T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İSKELET KASI KAYNAKLI MYOKİNLERDEN MYONECTİN'İN POLİKİSTİK OVER SENDROMU HASTALARINDAKİ İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Nazlı KORKMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İSKELET KASI KAYNAKLI MYOKİNLERDEN MYONECTİN'İN POLİKİSTİK OVER SENDROMU HASTALARINDAKİ İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Nazlı KORKMAZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Alev ATIŞ AYDIN

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR ii
TABLO LİSTESİ iii
ŞEKİL LİSTESİ iv
ÖZET.....v
ABSTRACT vi
GİRİŞ VE AMAÇ 1
GENEL BİLGİLER.....3
GEREÇ VE YÖNTEM 10
BULGULAR.....14
TARTIŞMA 18
SONUÇLAR.....21
KAYNAKLAR.....22
ÖZGEÇMİŞ 27
EKLER.....28

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimini aldığım dönemde Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, mesleğimi icra edebilme yetisi kazandıran ,cerrahiyi öğreten ve tam anlamıyla bir cerrah gibi hissetmemi sağlayan, katkıda bulunan herkese, başta Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ekibi anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. İsmail Özdemir olmak üzere tüm akademik kadroya, hastanemiz uzmanlarına, her koşulda birlikte olduğumuz asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, beraber çalıştığımız personel ve sekreter arkadaşlara teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin şekil ve kurgu aşamasından itibaren desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Alev Atış Aydın'a, Op. Dr. Gonca Yetkin Yıldırım'a ve Op. Dr. Nadiye Köroğlu'na, bilimsel süreci yöneten Uzm. Dr. İsmail Dağ'a, tüm aile planlaması ekibiyle yanımızda olan Op. Dr. Ahmet Adanur'a, araştırmamın istatiksel analizler kısmındaki desteklerinden dolayı değerli arkadaşım Op. Dr. Batuhan Üstün'e; en önemlisi de araştırmamın yürütülme aşamasında gösterdikleri ilgi ve çaba için infertilite poliklinik hemşiresi Sema Yıldırım, Öznur İstemi ve poliklinikte çalışan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin taslağının hazırlanmasında bana büyük yardımları olan kardeşim Uzm. Dr. R. Deniz Oral'a, asistanlığım sürecinde benden yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Volkan Korkmaz'a teşekkürlerimi sunuyorum. Tezimi, sevgili oğlum Sarp ve ikizlerim Aras ve Azra'ya ithaf ediyorum.

KISALTMALAR

AKŞ: Açlık kan şekeri

DEXA: Dual energy x-ray absorptiometry

DM2: Diyabetes mellitus tip 2

HDL: High density lipoprotein

HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance

LDL: Low density lipoprotein

MRI: Magnetic resonance imaging

NIH: National Institutes of Health

PKOS: Polikistik over sendromu

ROC: Receiver operating characteristics

VKİ: Vücut kitle indeksi

WHO: World Health Organization

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Vaka ve kontrol grubu olarak saptanan hastalarda hesaplanan parametrelerin ortalama ve ortanca değerlerinin kıyaslanması

Tablo 2: Serum myonectin değerlerinin PCOS'u belirlemede sınır değerinin spesifite, sensitivite, pozitif ve negatif prediktif yüzdelerinin değerlerinin kıyaslanması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: İki grup arasındaki myonectin yönünden farklılığı gösteren kutu grafiği

Şekil 2: Özel belirlenmiş grupların karşılaştırılması

Şekil 3: 40 vaka, 40 kontrol hastasından elde edilen sonuçlara göre Polikistik over sendromu teşhisi için myonectin değerleri ROC eğrisi

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı polikistik over sendromlu kadınlarda myonectin konsantrasyonlarını değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Rotterdam kriterleri esas alınarak polikistik over sendromu tanısı olan 40 hasta ve 40 kontrol grubu belirlenmiş ve bu gruplarda yaş, hormonal parametreler, vücut kompozisyonu, vücut kitle indeksi, bel ve kalça çevreleri, açlık insülini , açlık kan şekeri ve HDL, LDL ,HOMA-IR, trigliserid , total kolesterol ve myonectin düzeyleri incelenmiştir. Myonectin peptide ölçümü enyzme-linked immunosorbent assay(ELISA) yöntemi ile yapılmıştır. Çıkan sonuçlar vaka ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. Myonectin ile diğer parametreler arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bu kriterler göz önüne alınarak, HOMA-IR, HDL, trigliserid, vücut kitle endeksi, bel çevresi, açlık kan şekeri düzeylerine göre oluşturulmuş gruplarda myonectin düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: PKOS'lu hastalar ile kontrol grubunun sonuçları karşılaştırıldığında myonectin düzeylerinde anlamlı bir fark görülmemiştir. Myonectin peptidi, bel çevresi ve kalça çevresi arasındaki oranla korelasyon göstermektedir. Plazma HDL ve LDL düzeyleri ile anlamlı bir korelasyon saptanmazken, plazma lipidleri ve trigliserid düzeyleri ile anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca HOMA-IR düzeyi arttıkça myonectin düzeyinin de arttığı gözlenmiş ve myonectinin insülin seviyesi ile korelasyon gösterdiği izlenmiştir.

Sonuç: Myonectinin PKOS'lu olgularla ilişkisinin bulunduğu ancak PKOS'u belirlemede ve değerlendirmede güvenilir bir test olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: insulin direnci, myonectin, polikistik over sendromu

ABSTRACT

Aim of the study: The aim of the study is to assess the concentrations of myonectin in women with policystic overs.

Materials and methods: Based on Rotterdam criteria, 40 patients with PCOS and 40 control groups were identified and their age, hormonal parameters, body composition, body mass index, waist and hip circles, fasting insulin, fasting blood glucose and HDL, LDL, HOMA-IR, triglyceride, total cholesterol and myonectin levels. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used when myonectin peptide was studied. The results were compared between case and control group. We assessed whether there is a correlation between myonectin and other parameters. Considering the criteria for insulin resistance, myonectin levels were compared between groups according to HOMA-IR, HDL, triglyceride, body mass index, waist circumference, fasting blood sugar levels.

Results: There was no significant difference in myonectin levels between the PCOS patients and the control group. Myonectin peptide correlates with the ratio between waist circumference and hip circumference. Significant correlation was found with plasma lipids and triglyceride levels while no significant correlation with plasma HDL and LDL levels was found. In addition, as HOMA-IR level increased, myonectin level increased and myonectin correlated with insulin level.

Conclusion: Myonectin has been associated with cases with PCOS, but PCOS has been identified and evaluated as a reliable test.

Keywords: insulin resistance, myonectin, polycystic over syndrome

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), ilk kez 1935 yılında Dr. Stein ve Dr. Leventhal tarafından polikistik overler, amenore, hirsutizm ve obezitenin birlikteliği olarak tanımlanmıştır (1). Yaklaşık %5-15 prevalansı ile reprodüktif çağdaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir (2). Bu hastalık düzensiz menstruel siklus, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile karakterizedir. PKOS'lu kadınlar belirgin klinik heterojenite gösterirler: hirsutizm, akne, obezite ve akantozis nigrikans bu kişilerde sık olarak karşımıza çıkmaktadır (3, 4). İnsülin direnci ve hiperinsulinemi PKOS'un ortak özelliklerinden olup bu durumun patofizyolojisiyle ilişkilidir (5, 6). Patogenezde, hiperinsülinemiyle beraber olan insülin direnci ve overlerde luteinizan hormona (LH) bağımlı androjen yapımının artışı rol oynamaktadır. Hiperinsülinizmin de overyan androjen sekresyonu stimülasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (2). PKOS'da kadınların büyük bir kısmında insülin direncine rastlanmaktadır. Bu oran değişik çalışmalara göre %30-70 arasında değişmektedir. Dolayısıyla bu kadınlarda Tip 2 Diabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) riski de artmıştır. PKOS'lu hastalarda görülen hiperandrojenemi, hiperinsülinemi ve obezite, bu hastalarda daha sonra ortaya çıkabilecek hipertansiyon, dislipidemi, DM ve KAH`ı gelişimi için risk faktörü olarak düşünülmektedir (7, 8).

Polikistik over sendromundaki insulin rezistansını açıklamada hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks, pankreas, karaciğer, yağ dokusu ve kasların yer aldığı birçok kompleks mekanizma açıklanmıştır (23). Şüphesiz iskelet kası hem kandaki glikozu harcamadaki yeri (26), hem de son yıllarda daha çok üzerinde durulan sekretuar ve endokrin etkisiyle (27, 28) bu mekanizmalar arasında çok önemli bir yere sahiptir. İskelet kasından salgılanan ve otokrin, parakrin veya endokrin etkiler meydana getiren sitokin ve diğer peptidlere myokin adı verilmektedir (29).

Myonectin (CTRP15), 2012 yılında Seldin ve ark. tarafından tanımlanmış bir miyokindir (6). Tüm vücut yağ asidi metabolizmasını düzenlemek için iskelet kası tarafından salgılanan beslenmeye duyarlı yeni bir miyokin olan Myonectin,

C1Q/TNF ilişkili protein (CTRP) ailesinin bir üyesidir (9, 10, 11). Bu önemli, biyolojik olarak aktif molekül;kas kasılması aracılığı ile dolaşıma salınmaktadır ve yaklaşık olarak insülinin potansiyeline eşdeğerdir. Egzersizin, sistemik insulin sensitivitesi ve enerji dengesi üzerinde şiddetli pozitif etkilere sahip olduğu bilinmesine rağmen altta yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Fiziksel egzersiz, faydalı etkilerinden biri olan hücrelere yağ aside geri alımını desteklemek için myonectinin ekspresyonunu ve dolaşımdaki seviyelerini önemli ölçüde arttırır (6). Obezite durumunda metabolik olarak birçok proteinde (örneğin adinopectin, leptin, resistin ve RBP) ve bu proteinlerin dokularda düzenleyici sinyal yollarında düzensizlik olduğu bilinmektedir. Obezite durumunda myonectinin ekspresyonunda ve dolaşımdaki seviyelerinde azalma; fazla kalori alımı ile kompleks metabolik devre düzensizliğinin yine bir başka komponentini gösterebilir.

C1Q/TNF- a ile ilişkili protein izoformu 5 (C1QTNF5 veya myonectin), bir N-terminal sinyal peptidi, bir kollajen tekrar alanı ve bir C-terminali C1Q benzeri globüler alan (12) ile karakterize edilen bir protein familyasına aittir. C1QTNF5, adiponektine, alan yapısı ve miyositlerden salgılanması ve salgılanması açısından homologdur. Bununla birlikte, sadece farklılaşmış adipositler tarafından preslenmiş olan adiponektinin aksine, C1QTNF çok çeşitli dokularda eksprese edilir ve daha yapısal veya hücre dışı matris ile ilgili fonksiyonlara sahip gibi görünmektedir (13). C1QTNF'nin rolleri büyük ölçüde bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada, C1QTNF5 retinal pigment epitelyumunda eksprese edildi ve bu gendeki mutasyonlar insanlarda geç başlangıçlı retinal maküler dejenerasyona neden oldu (14). Wong ve diğ. (12), C1QTNF5 enjekte eden farelerin glikoz seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, mtDNA tükenmiş miyositlerdeki C1QTNF5 düzeyinin artmasını ve artmış AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aktivitesi ile ilişkisini göstermiştir. Ayrıca, obez/diyabetik hayvanlarda serum myonectin düzeyi anlamlı olarak artmıştır (15). Bu bulgular, myonectinin insulin direncinde fonksiyonel bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Polikistik over sendromunun sınıflandırılmasında günümüzde farklı fenotipler üzerinde durulsa da, insulin rezistansının farklı çalışmalara göre yaklaşık %30-85 arası bir oranda görülmesi pek çok çalışma tarafından kanıtlanmış değişmeyen bir

gerçektir (23, 24, 32-34). Bu çalışmanın amacı Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromu olan kadınlarda insulin rezistansının artmış prevalansından dolayı plazma myonectin seviyelerinin de artacağı hipotezini test etmektir. Ayrıca literatürdeki diğer çalışmalarda gösterilen insulin rezistansı, obezite, bel-kalça çevresi, plazma lipidleri parametrelerine ek olarak (30, 35), vücut kompozisyonu ve hiperandrojenemi değişkenleri de ilk defa bu çalışmanın örneklem grubunda myonectin peptidi ile karşılaştırmaya tabi tutulacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

PKOS reprodüktif dönemde ki kadınların yaklaşık %4-12'sinde görülen oldukça yaygın bir hastalıktır. Polikistik Over Sendromu hiperandrojenizme en sık neden olan etkenlerdendir. Polikistik Over (PKO) tanımı overlerin ultrasonografik görünümünü tanımlayan bir ifade olup, Polikistik Over Sendromu klinik bulgu, semptom ve şikeyetlerle oluşan hastalık tablosunu tanımlar. Hastalığın birçok değişkeni olmasına rağmen ana bulguları hiperandrojenizm ve kronik anovulasyondur. İlk olarak Polikistik Over Sendromu Stein ve Leventhal tarafından 1935 yılında tanımlanmış olup PKOS ile obezite ve insülin direnci arasındaki nöroendokrin ilişki ve PKOS patofizyolojisi çok daha net anlaşılmıştır.

Genel olarak Polikistik Over Sendromu ilk tanımlandığı zamanlarda, infertilite, hirsutizm ve obezite bulgularının eşlik ettiği overlerde görülen bir patoloji olarak tanımlanmıştır. Fakat sonrasında klinik olarak farklı fenotipleri ve alt sınıfları ortaya çıkmıştır. Son zamanlarda ise insülin metabolizması ile ilişkinin gösterilmesi ile PKOS, sistemik bulguları olan bir hastalığın overlerde bulgu vermesi şeklinde tanımlanmaktadır. PKOS oldukça sık görülen bir hastalık olmasına rağmen tanı ve ayırıcı tanısı çeşitli fenotiplerinin olmasından dolayı sorun yaratmakta ve tanı kriterleri konusuna dair fikir ayrılıkları ve tartışmalar devam etmektedir. Polikistik Over Sendromu'na dair spesifik bir tanı testi veya tanımlayıcı bir marker olmaması bu tartışmaları arttırmaktadır.

PKOS'lu hastaların tedavi sürecinde sadece infertilite ve hirsutizm gibi semptomlara yönelik tedavi planı ile kalmayıp, insülin direncinin meydana getirdiği uzun dönem riskler içinde medikal bir tedavi planı oluşturulmalıdır. PKOS hastalarında tedavi planı hayatın farklı evrelerinde bulunan hastaların hayattan beklentilerine ve amaçlarına göre planlanmaktadır. Ancak bu hastalarda, insülin rezistansının uzun vadede doğabilecek olumsuz etkilerini de göz önünde bulundurarak, yeterli fiziksel egzersiz ve buna bağlı kilo kaybı gibi davranış değişikliklerinin yaşam şekli haline getirilmesinin tedavide önemli yerinin bulunduğu hatırlanmalıdır. Ayırıcı tanı anamnez, klinik ve birkaç laboratuvar testi ile yapılabilir. PKOS tanısı koyulması ile birlikte tedavi planının yapılması

özellikle insülin direnci ile bağlantısı ortaya çıktıktan sonra zorlaşmıştır. Bu da insülin sensitize edici ajanın ne zaman ve nasıl verileceği ya da verilip verilmemesi gerektiğine dair soruların cevabının net olmamasından kaynaklanmaktadır. PKOS olgularının tedavi aşamasında dört ana sorun mevcuttur. Bunlar adet düzensizliği, hirsutizm, alopesi, akne, seboreik dermatit gibi kozmetik sorunlar, fertilite problemleri ve insülin direnci ile bu duruma bağlı tip 2 DM, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık gibi sorunlardır.

PKOS TANISI

Klinik bulgular yönünden geniş bir perspektife sahip PKOS lu olguların tanısının koyulmasında birden fazla değişken mevcuttur. Bir hastalığın tanımında, hastalığın ilk basamağı hastalık sürecinin fiziksel ve evrimsel göstergeleri içermeli ve tanımlamalıdır. Bu belirtiler, çene altında kıllanma, akne v.b oluşumlar hasta tarafından farkedilip doktora gösterilebilir ya da özgeçmiş ve fizik muayene esnasında akantozis nigrikans saptanması ayrıca düzensiz menstrual siklus öyküsünün alınması şeklinde teşhis edilebilir.

Bu bulgular saptandıktan sonraki en önemli adım tanı ve ayırıcı tanı için daha ayrıntılı hikaye ve daha detaylı muayenedir. PKOS tanısı için bunların yerine getirilmesi çok önemlidir; çünkü tanıyı koyabilmek için net,objektif tek bir test bulunmamaktadır. Bu yüzden, PKOS tanısında sık görülen şikayet ve bulgular total olarak değerlendirilmektedir.

PKOS tanısındaki genel olarak en sık şikayet ve bulgu olan;

A) Oligo/Anovülasyon,

B) Hiperandrojenizm (klinik veya biyokimyasal),

C) Ultrasonografide overlerde polikistik görünüm saptanması

olmak üzere, 3 ana tanı kriteri tanımlanmıştır. Tanımlanan bu tanı kriterlerindeki ortak özellik ise hiperandrojenizme neden olabilecek diğer patolojilerin (Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, adrenal hiperplazi) mutlaka dışlanması gerekliliğidir.

Günümüzde PKOS tanısında tüm dünyada kabul edilmiş 3 ana kriter kullanılmaktadır.

a. NIH kriterleri (National Institutes of Health, 1990)'ne göre: Hiperandrojenizm ve Oligo/Anovülasyon birlikteliğinin olması PKOS tanısı için yeterli görülmüştür. USG'de polikistik over görüntüsü tanı için şart değildir. Genellikle bu kriterler Amerika'da kullanılmaktadır.

b. Rotterdam Kriterleri (European Society for Human Reproduction and Embryology and the American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) tarafından yapılan 2003 Rotterdam konferansı)'ne göre: Hiperandrogenizm, oligo/anovülasyon ve polikistik over görünümü kriterlerinden en az ikisinin tespit edilmesi.Bu kriterlerde yaygın olarak Avrupa ülkelerinde kullanılmaktadır.

c. AES kriterleri (Androgen Excess and PCOS Society Task Force, 2006)'ne göre: Hiperandrojenizm mutlaka olmalıdır, ek olarak oligo/anovulasyon ve/veya polikistik over görünümü kriterlerinden birinin bulunması PKOS tanısı için yeterli görülmüştür. Yaygın kullanımı yoktur.

2.1.1. HİPERANDROJENİZM

Hiperandrojenizm, yükselmiş bir plazma veya serum androjen konsantrasyonunu veya yüksek androjen hormonunun biyolojik aktivitesinin belirtilerini tanımlar. Androjen üretimindeki ve düzeyindeki artış, androjen metabolizmasında oluşan değişiklikler, androjen bağlayıcı protein seviyelerinde meydana gelen değişim ve reseptör hipersensitivitesi gibi çeşitli nedenlerde hiperandrojenizme neden olmaktadır. Bu demektir ki androjen artışı olmasa da hiperandrojenizm oluşabilir. Genel olarak klinikte sıklıkla; hirsutizm, akne ya da erkek tipi alopesi görülmektedir. Virilizasyonun bulgularının (kliteromegali, artmış kas yapısı, kalın ses, hızlı ilerleyen hirsutizm ya da alopesi gibi) olması çok daha şiddetli bir hiperandrojenizm vakasını ve ya androjen üreten bir tümörü de işaret edebilir.

Androjen yüksekliğinin değerlendirilmesinde, esas alınan ana kriterler aşağıda açıklanmıştır:

Hirsutizm, hiperandrojenizm vakalarında %60-70 oranında en sık görülen bulgusudur. Hirsutizmin tarifi, kadınlarda üst dudak, çene, göğüs, üst karın, sırt vb.

gibi bölgelerde görülen erkek tipi kaba kıllanma olarak yapılmaktadır. Bir diğer ifade ile vücut orta hattı boyunca oluşan kıllanma ya da direkt olarak erkek tipi kıllanma olarak da tariflenebilir. Ancak bu durum; tüm vücuda dağılmış ince kıllanma şeklinde görülen hipertrikozisten ayırt edilmelidir. Hirsutizm düzeyinin ölçümü klinik olarak, Ferriman Gallway skorlaması kullanılarak belirlenir. Hirsutizmin olduğunun söylenebilmesi için Ferriman Gallway skorlamasında genel kabul edilen 6 ve 6'nın üstü skorlardır. Fakat hirsutizm tanımı için 3 ile 8 arasındaki değerleride sınır gösterenler vardır. Hirsutizm bir semptom olmakla birlikte altta yatan endokrin/metabolik hastalığı yansıtmaktadır.

Genç PKOS'lu hastaların özellikle 1/3'ünde görülen, önemli bir kozmetik sorunda akne'dir. Normal PKOS'lu adölesanlar ile hiperandrojenizme bağlı akne ile görülen pubertal akneyi ayırmak kolay değildir. Pubertal akne olguları erkeklerde kızlara oranla iki kat fazla ve daha şiddetli görülmektedir. Bu nedenle orta ve ağır derece aknesi bulunan adolesan kızlar da PKOS yönünden mutlaka değerlendirilmelidir. Ayrıca erişkin dönemde gelişen veya devamlılık gösteren akne şüphe uyandırmalıdır. Bu bulguların şiddeti oldukça değişkenlik göstermekte ve androjen etkisine bağlı olarak etnik ve genetik farklılıklardan etkilenmektedir.

Alopesi'nin tanımı ise vertekste kıllanmanın azalması olarak yapılmaktadır. %5 dolaylarında az rastlanan bir semptom olmakla birlikte, genel anlamda ağır hiperandrojenizmin göstergesidir.

PKOS'lu hastaların %60-80'inde androjen fazlalığı görülmektedir. Serbest testosteron en sık artış gösteren androjen hormondur. Fakat yükselen androjen düzeyleri, diagnostik bir anlam taşımamaktadır.

2.1.2. OLİGO-ANOVÜLASYON

Kronik anovulasyon genel anlamda amenore, oligomenore, disfonksiyonel uterin kanama yada infertilite ile oluşabilir. Kronik anovülasyon, PKOS tanısının temel bulgusudur. PKOS olgularında düzenli sikluslarda bile, ovulatuar disfonksiyon olması mümkündür. (subklinik oligo- anovulasyon). Öte yandan PKOS olgularının %20'sinde normal menstrüel siklüs görülmektedir. Her zaman olmasada genelde mens kanamaları menarştan itibaren uzun süreli düzensizlik

göstermektedir. Menstrüel düzensizlikler kendini sıklıkla oligomenore veya amenore şeklinde göstermektedir. Oligomenore, genelde, bir yılda 8'den az veya 35 günden daha uzun aralıklarla mens görülmesini ifade eder. Amenore ise tam anlamıyla adet görülmemesini ifade eder, 3 ay veya 3 siklustan daha uzun süre adet görülmemesi amenore olarak kabul edilmektedir.

2.1.3. POLİKİSTİK OVER MORFOLOJİSİ

Overlerin ultrasonografik görüntüsünü tanımlar. Normalden daha iri overler, stromanın artması ve 2-9 mm boyutlarında 12'den daha fazla folikül bulunması PKOS'un temel özelikleridir.

2.2. OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ

Hiperandrojenizm vakalarında, yukarıda bahsettiğimiz tanıda kullanılan temel ve klinik bulgulardan ayrı olarak obezite de oldukça sık görülen bulgular arasındadır. Obezite daha çok android obezite şeklindedir, yani yağ birikimi özellikle bel bölgesinde olup, göbeklenme şeklinde olur. Bel/Kalça arasındaki oranın 0,85'den fazla olması, android obeziteyi gösterir. Ancak obezite PKOS tanısı için şart değildir, hastaların sadece %35-50 lik kısmı obezdir. Hirsutizm ve PKOS varlığı normal kilolu hastalarda %55 , obezlerde ise %70 oranındadır.

Jinekolojik endokrinoloji alanında son yıllarda ortaya çıkan önemli gelişmelerden bir diğeride PKOS'un insülin rezistansı ile olan ilişkisinin gösterilmesidir.Özellikle üst vücut bölgesinde görülen obezite insülin rezistansı sendromu için anahtar bulgudur. Fiziksel muayenede de özellikle akantozis nigrikans insülin direncinin işaretidir.

Akantozis nigrikans varlığının olması, ciddi insülin direncinin görülmesi, ovaryal stromal hipertekosis varlığı, major lipid anomalisi, non- insülin DM ve esansiyel hipertansiyonu mutlaka akla getirmelidir. Akantozis nigrikans, deride renk koyulaşması ve ayrıca kadife şeklinde bir deri kalınlaşması olarak ortaya çıkar. En sık olarak ise boyun, ense, koltuk altları, dirsek göğüs altları, karın kıvrımı, genital bölge meme başlarında ve dizlerin arka bölgelerinde görülen bu

derideki değişiklikler gri-kahverengi yada siyah renkli olup sanki o bölge kirliymiş gibi bir izlenim verir.

Hiperandrojenizm ve insülin direncinin, akantosis nigrikans ile birlikte görülmesi HAİR-AN sendromu olarak tanımlanır. Ailesel tip 2 DM, gestasyonel DM ve hipertansiyon öyküsü şüpheyi özellikle arttırmalıdır. Genel olarak tüm hastalarda metabolik sendrom kriterleri detaylı olarak incelenmelidir.

2.3. AYIRICI TANI

Hiperandrojenizm vakalarında, asıl hedef, etkenin tümör olup olmadığını göstermektir. Hiperandrojenizme neden olan başta Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi ve adrenal hiperplazi gibi tüm patolojilerin dışlanması gerekir. Bu olgularda virilizasyon bulguları, PKOS'a göre daha bariz androjen yüksekliği ile oluşur aynı zamanda ovaryan veya adrenal bir kitleye bağlı olarak ortaya çıkar. Cushing sendromlu olgularda hipertansiyon, abdominal obezite ve abdominal strialar vardır. Konjenital adrenal hiperplazi, adrenal stereidogenezdeki farklı enzim basamaklarındaki bozukluklara bağlı olarak gelişir. Klasik form olan KAH, özellikle yenidoğan kızlarda genital organ anomalilerine yol açabilir. Yine yakın zamanda yapılan çalışmalarda parsiyel adrenal hiperplazinin menarş sonrası siklus düzensizliği ve hirsutizmin klinik bulguları ile PKOS'u taklit ettiği ifade edilmiştir. Konjenital geç başlangıçlı adrenal hiperplazinin en sık formu 21-hidroksilaz eksikliğidir ve PKOS ayırıcı tanısını göstermede test yapılabilen tek tiptir. Tümöre bağlı hirsutizmde semptomlar ani başlangıçlıdır ve bu bulgulara kliteromegali, ses kalınlaşması gibi virilizasyon bulguları da eşlik edebilir.

Gebelik, hipotiroidizm ve hiperprolaktinemi sekonder amonereye neden olabilirken hirsutizme neden olmaz, ancak yine de tanı için mutlaka dışlanmaları gerekmektedir.

Hipotiroidizmle PKOS arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Soğuk intoleransı, kuru cilt ve yorgunluk gibi semptomlar hipotiroidizm ve guatra işaret edebilir. Hipotiroidik PKOS'lu kadınlarda izlenen artmış over volümü ve de bilateral multikistik over görünümü tiroid replasman tedavisinden fayda görür ve geriler.

Bazen amenore nedeni olabilen hiperprolaktinemi olgularında galaktore görülebilir veya görülmeyebilir.

2.4. LABORATUVAR BULGULARI

PKOS tanımlamada, güncel laboratuvar bulguları yetersiz kalmaktadır. Tanı koyduran bir test günümüz için henüz yoktur. Fakat klinik bulguları destekler niteliktedir. Biyokimyasal incelemelerde PKOS'u destekleyen bulguların (hiperandrojenizm ve insülin rezistansı gibi) ve yukarıda anlatılan diğer hastalıkların dışlanması gerekmektedir. İnsülin direncini belirlemek oldukça güçtür ve birçok farklı yöntemi mevcuttur. En basit yöntem ise açlık glukoz-insülin oranının ölçümüdür.Ancak bu yöntem bozulmuş açlık glukozu yada bozulmuş glukoz toleransı olan olgularda ve yine öglisemik olmayan vakalarda değerli bir belirteç değildir.

a. **Testosteron:** Hiperandrojenizm vakalarında androjen kaynağını belirlemek de faydalı olabilir. Testosteron over kaynaklı hiperandrojenizm vakalarında daha yüksek izlenmektedir. Total testosteron düzeyi, serbest testosterondan daha güvenilirdir. Testosteron değerleri PKOS'ta normal izlenebilir. Oral kontraseptifler total testesteron değerlerini düşürerek karışıklığa sebep olabilir (gerçek testesteron değerinin ölçülmesi için doğum kontrol hapının 3 ay öncesinden bırakılmış olması önerilmektedir). PKOS olgularında testosteron değerleri <150 ng/dL (<5,2 nmol/L)'dir. >200 ng/dl (>6,9 mol/l) değerleri ovaryan veya adrenal tümörleri akla getirmelidir..
b. **Dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS):** Hiperandrojenizm olgularında adrenal kaynaklı androjen artışını belirlemek için DHEAS ölçümü kullanılır. PKOS olgularında, DHEAS değerleri normal veya hafif artmış olabilir. >800 µg/dL (21,7 µmol/L) DHEAS değerleri adrenal tümörü düşündürmelidir.
c. **Prolaktin:** PKOS'lu hastaların yaklaşık %5-30'unda hafif hiperprolaktinemi izlenebilir. Genellikle hiperprolaktinemi geçici bir bulgudur ve hastaların sadece %3-7'sinde devam eden değerlere rastlanır. Özellikle yüksek PRL düzeylerinde makroprolaktin ölçümü yapılarak gerçek yükseklik olup, olmadığı belirlenmelidir. Eğer değerlerde normalleşme izlenmezse hipofiz

tümörü gibi ayırt edici hastalıklar mutlaka araştırılmalıdır. Prolaktinoması olan hastalarda da usg de polikistik over görünümü izlenebilir.

d. **17-Hidroksi progesteron (17OHP):** Özellikle KAH vakalarında ayırıcı tanıda önemli bir yeri vardır. PKOS ayırıcı tanısında özellikle kullanılan bir testtir. Sabah açlık <200 ng/dL (<6 nmol/L) ölçülen foliküler faz değeri, geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliğini elimine eder; >200 ng/dL değerlerinde adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyonu sonrası 30. dakikada ölçülen >1,000 ng/dL (>30 nmol/L) değerleri tanımızı doğrular. Ancak sınırdaki 17OHP değerlerinde mutlaka ACTH stimülasyon test yapmadan önce ikinci bir 17OHP ölçümü yapılmalıdır. Yapılmış olan başka bir çalışmada 17-OHP değerlerine ikinci defa bakılmasının ACTH stimülasyon test yapılma gerekliliğini %30 oranında azaltabileceği ifade edilmiştir.
e. **LH/FSH:** LH seviyesi yüksekliği özellikle zayıf olgularda izlenir. LH:FSH oranının 2'den daha büyük olması PKOS'u doğrular ancak yüksek oranda sensitivite yada spesifite göstermez. Genelde ağır olgularda bu oranlara rastlanabilir. Ancak tanısal bir değer taşımaz(32).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Vaka – kontrol çalışması olarak tasarlanan araştırmada istenen etki gücünün sağlanması için PKOS'lu hasta gruplarında bildirilen insülin rezistansı prevalansı ve daha önce PKOS hastalarında myonectin peptidi çalışılmadığı için insülin rezistansına sahip olduğu kabul edilen tip 2 diyabetli ve kontrol grubu hastalarındaki myonectin belirteci ortalama değerleri ve standart sapmaları kullanılarak G-Power 3.1 programında gerekli hasta sayısı 36 olarak hesaplandı. Çalışma protokolü için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Çalışma protokol kodu: 2017/424; karar no: 2017-18-24)(Ek-1).

Çalışmaya fertil olup olmama faktörü gözetilmeden, 20 – 40 yaş arası kadın hastalar dâhil edilirken; çalışmanın yapıldığı tarihte hamile olan veya tanılı romatizma, lokomotor (kas hastalığı), diyabetes mellitus hastaları ile insülin veya oral antidiyabetik ilaç kullanan veya infertilite nedeniyle medikal tedavi alan hastalar dışlandı. Vaka grubuna Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İnfertilite Polikliniğine Aralık 2017 – Nisan 2018 tarihleri arasında başvuran ve daha önce başvurup tetkik edilme aşamasında olup tedavi almamış olan hastalardan anamnez ve fizik muayene ile Rotterdam kriterlerine göre Polikistik Over Sendromu hastalığı olduğu tespit edilen hastalar bilgilendirilerek ve yazılı izinleri alınarak dâhil edildi. (Ek-2) Hastaların seçiminde primer veya sekonder infertil, subfertil veya fertil olma koşulları aranmayarak vaka grubunda fertilite faktörü dışlandı. Polikistik over tanısının koyulabilmesi için hastanın a. olio-anovulasyonun göstergesi olarak oligomenore veya amenore, b. hiperandrojenizm (klinik gösterge ile) veya hiperandrojenemi (biyokimyasal gösterge ile), c. polikistik over (ultrasonda görüntü ile) kriterlerinden en az iki tanesine sahip olması şartı arandı. Hiperprolaktinemi, tiroid ilişkili hastalıklar, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, hiperandrojenemiye neden olabilecek ovaryen veya adrenal kaynaklı tümörlerin varlığı dışlandı. (25, 36, 37) Kontrol grubu hastaları ise yine aynı polikliniğe başvuran veya konsülte edilen

hastalardan polikistik over sendromu kriterlerinden herhangi birini karşılamayan, ovulasyondan bağımsız infertilite/subfertilite nedenine sahip veya fertil fakat rutin kontrol için başvurmuş hastalar arasından dâhil edilme/hariç tutulma kriterlerini sağlama esasına göre seçildi.

Klinik hiperandrojenizm, Ferriman – Gallwey görsel skorlama sistemi, androjenik alopesi ve akne faktörleriyle değerlendirildi. Ferriman – Gallwey skorlama sisteminde vücutta dokuz bölgedeki koyu renkli kıllanma varlığı eğitimli dört kişi tarafından 1'den 4'e kadar puanlanıp toplandı. Skoru 8 ve fazlası olarak hesaplanan hastalar hiperandrojenemik olarak kabul edildi(33, 38, 39)(Ek-3).

Vajinal ultrason incelemesinde tek overde 12'den fazla 2-9 mm çapında folikülü olan veya total over volümü 10 cm^3'ten fazla olan hastaların ultrasonda polikistik over görünümü şartını sağladığı kabul edildi(32, 33, 39). Hastaların boy ve ağırlıkları hastane envanterine kayıtlı kalibre edilmiş mekanik tartı ile, bel ve kalça çevresi uzunlukları ise WHO yönetmeliğine göre (40), kas ve yağ ağırlıkları ise yine hastane envanterine kayıtlı Tanita® SC-330 model kalibrasyonu yapılmış bacaktan bacağa elektrotlu biyoelektrik empedans cihazı ile uzman diyetisyen konsültasyonuyla ve her hastada aynı standart sağlanacak şekilde görevli ve eğitimli tek hemşire tarafından ölçüldü. Bel – kalça çevresi oranı, kas, yağ oranları ve vücut kitle indeksi bilgisayar ortamında hesaplandı.

Plazmada çalışılacak myonectin peptidi için poliklinik hemşiresi tarafından her hastadan 2 adet 5 ml'lik örnek tüpüne (BD Vacutainer® SST jelli) önkoldan venöz kan alındı. Standardizasyon için kan örnekleri sabah saatlerinde 10 saat açlığı takiben ve daha önceki çalışmalarda fiziksel aktivite ile plazma myonectin konsantrasyonunun arttığı gözlendiğinden kan alınma işleminden önce hastalar aşırı fiziksel aktivite yönünden sorgulanıp 20 – 30 dakika arası dinlenmeleri sağlandıktan sonra alındı. Alınan örnekler 30 dakika beklemenin ardından hastane laboratuvarında 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilip, ardından örneklerin plazması her hasta için önceden etiketlenmiş Eppendorf® tüplere alınarak ileride çalışılmak üzere -20º C'de saklandı. Çalışmanın tüm örnekleri toplandığında materyaller uygun taşıma yöntemiyle myonectin düzeyleri çalışılmak üzere İstanbul Eyüp Sultan Devlet Hastanesi Biyokimya bölümüne transfer edildi. Serum CTRP15/FAM132B/ myonectin düzeyleri; Catalog No:EH4069, Wuhan Fine Biological Technology Co.,

LTD., China, antikor kaplı 96- well plate Human FAM132B/myonectin enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) metoduna dayalı ticari kit kullanılarak saptandı. SMR 16.1 Smart Microplate Reader (USCN KIT INC.) mikroplate okuma cihazında 450 nm'de absorbans ölçümleri gerçekleştirildi**.** Myonectin ELISA kit prospektüsüne göre; Sensitivite <0.094 pg/mL, intraassay ve interassay değişim sırasıyla % <8 ve % <10 idi (Ek-4).

Çalışmada kullanılacak diğer laboratuvar parametreleri hastane bilgi sisteminden sağlanmış olup, karbonhidrat – lipid profilleri gibi metabolik durumu araştıracak tahlillerde veya hormon profili parametrelerin çalışılmasında genel tababet kurallarına (örnek: 12 saatlik açlık, mensin erken foliküler fazı, vb.) dikkat edildi. Açlık glikozu ve açlık insülini hastane bünyesinde hekzokinaz yöntemiyle çalışılmış, diğer hormonal parametreler için uygun RIA metodu kullanılmıştır. İnsülin rezistansının saptanmasında altın standart euglisemik insülin klemp testi olmasına rağmen uygulamasındaki teknik zorluklar nedeniyle literatürdeki yayınlarda sıkça kullanılan Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) modeli kullanıldı.

Tüm veriler araştırıcı tarafından hazırlanan forma kaydedilip katılımcı seri ve protokol numarası verilerek saklandı (Ek-5).

Araştırmacılar arasında maddi veya manevi çıkar çatışması bulunmamaktadır. Rutin incelemeler haricindeki masraflar araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Analizler için Statistics Package for the Social Sciences (SPSS) for Mac version 25.0 istatistik paket programı kullanıldı. Analizlerde verilerin tanımlayıcı analizleri, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum (min) ve maksimum (max) değerleri olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu normalite testleri, ortalama ve standart sapma değerleri, histogram grafiklerinin incelenmesiyle değerlendirildi. Bağımsız iki grubun sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında normal dağılım koşullarının sağlanamadığı durumlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılmayan iki sürekli değişken arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Spearman

Korelasyon analizi uygulandı. Serum myonectin değerinin PKOS varlığını öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

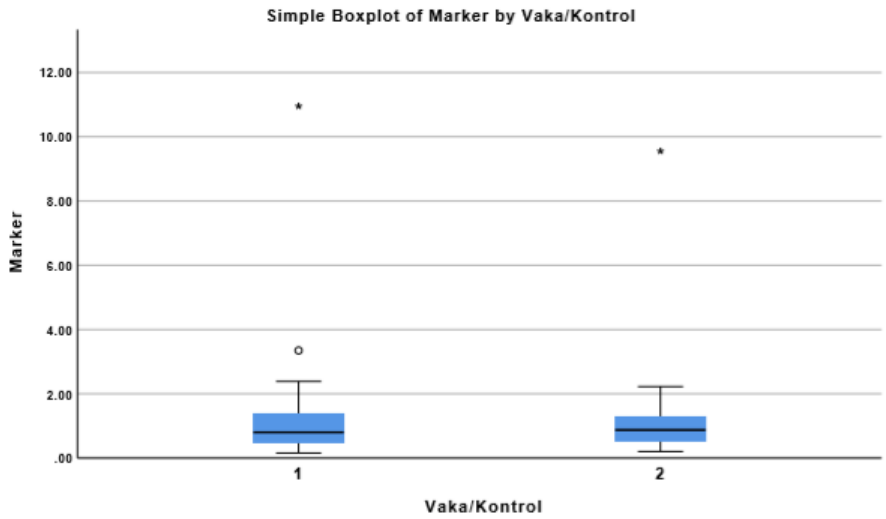
4.1. Tanımlayıcı istatistik

Çalışmaya kabul edilen 40 vaka ve 40 kontrol hastasının verileri kıyaslandığında boy, ağırlık, vücut kitle endeksi, bel çevresi, kalça çevresi, kas ağırlığı, yağ ağırlığı, yağ oranı, açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR, HDL, LDL, total kolestrol, trigliserid parametrelerinde iki grup arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Çalışmanın hipotezi gereği boy, ağırlık, vücut kitle indeksi, kas ağırlığı eşit olması myonectinin insülin direnciyle bağlantısının gösterilmesi açısından istatistiksel olarak anlamlılığı artırıcı olarak yorumlandı. Vücut kompozisyonunun Vücut kitle endeksi ve benzer kas ve yağ ağırlıklarıyla gruplar arasında metabolizma hızı yönünden homojenlik sağlanmıştır. Çalışmamızda iki grup arasındaki yaş, bel-kalça oranı, kas oranı parametreleri arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır. Bu bulgular da PKOS hastalarında bel-kalça oranının anlamlı derecede farklı olması hastalığın doğası gereği normaldir. Çalışmanın ana sonuçlarından biri olarak myonectin parametresi iki grup arasında anlamlı olarak farklı çıkmamıştır ($p = 0.754$). (Tablo 1) (Şekil 1)

	PKOS (n=40)		Kontrol (n=40)	
	Mean ± SD	Median (min-max)	Mean ± SD	Median (min-max)
Yaş	26.20 ± 5.24	26.50 (14-37)*	30.58 ± 6.04	29.5 (18-45)*
Boy	157.83 ± 5.72	156.50 (149-175)	157.45 ± 5.19	158 (146-171)
Ağırlık	70.18 ± 15.86	67 (38-108)	70.20 ± 13.77	68.5 (50-113)
VKİ	28.18 ± 6.22	27.92 (16.45-43.26)	28.28 ± 5.03	27.56 (20.03-41.51)
Bel çevresi	86.98 ± 13.76	83 (60-114)	84.40 ± 10.02	83.5 (67-107)
Kalça çevresi	107.05 ± 10.92	106 (87-132)	108.38 ± 10.32	109 (74-136)
Bel-kalça oranı	0.81 ± 0.06	0.81 (0.69-0.95)*	0.78 ± 0.1	0.76 (0.66-1.28)*
Kas ağırlığı	43.52 ± 4.72	42.7 (34.2-54.4)	43.35 ± 4.21	42.65 (36.2-56.5)
Kas oranı	55.68 ± 10.04	55.35 (24.3-76.8)*	47.9 ± 5.76	48.2 (38.8-64.2)*
Yağ ağırlığı	24.46 ± 11.21	22.75 (2.3-51.7)	24.61 ± 9.81	23.3 (11.8-54)
Yağ oranı	32.93 ± 9.08	34.10 (6-47.8)	33.8 ± 6.85	33.35 (23.2-47.6)
AKŞ	92.2 ± 16.42	89.5 (76-178)	92.68 ± 10.56	90 (77-123)
İnsülin	17.25 ± 10.21	14.6 (2.7-45.7)	13.95 ± 6.03	13.6 (2.5-32.7)
HOMA-IR	4.65 ± 4.52	3.31 (0.51-25)	3.28 ± 1.7	3.17 (0.49-8.54)
HDL	51.53 ± 12.4	52.5 (28-76)	55.7 ± 12.93	54 (33-87)
LDL	95.23 ± 28.38	93 (33-170)	86.80 ± 26.48	78.5 (47-152)
Total kolesterol	167.18 ± 42.53	169 (0.27-250)	159.53 ± 41.56	153.5 (86-252)
Trigliserid	120.45 ± 74.33	100 (36-322)	98.38 ± 76.06	80.5 (34-394)
Myonectin	1.22 ± 1.74	0.8 (0.16-10.95)	1.14 ± 1.46	0.88 (0.21-9.55)

PKOS: Polikistik over sendromu; VKİ: Vücut kitle endeksi; AKŞ: Açlık kan şekeri; HOMA-IR: Homeostatis model assessment of insulin resistance; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; SD: Standart deviasyon
*: Mann – Whitney U testine göre anlamlı farklılık ($p<0.05$)

Tablo 2: Vaka ve kontrol grubu hastalarında ölçülen parametrelerin ortalama ve ortancalarının karşılaştırılması



Şekil 1: İki grup arasındaki myonectin yönünden farklılığı gösteren kutu grafiği

4.2. Korelasyon testi

Myonectinin insülin rezistansı üzerinden etki mekanizmasının araştırılmasında çalışmanın diğer değişkenleriyle arasındaki korelasyon, Spearman testi ile çalışılmıştır.

	PCOS		non-PCOS		TOTAL	
	p	r	p	r	p	r
VKİ	0.37	0.331	0.211	-0.202	0.422	0.091
Bel Çevresi	0.006	0.428	0.083	-0.278	0.307	0.116
Kalça Çevresi	0.018	0.371	0.093	-0.269	0.476	0.081
Bel kalça oranı	0.010	0.401	0.509	-0.108	0.209	0.142
Kas ağırlığı	0.043	0.322	0.219	-0.199	0.459	0.084
Kas oranı	0.235	0.192	0.272	0.178	0.093	0.189
Yağ ağırlığı	0.025	0.354	0.175	-0.219	0.442	0.086
Yağ oranı	0.025	0.355	0.146	-0.234	0.457	0.084
Feriman-Gallwey Skoru	0.094	0.268	0.274	-0.177	0.669	0.049
Total testosteron	0.638	-0.085	0.491	0.112	0.879	0.018
DHEAS	0.033	0.379	0.028	-0.347	0.830	-0.026
AKŞ	0.038	0.329	0.913	-0.018	0.189	0.148
İnsülin	0.211	0.202	0.190	-0.212	0.835	0.024
HOMA-IR	0.237	0.191	0.422	-0.131	0.636	0.054
HDL	0.018	-0.372	0.940	-0.012	0.094	-0.188
LDL	0.171	0.221	0.727	-0.057	0.390	0.097
Total kolesterol	0.287	0.173	0.511	0.107	0.331	0.110
Trigliserid	0.323	0.160	0.793	-0.043	0.521	0.073

Şekil 3: Özel belirlenmiş grupların karşılaştırılması

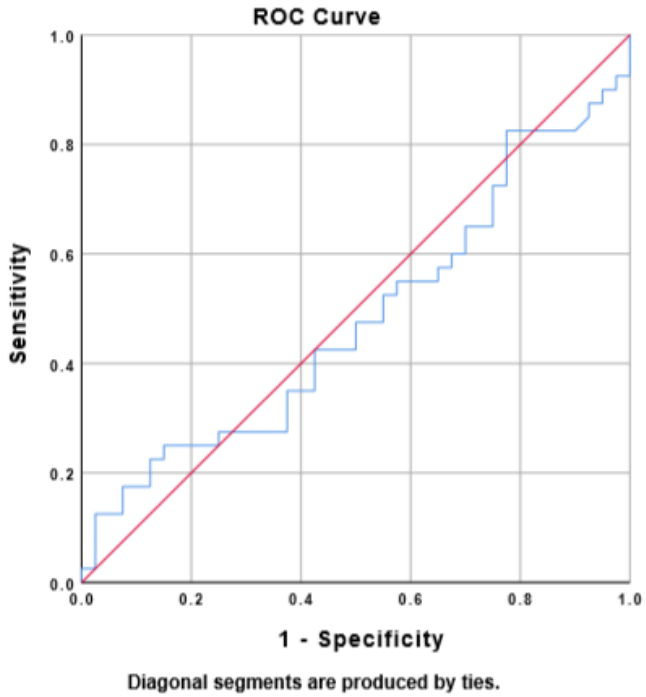
Yapılan korelasyon testinde myonectin ile kullanılan değişkenlerle anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

4.3. Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi

ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda (AUC:048, %95GA:0.35-0.61, p=0.75) serum myonectin değerlerinin PKOS varlığını öngörmedeki sınır değerinin sensivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif yüzdeleri Tablo 2' de belirtilmiştir.

Sınır Değeri	Sensivite (%)	Spesifisite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
0.42	82	22	52	53

Tablo2



Şekil 3: 40 vaka, 40 kontrol hastasından elde edilen sonuçlara göre Polikistik over sendromu teşhisi için myonectin değerleri ROC eğrisi

ROC eğrisinde sınır değer 0,42 pg/dL olarak belirlenmiştir. Bu bulgular ışığında PKOS varlığını öngörmede myonectin sınır değerinin sensivitesi yüksek, spesifitesi düşük saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma ile polikistik over sendromlu hastalar ile hastalığı taşımayan kontrol grubu arasında plazma myonectin seviyelerinin anlamlı derecede farklı olmadığı saptanmıştır. Bu çalışma hasta grubu ve çalışılan belirteç itibariyle literatürdeki birkaç örnekten biridir. Bununla beraber çalışmamızdaki insülin direnci ile beraberliği açıklayabilmek için ortaya koyduğumuz korelasyon testlerinde, myonectinin çalışmada araştırılan boy, ağırlık, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, kas ağırlığı, yağ ağırlığı, yağ oranı, açlık kan şekeri, insülin, HDL, LDL, total kolestrol, trigliserid parametrelerinden herhangi biri ile anlamlı derecede korele olmadığı izlenmiştir. Seldin ve arkadaşları bir grup hasta üzerinde yaptıkları ve myonectini yeni tanı almış tip 2 diyabet hastalarında karşılaştırdıkları çalışmada tüm örneklemde ve yeni tanı almış DM2 grubunda myonectini düşük bir korelasyon katsayısıyla da olsa HOMA-IR ile korele bulurken kontrol grubu hastalarında oldukça anlamlı bir korelasyon gözlemlemişlerdir (16). Ancak bizim çalişmamızda DM tanısı almış hastalar dışlanmıştır. Diabet tanısı almış, aşikar diyabeti bulunan hastalarda insülin direnci artmış olacağından myonectin ile korelasyon açısından daha anlamlı sonuçlar bulmak olasıdır.

Literatürde myonectin ile ilgili yapılan çalışmalarda ve PKOS grubunda insülin rezistansı yolağı üzerinden Byerly ve ark.'nın insülin direnci mekanizmasında rol oynayan biyokimyasal belirteçlerin araştırıldığı çalışmalarda belirteç olarak HOMA-IR kullanılmıştır(18, 19). HOMA-IR, PKOS grubunda insülin direncinin pratik bir göstergesi olarak kabul edilebilir(20). Bizim çalışmamızda da HOMA-IR ile çok anlamlı olmasada zayıf bir korelasyon gözlenmiştir. HOMA-IR in insülin direncinin göstergesi olduğu düşünüldüğünde ,bizim seçtiğimiz çalişma grubunda insülin direncinin olmaması ,diğer yandan seçtiğimiz hasta grubuna diyabet tanısı almış hastaların dahil edilmemesi çok güçlü korelasyon görülmemesini açıklamaktadır. Bu nedenle insülin direnci olan PKOS alt grupları özellikle belirlenmeli ve vaka grupları buna göre oluşturularak daha geniş kampsamlı çalişmalar yapılmalıdır.Bu anlamda çalışmamız insülin direnci olmayan hastalarda myonectinin anlamlı bir farklılık göstermediğini ortaya koyması açısından daha ileri çalışmalardaki subgrupları belirlemek adına yol göstericidir.

Yine Peterson JM. ve arkadaşlarının benzer bir çalışmasında myonectinin obez hastalarda hayvansal düzeyde yapılan testlerde anlamlı ölçüde düşük olduğu bulunmuştur(17). Benzer durum HDL ve açlık glikozu parametrelerinde de gözlenmiş, diğer grupta elde edilen zayıf korelasyonlara karşılık bizim çalışmamızda anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Sadece plazma lipitleri, trigliseridleri ve HOMA-IR düzeylerinde diğerlerinden daha güçlü olabilecek bir korelasyon söz konusudur. Bu da literatürdeki öncü hayvan deneylerini destekler niteliktedir.Fakat bizim çalişma grubumuzda hastalar obez-nonobez olarak sınıflandırılmamıştır. Bununla birlikte diğer değişkenlere kıyasla bel-kalça ve kas oranı vaka ve kontrol grupları kıyaslandığında görece düşük bir p değeri mevcuttur. Santral ve peri-musküler yağ dokusunun insülin rezistansına farklı oranlarda etki edebileceği düşünüldüğünde vaka ve kontrol grupları arasındaki değişkenlerden bel-kalça oranı ve kas oranı ile myonectin arasındaki korelasyon, farklı ve daha yüksek sayıda katılımcı ile yapılacak çalışmalarla tekrar değerlendirilmelidir(24, 25). Çalişmamızda vaka ve kontrol grubu arasında kas oranı, bel-kalça oranına göre homojen dağılımın sağlanmaması çalışmamızın zayıf yönlerindendir.

Myonectinin büyük kısmının iskelet kasından salgılanması nedeniyle(21) çalışmaya bu bakımdan kas oranı ve kas ağırlığı ölçümü de dâhil edilmiştir. Ölçüm işlemlerini sağlamada dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) ya da magnetic resonance imaging (MRI) gibi pahalı ya da komplikasyona açık methodlar yerine biyoempedans ölçüm methodu kullanılmıştır. Biyoempedans ölçüm methodlarının çalışmamızdaki gibi çift elektrotlu bile olsa kas ve vücut kitlelerini ölçmede güvenilebilecek sonuçlar çıkarabileceğini ve klinik çalışmalarda kullanılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır(41, 42). Çalışmamızda kas oranı ve kas ağırlığını ölçtüğümüz hastaların kas kitle ve oranlarıyla myonectinin korelasyonu araştırılmış ve anlamlı korelasyonun olduğu belirlenmiştir. Ancak myonectin bir myokin olarak her ne kadar iskelet kasından salınan bir peptid olsa da iskelet kası dışında plazmada genellikle belli oranlarda bulunabileceğini ve vücudun aşırı fiziksel aktiviteler dışında(31, 43) myonectini genellikle belirli bir düzeyde tutabildiği düşüncesini desteklemektedir. Diğer taraftan bu durumun kesinleştirilmesi için yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Benzer yayınlarda daha hassas ve spesifik cihazlar ile daha kullanılabilir yöntemler gerektiği de belirtilmektedir. (41, 42).

DeFronzo ve arkadaşlarının myonectinin hipertansiyon ile ilişkisini inceleyen ve anlamlı olduğunu gösteren çalışması bulunmaktadır(22). Bu açıdan bakıldığında PCOS lu hastalarda ilerleyen süreçte artan insülin direnci,olası metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riskinin artışı öngörüldüğünde hipertansiyon ve myonectin ilişkisi anlamlı görülmektedir.Ancak bütün ölçütleri göz önüne alacak olursak, buna göre yeni bir hipotez kurarak ve daha kapsamlı örneklem gruplarıyla daha net sonuçlar elde edilebilecektir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, PKOS grubunda kontrol grubuna oranla plazma myonectin düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek bulunmamıştır. Bu sonucun açıklanmasında çalışmamız insülin direnci varsayımına göre tasarlanmış olup HOMA-IR değişkeni ile korelasyonu zayıf değerde saptanmıştır. Çalışmanın etki gücünün sadece PKOS hasta grubundaki insülin direnci prevalansına göre değerlendirilmesi ve hasta sayısının PKOS grubu içerisinde alt gruplar oluşturmaya yetmemesi, çalışmanın PKOS'un farklı fenotiplerine göre ayrı ayrı tasarlanmaması, çalışma grupları içerisinde yeterince homojenitenin sağlanamamış olması nedeni ile vaka ve kontrol grubu arasındaki yaş, bel-kalça ve kas oranları arasında anlamlı farklılık görülmesi ayrıca insülin direnci, bel-kalça ve kas oranı değişkenlerinin altın standart yöntemlerle ölçülmemesi, ölçüm aletinin daha önceden kullanılmamış olması, hirsutizmin değerlendirilmesinde kullanılan Ferriman-Gallwey skorunun özünde subjektif bir test olması çalışmanın zayıf yönleridir. Myonectinin PKOS'u öngörmede güvenilir bir test olmadığı, fakat %82 sensivite ile daha büyük araştırmalarda hayvan modellerinde incelenmek üzere değerlendirilebilecek bir belirteç olduğu saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Stein IF, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am. J. Obstet. Gynecol. 1935; 29:181-191.
2. Fulghesu A, Magnini R, Portoghese E, et al. Obesity-Related Lipid profile and altered insulin incretion in adolescents with polycystic ovary syndrome. Journal of Adolescent Health 2010; Oct. 474-481.
3. Hacihanefioğlu B. Polycystic ovary syndrome nomenclature: Chaos? Fertil Steril 2000; 73:1261–1262.
4. Ancien P, Quereda F, Matallin P, et al. Insulin, androgens and obesity in women with and without policystic ovary syndrome: A heterogeneous group of disorders. Fertil Steril. 1999;72:32–40.
5. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Trends Mol. Med. 2006;12:324–332.
6. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, et al. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. Endocr. Rev. 1999;20:535–582.
7. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, et al. Characterization of group of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987;65:499–507.
8. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the policystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: Hormonal and metabolic profile. J. Clin. Endocrinol. Metab.1999;84:4006–4011.
9. Marcus M. Seldin, Jonathan M. Peterson, Mardi S. Byerly, et al. Myonectin (CTRP15), a Novel Myokine That Links Skeletal Muscle to Systemic Lipid Homeostasis. 2012;15:11968–11980.
10. Koury, M.J. Erythroferrone: A Missing Link in Iron Regulation. The Hematologist. American Society of Hematology. Retrieved 26 August 2015.
11. Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet. 2014;46:678–84.
12. Wong GW, Krawczyk SA, Kitidis-Mitrokostas C, et al. C1q / TNF aile üyelerinin moleküler, biyokimyasal ve fonksiyonel özellikleri. Biochem J. 2008; 416:161–177.

13. Tom Tang Y, Hu T, Arterburn M, et al. Homo sapiens'deki C1q-domain içeren proteinlerin tamamlayıcısı. Genomik. 2005;86:100-111.
14. Hayward C, Shu X, Cideciyan AV, et al. Mutasyon kısaca zincir kollajen geni, CTRP5, geç başlangıçlı retinal dejenerasyonda hücre dışı depo formasyonu ile sonuçlanır: yaşla yeniden modellenmiş maküler dejenerasyon için genetik bir model. Hum Mol Genet. 2003;12:2657–2667
15. Park SY, Choi JH, Ryu HS, et al. C1q tümör nekroz faktörü a ile ilişkili protein izoformu 5 mitokondriyal DNA tükenmiş miyositlerde artmıştır ve AMP-aktive-protein proteinini aktive eder. J Biol Chem 2009;284:27780–277789
16. Seldin MM, Tan SY, Lei X, et al. Myonectin Links Skeletal Muscle to Carbohydrate Metabolism in Liver. J Biol Chem. Manuscript in revision. 2014
17. Peterson JM, Seldin MM, Tan SY, et al. CTRP2 Overexpression Improves Insulin and Lipid Tolerance in Diet-Induced Obese Mice. Plos One. 2014; 9(2)
18. Seldin MM, Tan SY, Wong GW, et al. Metabolic function of the CTRP family of hormones. Rev Endocr Metab Disord. Invited Review. 2013; Aug 15
19. Byerly MS, Petersen PS, Ramamurthy S, et al. C1q/TNF-related protein 4 (CTRP4) is a unique secreted protein with two tandem C1q domains that functions in the hypothalamus to modulate food intake and body weight. J Biol Chem. 2014;289(7):4055-69.
20. Kadowaki, T, Yamauchi, T, Kubota, N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. J Clin Invest 2006;116:1784-1792
21. Nishizawa, H, Matsuda, M, Yamada, Y, et al. Musclin, a novel skeletal muscle-derived secretory factor. J Biol Chem 2004;279: 19391-19395
22. DeFronzo, R. A., and Ferrannini, E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14: 173-194
23. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. Endocr Rev. 2012;33(6):981-1030.

24. Chen L, Xu WM, Zhang D. Association of abdominal obesity, insulin resistance, and oxidative stress in adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2014;102(4):1167-74 e4.
25. Morrison SA, Goss AM, Azziz R, et al. Peri-muscular adipose tissue may play a unique role in determining insulin sensitivity/resistance in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2017;32(1):185-92.
26. DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, et al. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. Diabetes. 1981;30(12):1000-7.
27. Pedersen BK. Edward F. Adolph distinguished lecture: muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines. J Appl Physiol. 2009;107(4):1006-14.
28. Karstoft K, Pedersen BK. Skeletal muscle as a gene regulatory endocrine organ. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2016;19(4):270-5.
29. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. Physiol Rev. 2008;88(4):1379-406.
30. Chen WJ, Liu Y, Sui YB, et al. Increased circulating levels of musclin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. Diab Vasc Dis Res. 2017;14(2):116-21.
31. Yu J, Zheng J, Liu XF, et al. Exercise improved lipid metabolism and insulin sensitivity in rats fed a high-fat diet by regulating glucose transporter 4 (GLUT4) and musclin expression. Braz J Med Biol Res. 2016;49(5):e5129.
32. Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, et al. A case-control observational study of insulin resistance and metabolic syndrome among the four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. Reprod Health. 2015;12:7.
33. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome - Part 2. Endocr Pract. 2015;21(12):1415-26.
34. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. Hum Reprod. 2013;28(3):777-84.

35. Chen WJ, Liu Y, Sui YB, et al. Positive association between musclin and insulin resistance in obesity: evidence of a human study and an animal experiment. Nutr Metab (Lond). 2017;14:46.
36. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. 2004;81(1):19-25.
37. March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Hum Reprod. 2010;25(2):544-51.
38. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol. 1981;140(7):815-30.
39. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome--Part 1. Endocr Pract. 2015;21(11):1291-300.
40. Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO expert consultation. Geneva 8-11 December 2008.
41. Ritchie JD, Miller CK, Smiciklas-Wright H. Tanita foot-to-foot bioelectrical impedance analysis system validated in older adults. J Am Diet Assoc. 2005;105(10):1617-9.
42. Boneva-Asiova Z, Boyanov MA. Body composition analysis by leg-to-leg bioelectrical impedance and dual-energy X-ray absorptiometry in non-obese and obese individuals. Diabetes Obes Metab. 2008;10(11):1012-8.
43. Subbotina E, Sierra A, Zhu Z, et al. Musclin is an activity-stimulated myokine that enhances physical endurance. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(52):16042-7.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Nazlı Korkmaz

Doğum yeri ve tarihi: Salihli/1982

Uyruğu: TC

İletişim adresi ve telefonu: Güneşli Mahallesi 1246. Sokak No: 1/3 D: 8 Bağcılar/İstanbul

Yabancı dili: İngilizce

Elektronik posta: drnazlikorkmaz@gmail.com

II- Eğitim (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2014-2018 SBÜ Kanuni Sultan Süleyman SUAM Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Eğitimi Programı

2000-2007 Trakya Ünv Tıp Fakültesi

1996-2000 Manisa/Salihli Türkbirliği Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi

1993-1996 Manisa/Salihli Ellinci Yıl Orta Okulu

1988-1993 Manisa/Salihli Cumhuriyet İlkokulu

III- Ünvanlar (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2007-Halen: Tıp Doktoru

IV- Mesleki Deneyim

2014-2018 SBÜ Kanuni Sultan Süleyman SUAM Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Eğitimi Programı Asistan Doktor

2011-2014 SB Başakşehir 7 Nolu Aile Sağlığı Merkezi

2009-2011 SBÜ Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği

2007-2009 SB Manisa Alaşehir Devlet Hastanesi Acil Servis

V- Bilimsel Çalışmalar

Title: The influence of the systematic birth preparation program on childbirth satisfaction.
Author: Akca A; Corbacioglu Esmer A; Ozyurek ES; Aydin A; **Korkmaz N**; Gorgen H; Akbayir O
Journal: Arch Gynecol Obstet; 2017 May; 295(5):1127-1133. PubMed ID: 28303340
TBL: Systematic birth preparation program improves satisfaction with childbirth experience by enabling women to communicate better with healthcare providers and to participate in decision-making during labor, as well as by decreasing the perception of labor pain.

Title: Evaluation of the labors in Kanuni Sultan Süleyman Research Hospital according to Robson classification between January and June 2014
Author: Sebile Güler Çekiç,Levent Harun Gülcüler,Nihan İlhan,**Nazlı Korkmaz**,İbrahim Polat,Alev Atış Aydın ,Ali Gedikbaşı

9. EKLER

9.1 ETİK KURUL ONAYI

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Polikistik Over Sendromunda Myonectin Serum Düzeyi**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	**2017/424**

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	22.12.2017	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	22.12.2017	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	22.12.2017	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	Yok
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: **2017-18-24**	Tarih: **25.12.2017**	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşımı ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünsel**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uz.Dr.Gülsüm Oya HERGÜNSEL	Anestezi ve Reanimasyon	BEAH	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Doç.Dr.Salih Sami HATİPOĞLU	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	BEAH	E☒	K☐	E☐	H☒	E☑	H☐	
Doç.Dr.Mehtap Vural	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	BEAH	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Doç.Dr.Asuman GÜDEKBAŞI	Biyokimya	BEAH	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Prof.Dr.Ufuk EMEKLİ	Plastik, Rek. Ve Estetik Cerrahi	İ.Ü.İst. Tıp Fak.	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Uz.Dr.Güley ÖZGÖN	Farmakolog	Nesiller Genetik	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Uz.Dr.Kaya Sami NİZAMOĞLU	Halk Sağlığı	İst. Sağ. Müd.	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Emre Şahin	Biyomedikal Mühendisliği	İst. Sağ. Müd.	E☒	K☐	E☐	H☒	E☑	H☐	
Özkan TÜM	Hukuk	İst. Sağ. Müd.	E☒	K☐	E☐	H☒	E☑	H☐	
Cengiz KIZILABDULLAH	Biyoloji	Diatest Sağlık Hizmetleri San. Tic. Ltd. Şti.	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünsel
İmza:

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

9.2 BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı iskelet kası kaynaklı mykoinlerden myonectin'in polikistik over sendromlu hastalarındaki insülin direnci arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Bu araştırmanın amacı, polikistik over sendromlu kadınlarda myonectin konsantrasyonlarını değerlendirmektir. Yine izniniz doğrultusunda kolunuzdan damar içine girilerek kan alınacak ve sonrasında bu kanda bu belirtecin düzeylerine bakılacaktır. Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 80'dir.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırıcı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar sorumlu araştırmacı tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05323851290 nolu telefondan Doç. Dr. Alev Atış Aydın'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma sorumlu araştırmacı Doç. Dr. Alev Atış Aydın tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan gerekleri yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız nedeni ile sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

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

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma

yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.
Araştırmaya Gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum. Tıbbi bilgilerimin kullanılmasına izin veriyorum. Araştırmaya katılmayı kabul etmediğim takdirde, tedavimin aksatılmadan eksiksiz yapılacağını biliyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

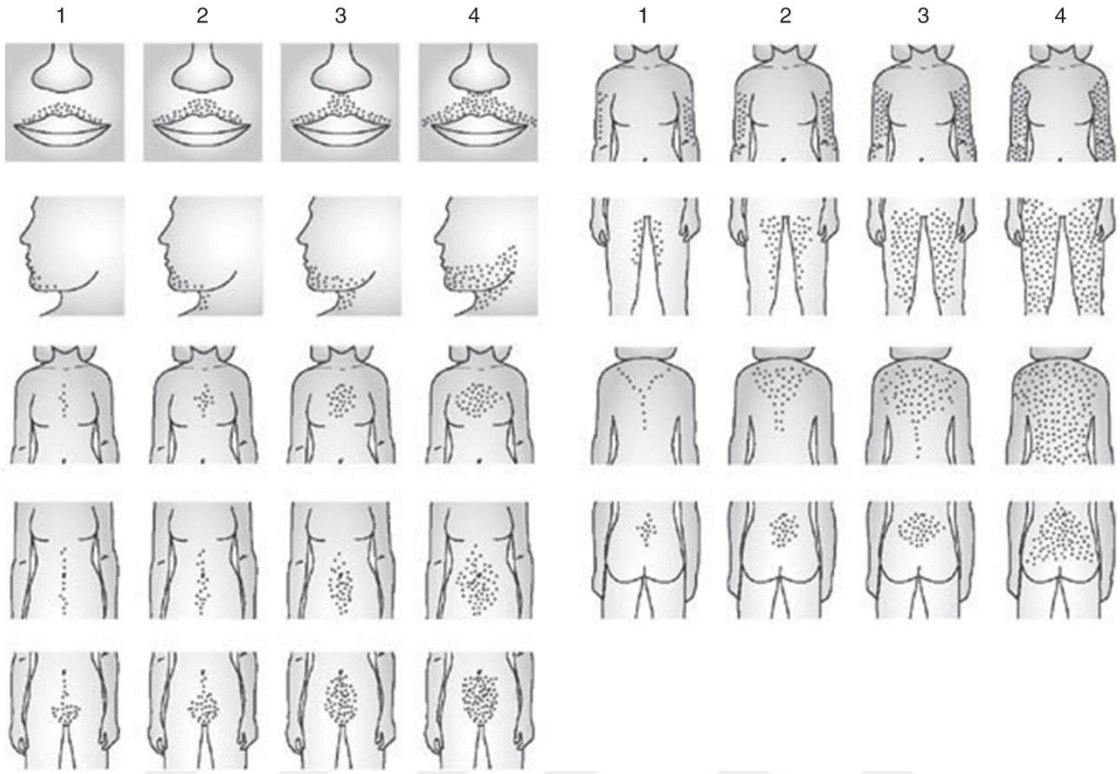
Gönüllünün,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,
Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

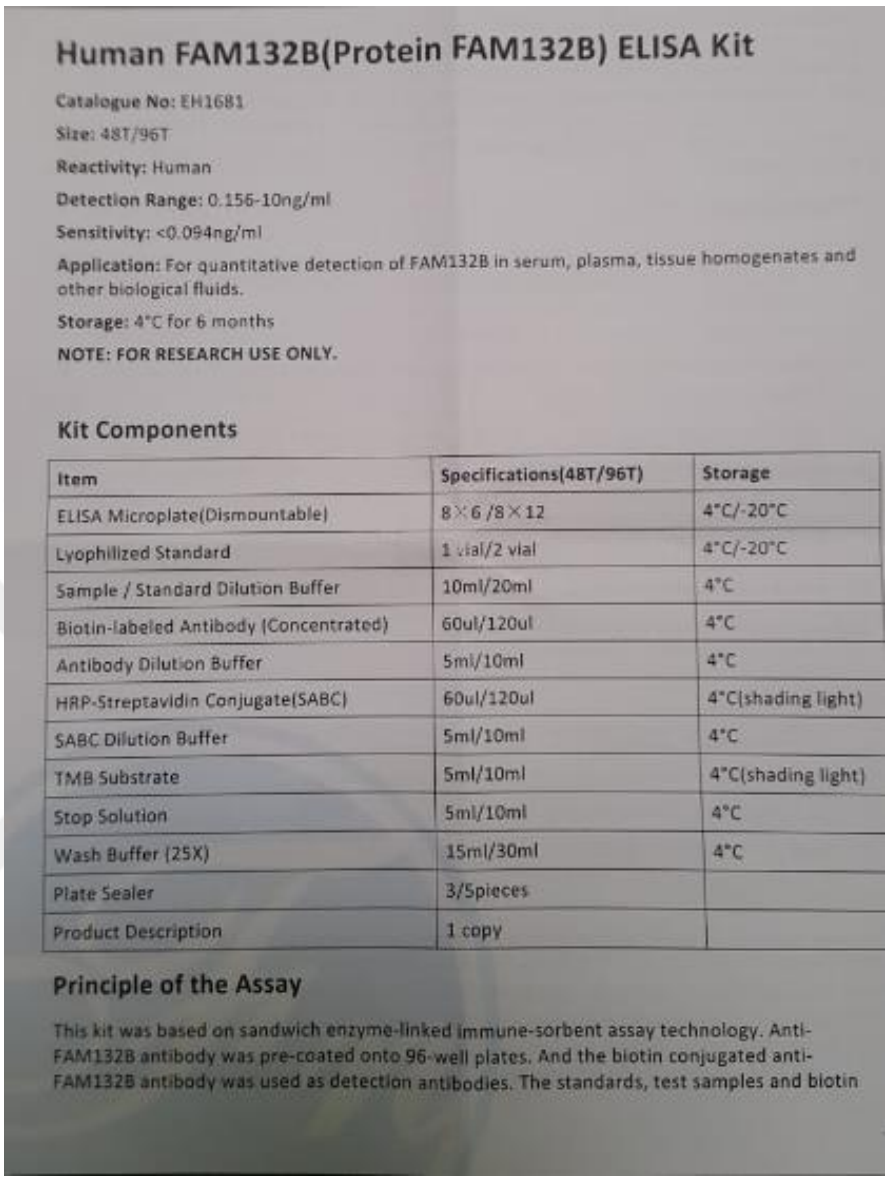
Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,
Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

9.3 FERRIMAN – GALLWEY SKORLAMA SİSTEMİ



Şekil 8: Lara-Torre E, Murchison AB. Hyperandrogenism. In: Olsen M, Rizk B, editors. Office Care of Women. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. p. 322–30.

9.4 MYONECTİN (FAM132B) KİTİ PROSPEKTÜSÜ



Human FAM132B(Protein FAM132B) ELISA Kit

Catalogue No: EH1681

Size: 48T/96T

Reactivity: Human

Detection Range: 0.156-10ng/ml

Sensitivity: <0.094ng/ml

Application: For quantitative detection of FAM132B in serum, plasma, tissue homogenates and other biological fluids.

Storage: 4°C for 6 months

NOTE: FOR RESEARCH USE ONLY.

Kit Components

Item	Specifications(48T/96T)	Storage
ELISA Microplate(Dismountable)	8×6 /8×12	4°C/-20°C
Lyophilized Standard	1 vial/2 vial	4°C/-20°C
Sample / Standard Dilution Buffer	10ml/20ml	4°C
Biotin-labeled Antibody (Concentrated)	60ul/120ul	4°C
Antibody Dilution Buffer	5ml/10ml	4°C
HRP-Streptavidin Conjugate(SABC)	60ul/120ul	4°C(shading light)
SABC Dilution Buffer	5ml/10ml	4°C
TMB Substrate	5ml/10ml	4°C(shading light)
Stop Solution	5ml/10ml	4°C
Wash Buffer (25X)	15ml/30ml	4°C
Plate Sealer	3/5pieces	
Product Description	1 copy	

Principle of the Assay

This kit was based on sandwich enzyme-linked immune-sorbent assay technology. Anti-FAM132B antibody was pre-coated onto 96-well plates. And the biotin conjugated anti-FAM132B antibody was used as detection antibodies. The standards, test samples and biotin

Sample	1:2	1:4	1:8	1:16
Serum(n=5)	86-102%	85-100%	87-104%	92-105%
EDTA Plasma(n=5)	87-94%	92-101%	83-101%	89-98%
Heparin Plasma(n=5)	86-93%	83-94%	81-97%	87-100%

Precision

Intra-assay Precision (Precision within an assay): 3 samples with low, middle and high level FAM132B were tested 20 times on one plate, respectively.

Inter-assay Precision (Precision between assays): 3 samples with low, middle and high level FAM132B were tested on 3 different plates, 8 replicates in each plate.

CV (%) = SD/meanX100

Intra-Assay: CV<8%

Inter-Assay: CV<10%

Stability

The stability of ELISA kit is determined by the loss rate of activity. The loss rate of this kit is less than 10% within the expiration date under appropriate storage condition.

Standard(n=5)	37°C for 1 month	4°C for 6 months
Average (%)	80	95-100

To minimize extra influence on performance, operation procedures and lab conditions, especially room temperature, air humidity, incubator temperature should be strictly controlled. It is strongly suggested that the same operator performs the whole assay from the beginning to the end.

9.5 ARAŞTIRMA VERİ FORMU

Polikistik over sendromlu hastalarda insülin rezistansı çalışma formu

Ad soyad: **Barkod:**
Yaş:
Boy:
Ağırlık:
Vücut - kitle endeksi:
Bel çevresi:
Kalça çevresi:
Bel - kalça oranı:

Kas ağırlığı:
Kas oranı:
Yağ ağırlığı: *Cihazdan verilen fiş bu forma zımbalanabilir*
Yağ oranı:
Cihazda ölçülen ağırlık:

Mens düzenli / düzenli değil
Oligomenore var /yok
Hiperandrojenemi var /yok
Akne var /yok
Androjenik alopesi var /yok
Ferriman-Gallwey skoru:
dokuz adet bölge resimli çizelgede işaretlenebilir
Ultrasonda PCO görünümü var / yok

FSH:
LH:
FSH/LH:
E2:
A21 P:
Total testosteron:
DHEAS:
17-OH progesteron:
Açlık kan şekeri:
Insülin:
HOMA-IR:
HDL:
LDL:
Total kolesterol:
Trigliserid:
Myonectin:

"HASTALARDAN 2 ADET SARI KAPAKLI TÜPE KAN ALINACAK"