1, 1-12.

Yıldız Y, Özakşit G, Yapar Eyi EG, Özg E, Ünlü BS, Energin H (2012). Polikistik over hastalarında inslin direnci, metabolik durum ve metabolik parametreler arasındaki ilişki. *The Journal of Gynecology - Obstetrics and Neonatology*, 9 ,34,1413- 1420.

ÖZGEÇMİŞ

Ali Kemal ZİREK, 1980 yılında Hakkari’de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Hakkari’de lise öğrenimini Kilis’te tamamladı. 2003’te Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıbbi Laboratuvar bölümünü kazandı . 2005’te önlisans diplomasını aldı. 2002’de Anadolu Üniversitesi İktisat Fakültesi Kamu Yönetimi lisans programını kazandı. 2007’de lisans diploması aldı. 2011 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans öğrenimine başladı. 2000-2003 yılları arasında Marmara Üniversitesinde ve 2003 yılından beri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde sağlık teknisyeni olarak çalışmaktadır.

EK

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURUL KARAR FORMU

Karar No:03	Tarih: 09.05.2013
Yrd.Doç.Dr. Ragıp BALAHOROĞLU sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda bilgileri verilen "Polikistik Over Sendromlu Hastalarda İnsülin Direncinin ve Eser Elementlerin Önemi" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yöntem ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul Üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA BAŞLIĞI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞLIĞININ UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç.Dr. Oğuz TUNCER

Üyeye Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlgili		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Doç.Dr. Oğuz TUNCER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Sıddık KESKİN	İstatistik Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Mertihan KURDOĞLU	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Şükran SEVİMLİ	Tıp Tarihi ve Etik	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Bilal ÇEĞİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Ufuk COBANOĞLU	Göğüs Cerrahisi	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Ragıp BALAHOROĞLU	Tıbbi Biyokimya Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç.Dr. İLALİ GÖMRÜKÇÜOĞLU	Kardiyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç.Dr. Hüseyin BEÇENİR	Diş Hekimliği	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. İlhan GEÇİT	Oroloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Servet KAVAK	Biyofizik Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Fatih GARÇA	KBB	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr. Ersoy ÖKSÜZ	Farmakoloji Uzmanı	Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fatma PEKER	Hukuk	Van İl özel İdaresi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Çiğdem ÖNER	Üniversite Mezun		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma