



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**SAĞLIKLI KADINLARDA MENSTRÜAL SIKLUS FAZLARINA
GÖRE SERUM KİSPEPTİN VE İRİSİN DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

Buşra ALP
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP FAKÜLTESİ)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Sermin ALGÜL

VAN-2021

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SAĞLIKLI KADINLARDA MENSTRÜAL SIKLUS FAZLARINA
GÖRE SERUM KİSSEPTİN VE İRİSİN DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

Buşra ALP
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP FAKÜLTESİ)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Sermin ALGÜL

VAN-2021

ETİK BEYAN

T.C

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Sağlıklı Kadınlarda Menstrüal Siklus Fazlarına Göre Serum Kisspeptin Ve İrisin Düzeylerinin İncelenmesi*” başlıklı tezimin; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Buşra ALP

Tarih: 04/08/2021

İmza

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca, çalışmamın her aşamasında akademik bilgi, beceri ve deneyimlerini benimle paylaşarak yol gösteren, tezimin gerçekleşmesine büyük katkı sağlayan, güler yüzünü ve sabrını esirgemeyen ve akademisyenliği ile örnek aldığım ve alacağım değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Sermin ALGÜL'e ve Fiziyojji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma süresince beni hiç yalnız bırakmayan, her daim sabırla ve sevgileriyle desteklerini esirgemeyen başta babam Mithat ALP ve annem Seyhan ALP daha sonra amcam Prof. Dr. Şevket Alp ve eşi Dt. Şirin ALP'e ve sevgili eşim Abdullah ERDOĞAN'a teşekkür ederim.

ÖZET

Alp B, Sağlıklı Kadınlarda Menstrüal Siklus Fazlarına Göre Serum Kisspeptin Ve İrisin Düzeylerinin İncelenmesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2021. Menstrual döngü; hipotalamus, hipofiz bezi ve over hormonları arasında etkileşim yaratan, kadın üreme sistemi için vücutta birçok değişikliğe yol açan önemli biyolojik ritimlerden biridir. İrisinin termojenik etkisi ve metabolik hastalıkları iyileştirici etkisi ile, birlikte kadın üreme sistemini etkilediği yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Kisspeptin ise; GnRH salınımını uyarmaktadır ve östrojen döngüsünün ekspresyonunu sağlamaktadır. İrisinin termojenik etkisi ve metabolik hastalıkları iyileştirici etkisi ile, kisspeptinin; özellikle GnRH salınımını uyarması ve östrojen döngüsünün ekspresyonunu sağladığını göz önünde bulundurarak, literatürdeki diğer çalışmaların ışığında sağlıklı premenopozal sağlıklı kadınlarda menstruel siklusun farklı fazlarına göre kisspeptin ve irisin hormonlarının düzeylerinin incelenmesi, kisspeptin ve irisin hormonlarının diğer cinsel hormonlarla ilişkilendirilmesi, özellikle de menstruel siklusun fazlarına göre değerlendirip ilişkilendirmesi yapılan bu çalışmanın başlıca hedeflerindendir. Yapılan bu çalışmaya toplamda 21 sağlıklı kadın katılmıştır. Katılımcıların 17'si bekar, 4'ü ise evlidir. Çalışmaya katılan tüm kadınlar, geçmiş tarihlerine göre düzenli bir menstruasyon döngüsüne sahip kişilerden oluşturulmuştur. 21 kişinin menstruasyonun her 3 fazından da bir gecelik açlıklarını takiben venöz kan örnekleri alınmıştır. Kan örneklerinden irisin ve kisspeptin-1 düzeyi ELİSA yöntemi ile ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Yapılan bu çalışmada menstruasyon fazları arasında irisin ve kisspeptin-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Menstruasyon fazındaki kisspeptin düzeyinin luteal ve foliküler fazındaki kisspeptin düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır. Menstruasyon fazındaki irisin düzeyinin luteal ve foliküler fazındaki irisin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu durumun menstruasyon fazları arasındaki LH dalgalanması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. LH' a ek olarak FSH, östrojen ve progesteron düzeylerinin de kisspeptin ve irisin düzeyinin menstruasyon fazlarına göre değişmesine katkı sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca irisin ile kisspeptin arasında pozitif yönlü ve yüksek düzeyde bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Buna göre irisin arttıkça kisspeptinin de veya kisspeptin arttıkça irisinin de artma eğilimi göstereceği söylenebilir. Menstruasyon fazlarına göre kisspeptin ve irisin düzeyleri değişmektedir. LH, FSH, östrojen ve progesteronun irisin ve kisspeptin hormonlarını pozitif yönde etkilediği düşünülmektedir. Bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda irisinin enerji metabolizmasına ek olarak üreme sistemi ile ilişkili bir peptid olduğu da önerilebileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: İrisin, Kisspeptin, Menstruasyon Fazları, Cinsiyet Hormonları

ABSTRACT

Alp B, Investigation of Serum Kisspeptin and Irisin Levels According To Menstrual Cycle Phases In Healthy Women, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2021. Menstrual cycle; the hypothalamus is one of the important biological rhythms that creates an interaction between the hormones of the pituitary gland and ovary, causing many changes in the body for the female reproductive system. It has been supported by studies that irisin affects the female reproductive system together with its thermogenic effect and its healing effect on metabolic diseases. Kisspeptin; It stimulates the release of GnRH and provides the expression of the estrogen cycle. With the thermogenic effect of irisin and its healing effect on metabolic diseases, kisspeptin; Considering that it stimulates the secretion of GnRH and ensures the expression of the estrogen cycle, examining the levels of kisspeptin and irisin hormones according to different phases of the menstrual cycle in healthy premenopausal healthy women in the light of other studies in the literature, associating kisspeptin and irisin hormones with other sex hormones, especially evaluating them according to the phases of the menstrual cycle is one of the main objectives of this study. A total of 21 healthy women participated in this study. 17 of the participants are single and 4 of them are married. All women participating in the study were composed of people who had a regular menstrual cycle according to their past history. Venous blood samples were taken from 21 subjects after an overnight fast from all 3 phases of menstruation. Irisin and kisspeptin-1 levels of blood samples were measured by ELISA method using commercial kits. In this study, a statistically significant difference was found between irisin and kisspeptin-1 values between menstrual phases ($p<0.05$). The kisspeptin level in the menstruation phase was found to be statistically significantly lower than the luteal and follicular phases of the kisspeptin level. It was determined that the irisin level in the menstruation phase was statistically significantly lower than the irisin level in the luteal and follicular phases. It has been reported that this situation may be related to the LH fluctuation between the menstrual phases. In addition to LH, it is thought that FSH, estrogen and progesterone levels also contribute to the change of kisspeptin and irisin levels according to the menstrual phases. In addition, a positive and high level correlation was found between irisin and kisspeptin. Accordingly, it can be said that as irisin increases, so does kisspeptin, or as kisspeptin increases, iris tends to increase. Kisspeptin and irisin levels change according to the menstrual phases. It is thought that LH, FSH, estrogen and progesterone positively affect irisin and kisspeptin hormones. In line with the results of this study, it was thought that irisin is a peptide associated with the reproductive system in addition to energy metabolism.

Keywords: Irisin, Kisspeptin, Menstrual Phases, Sex Hormones



İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
ETİK BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Biyolojik ritim nedir?	3
2.1.1. Sirkadiyen ritim.....	3
2.2. Menstruel Siklus	3
2.2.1. Menstruasyona etki eden organlar	4
2.2.2. Menstruasyonda etki eden hormonlar	5
2.2.3. Menstruasyon fazları.....	8
2.3. İrisin	13
2.4. Kisspeptin-1	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Materyal	22
3.1.1. Araştırmada gönüllü sayısı (hasta/kontrol sayısı).....	22
3.1.2. Menstruel siklusteki ölçüm günlerinin belirlenmesi	22
3.1.3. Araştırmaya dâhil edilme kriterleri:	22

3.1.4. Hariç tutulma kriterleri:	23
3.1.5. Veri toplama yöntemi ve araçları.....	23
3.1.6. Çalışmada kullanılan kimyasallar ve aletler	23
3.1.7. Hormon analizleri	24
3.2. Yöntem.....	24
3.2.1. İrisin'in ELİSA yöntemiyle ölçülmesi.....	24
3.2.1. Kisspeptin 1'in ELİSA yöntemiyle ölçülmesi.....	28
3.3. İstatistik Analiz	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	41
5.1. Dişilerin Farklı Menstruasyon Fazlarına Göre Kisspeptin Düzeyi	42
5.2. Dişilerin Farklı Menstruasyon Fazlarına Göre İrisin Düzeyi.....	45
5.3. Menstruasyonun Bazı Değişkenlere Göre İlişkisi.....	48
KAYNAKÇA.....	51
ÖZGEÇMİŞ	62
EKLER.....	63
EK 1. Kişisel Bilgi Formu.....	63
EK 2. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu.....	65
EK 3. Tez Etik Kurul Karar Formu.....	68
EK 4. Tez Orijinallik Raporu	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

AVP	: Arginin Vazopressin
E	: Östradiol
FNDC5	: Fibronektin Tip III Alan İçeren Protein 5
FSHβ	: Folikül Uyarıcı Hormon Beta Polipeptidi
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HOMA-IR	: İnsülin Direnç Testi
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
HHG	: Hipotalamus Hipofiz Gonadal
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PPAR γ	: Peroksizom Proliferator Aktive Edici Reseptör
Kiss1	: Kisspeptin
UCP1	: Uncoupling Protein-1
LH	: Luteinleştirici Hormon
AVPV	: Anteroventral Periventriküler Çekirdek
mRNA	: Mesajcı RNA
Ng	: Nanogram
mL	: Mililitre
P	: Progesteron
Pg	: Pikogram

T	: Testosteron
SCN	: Suprakiazmatik Çekirdek
VIP	: Vazoaktif Bağırsak Peptidi
VKİ	: Vücut kütle indeksi
PGC1-α	: Reseptör-Gama Koaktivatörü
GPR54	: G-protein bağlı reseptör ligand



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. LH'nin preovulatar dalgalanmasına yol açan nöroendokrin ağın şematik	8
Şekil 2 Kisspeptin nöronlarını etkileyen metabolik ve çevresel faktörler.....	19
Şekil 3. Farenin ön beyindeki mevcut Kiss1 sinyalleme anlayışımızın şematik bir temsili.	20
Şekil 4. İnsan İrisin Kitinin Test Prosedürü.	26
Şekil 5. İnsan irisin ELİSA kiti standart eğrisi.....	27
Şekil 6. İnsan kisspeptin-1 kitinin test prosedürü.....	31
Şekil 7. İnsan kisspeptin-1 ELİSA kiti standart eğrisi.....	33
Şekil 8. Menstruel faz, luteal faz ve foliküler fazda kisspeptin düzeylerinin karşılaştırılması.....	36
Şekil 9. Menstruel faz, luteal faz ve foliküler fazda irisin düzeylerinin karşılaştırılması	36
Şekil 10. Menstruasyon fazında irisin ve kisspeptin arasındaki korelasyon.	37
Şekil 11. Luteal fazda irisin ve kisspeptin arasındaki korelasyon.	38
Şekil 12. Foliküler fazda irisin ve kisspeptin arasındaki korelasyon.	38

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çalışmada kullanılan sarf malzemeleri.....	23
Tablo 2. İnsan irisin kitinin hassasiyet test prensibi	28
Tablo 3. Çalışmaya dâhil olan sağlıklı kadınların demografik özelliklerinin sonuçları.	34
Tablo 4. . Gruplara göre irisin ve kisspeptin ortalamalarının karşılaştırılması.	35
Tablo 5. Medeni duruma göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları.	37
Tablo 6. Foliküler fazdaki yemek yeme isteği ile irisin ve kisspeptin düzeylerinin karşılaştırılması.	39
Tablo 7. Luteal Fazdaki yemek yeme isteği ile irisin ve kisspeptin düzeylerinin karşılaştırılması.	40
Tablo 8. Menstruel fazdaki yemek yeme isteği ile irisin ve kisspeptin düzeylerinin karşılaştırılması.	40

1. GİRİŞ

Menstrual siklus; hipotalamus, ön hipofiz bezi ve over hormonları ile etkileşim içinde olan, sadece kadın üreme sistemi etkilemeyip birçok organ ve sistemi etkileyen aynı zamanda vücutta birçok değişikliğe sebep olan en önemli biyolojik döngülerden biridir. Kadın üreme sisteminde erkek üreme sisteminden farklı olduğu bilinmektedir. Kadın üreme sistemindeki düzenli döngüsel bu değişiklikler, döllenme ve gebelik için yapılan periyodik hazırlıklardan oluşmaktadır. Menstruel siklus, puberte döneminde başlayıp menopoza dönemine kadar devam etmektedir. Menstrual siklus aralığı 20-30'lu yaşlarda daha düzenli olarak devam etmektedir (Şahin, 2011). Menstrual siklus birçok cinsel hormonla ilişkilendirilmiş ve Folikül stimüle edici hormon (FSH), Luteinleştirici Hormon (LH) gibi hormonların pik seviyelerine göre menstruasyon fazı, ovulasyon fazı, luteal faz ve foliküler faz olarak 4'e ayrılmıştır (Hacker ve ark., 2004).

Kisspeptin (eski adıyla metastin) insanlarda Kiss1 geni tarafından kodlanan bir proteindir (Kotani ve ark., 2001). 1996 yılında, Kiss1 mRNA'sının düşük metastatik aktiviteye sahip melanom hücrelerinde fazla sentezlendiği bulunmuştur. Bu nedenle, Kiss1 metastaz baskılayıcı gen olarak tanımlanmıştır (Lee ve ark., 1996). Östrojen döngüsü boyunca yetişkin sıçan yumurtalığında Kiss1 ekspresyonunu rapor etmişlerdir (Castellano ve ark., 2006). İnsan ve insan olmayan primat yumurtalıklarında Kiss1 ve G-protein bağlı reseptör ligandının (GPR54) gen ve peptid seviyelerinde büyük ölçüde benzer olduğunu ve lokal yumurtalık tanımlandığı kisspeptinin (insan içinde geçerli olabilen) sıçanlarda folikülogenez, yumurtlama ve belki de luteal fonksiyonu doğrudan etkilediğini göstermiştir (Gaytán ve ark., 2009). Gonadotropin salgılanması gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) tarafından salgılanıp düzenlenmektedir. GnRH, öncelikle ergenlik ve üremeyi tetiklemek için gonadları hedefleyen LH ve FSH salınmasına yol açar. Ergenliğin başlangıcına yol açan birincil olay, GnRH nöronlarının aktivasyonudur. Bu olayın GnRH nöronlarının nihai aktivasyonuna yol açan kisspeptin/GPR54 sinyalini içerdiği düşünülmüştür (Smith ve Clarke, 2007). GPR54, GnRH tarafından pozitif olarak düzenlendiği ve 17beta-östradiole (E2) kronik maruz kalma ile negatif olarak kontrol edildiği saptanmıştır. Dişi sıçan hipofizinde, Kiss1

ekspresyonu, hipotalamusun anteroventral periventriküler çekirdeğinde benzer şekilde, östradiol tarafından pozitif olarak regüle edildiği bildirilmiştir (Richard ve ark., 2008).

İrisin 2012 yılında keşfedilmiş ve glikoz homeostazında egzersize bağlı gelişmeden sorumlu hormon olduğu tespit edilmiştir ve ilk keşfedildiğinde egzersiz hormonu olarak rapor edilmiştir (Boström ve ark., 2012). İrisinin insan ve farelerde benzer yapılarda olduğu rapor edilmiştir. İnsanlarda ve farelerde egzersiz sonrasında iskelet kasında Fibronektin Tip III Domain İçeren Protein 5 (FNDC5) mRNA'sının artmış olduğu rapor edilmiştir (Boström ve ark., 2012). İrisin, FNDC5 proteininin salgılayıcı kısmıdır, beyaz yağ dokusunun bejleştirir ve hem insanlarda hem de farelerde birçok metabolik hastalığı iyileştirilebileceği saptanmıştır (Boström ve ark., 2012). İrisinin termojenik etkisi ve metabolik hastalıkları iyileştirici etkisi ile kisspeptinin; özellikle GnRH salınımını uyarması ve östrojen döngüsünün ekspresyonunu sağladığını göz önünde bulundurarak, kadın aylık cinsel döngüsünün en önemli biyolojik ritimlerinden olan menstruel siklus ile kisspeptin ve irisin hormonu arasında bir ilişkinin olabileceği düşünülmüştür.

Menstruel siklusta enerji homeostazını etkileyen çevresel ve davranışsal faktörlerin incelendiği yapılan diğer çalışmaların ışığında, sağlıklı premenopozal kadınlarda menstruel siklusun farklı fazlarına göre kisspeptin ve irisin hormonlarının düzeylerinin incelenmesi, kisspeptin ve irisin hormonlarının diğer cinsel hormonlarla ilişkilendirilmesi, özellikle de menstruel siklusun fazlarına göre değerlendirip ilişkilendirmesi yapılan bu çalışmanın başlıca hedeflerindendir. Bununla birlikte bir diğer amacımız; fazlara göre değişen yemek yeme isteği menstruel siklus boyunca nasıl bir değişim gösterdiğini ve yemek yeme isteği ile irisin ve kisspeptin ile ilişkisinin varlığını anlamaya çalışmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Biyolojik ritim nedir?

Biyolojik ritim, siyanobakterilerinden insanlara kadar birçok canlının dış dünyada tekrar eden fiziksel etmenlere karşı gösterdikleri döngüsel, biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal yanıtlar olarak tanımlanmaktadır. Biyolojik ritimler döngü aralığı göz önüne bulundurularak ultradiyen, sirkadiyen, infradiyen ve sirkannual gibi alt sınıflara ayrılmaktadır (Haus, 2007). Ultradiyen ritimler, bir günde birden fazla döngüsü olan ritimler iken; haftalar ya da aylar süren döngüler infradiyen, yaklaşık yılda bir tekrar eden döngüler de sirkannual ritimler olarak adlandırılmaktadır (Çalıyurt, 2001).

2.1.1. Sirkadiyen ritim

Sirkadiyen ritim; canlıların davranışlarını ve fizyolojik olaylarını, 24 saatlik çevresel siklus ile devam ettiren biyolojik döngülerden oluşurken insan hayatında çok önemli bir yer tutmaktadır. Sirkadiyen ritimlerin fonksiyonu organizmayı günlük biyolojik değişikliklere hazırlamaktır. Tek hücreli bakterilerden bitki ve hayvanlara kadar hemen hemen tüm organizmalar; sirkadiyen ritimler olarak adlandırılan davranışsal, fizyolojik ve biyokimyasal ritimler gösterirmektedir (İdda ve ark., 2012; Loudon, 2012). Sirkadiyen ritimler, tümünde olmasa da iskelet kaslarını içeren hücre tiplerinin çoğunda bir moleküler saat mekanizması temelinden oluşmaktadır. Hücresel düzeyde moleküler saatin varlığının; çevresel koşullarda günlük değişikliklere karşı hücreyi hazırlamak için gerekli olan bir zaman tutucu mekanizma olduğu varsayılmaktadır. Moleküler saat ve gece-gündüz döngülü intraselüler fizyolojinin senkronize olma yeteneği, çevresel koşullara karşı olarak korunmuş bir adaptasyon oluşturmaktadır (İdda ve ark., 2012; Loudon, 2012).

2.2. Menstruel Siklus

Menstrual siklus, kadınların üreme sistemindeki başlıca biyolojik ritimler arasında bulunmaktadır. Kadınlarda normal doğurganlık fonksiyonunun gerçekleşmesi

için puberte ile menopoza dönemi arasında takip eden düzenden oluşmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre puberte (ergenlik) 10-19 yaş arasındaki bir dönemi kapsamaktadır (World Health Organization, 1996). Menstruel siklus kadınlarda tüm doğurganlık yılları boyunca devam eden ortalama olarak kadın hayatının 30-35 yılını kapsamaktadır (Taşkın, 2007).

Menstrual siklus; hipotalamus, ön hipofiz bezi ve over hormonları ile etkileşimi olan, sadece kadın üreme sistemini etkilemeyip birçok organ ve sistemi etkileyen aynı zamanda vücutta da birçok değişikliğe yol açan günlük (sirkadiyen) döngülerden biridir. Kadın üreme sisteminde erkek üreme sisteminden farklı olduğu bilinmektedir. Kadın üreme sistemindeki bu farklılık düzenli döngüsel değişikliklerden oluşmaktadır. Bunlar döllenme ve gebelik için yapılan periyodik hazırlıklardan oluşmaktadır. Menstrual siklus puberte döneminde başlayıp menopoza kadar devam etmektedir. Menstrual siklusun aralığı 20-30'lu yaşlarda düzenli olarak devam etmektedir (Şahin, 2011). Üreme fonksiyonlarının normal devam edebilmesi için birçok organ ve sistemi özellikle de üreme sistemi ve üreme organlarında her ay düzenli bir şekilde görülen değişikliklerin tümüne menstrual siklusu denmektedir (Turgay ve Şahmay, 1996). Bir başka deyişle ise menstrual siklus, menstruasyon kanamasının ilk gününden, sonraki menstruasyonun ilk gününe kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır. Bu siklus overlerdeki dönemsel değişikliklere bağlı olduğu bilinmektedir (Taşkın, 2007). Kadınlarda hormonların etkisiyle kalınlaşmış endometrium yüzeyi kanamayla dışarı atılmaktadır (Nedim ve ark., 2012). Menstruasyon sıvısının %50-60'ı kan olup, diğer kısmı ise endometriumun epitel hücreleri ile bez salgısından oluşmaktadır (Taşkın, 2007).

2.2.1. Menstruasyona etki eden organlar

Kadın üreme sistemi; over, tuba uterina, uterus, vajina ve dış genital organlardan oluşmaktadır. Yumurtalık olarak bilinen ovaryum, uterusun her iki yanında bulunmaktadır. Ovaryumun iki temel fonksiyonu bulunmaktadır. Bunlar; oosit üretimi (ekzokrin özellik) ve hormon (endokrin özellik) üretiminden oluşmaktadır (Rosenfeld, 2001).

Yumurta kanalı olarak bilinen fallop tüpü, uterusun her iki yanında uzanmaktadır. Uterus ve yumurtalıklar arasında bağlantıyı sağlayan iki ince uzun tüpten oluşmaktadır. Yumurta, overlerden serbest kaldığında fallop tüpü tarafından tutulmaktadır. Ardından fallop tüpün ovaryumlara yakın olan kısmı sperm tarafından döllenmektedir. Döllen yumurta sonra fallop tüpü içerisinden aşağıya doğru yani uterusa doğru geçmektedir. Uterus, kadın üreme sisteminin organlarından en kalın duvarlı bölümünü oluşturmaktadır. Fallop tüpleri ile vajina arasında uzanmaktadır. Uterus duvarı üç farklı dokudan oluşmaktadır. Bunlar dıştan içe doğru; perimetrium (bağ dokusu), miyometrium (düz kas ve bağ doku) ve endometrium (uterus mukozası) olmak üzere üç farklı kısımdan oluşmaktadır. Endometrium üreme dönemi boyunca overin salgılama aktivitesine cevap olarak dönmesele değışikliklerden oluşmaktadır. Bu değışiklikler mukozanın bir kısmının harabiyeti, doku ölümü olarak bilinen dokunun nekrozu ve kanama ile sonlanmaktadır; bu dönmesele değışikliklere menstrual siklus denilmektedir. Bu döngü genel olarak 28 günde bir meydana gelirken 3 ile 5 gün sürmektedir. Menstruasyon döngüsünün bu süreci hipotalamus, ön hipofiz bezi, over ve uterusun hormonlar ile karışık etkileşiminin bir sonucu ile oluşmaktadır (Rosenfeld, 2001).

2.2.2.Menstruasyonda etki eden hormonlar

Kadın hormonal sistemi, sıralanmış üç hormondan oluşur:

1. Bir hipotalamustan salınan GnRH
2. Ön hipofizden salınan FSH ve LH, hipotalamustan GnRH serbestlemesine cevap olarak salgılanmaktadır.
3. Over hormonları olarak nitelendirilen östrojen ve progesteron, ön hipofiz bezindeki salınan FSH ve LH'a yanıt olarak salgılanmaktadır (Guyton ve Hall, 1996).

2.2.2.1. GnRH

GnRH salgılayan nöronların hipotalamusun paramedian bölümünde yaygın bir şekilde daha fazla olduğu bildirilmiştir. GnRH salınımında sonra ön hipofiz bezine nörovasküler yolla ulaşır. GnRH salgılayıcı nöronlar, preoptik alandaki bütünleyici nöronların etkisindedir. Bu bütünleyici nöronlar korteksten gelen uyarılara ve ordaki

östrojen ve progesteron salınım miktarlarına göre değişmektedir. Aralarında östrojenin etkisi en belirgin olandır. Preoptik alan üzerine etki eden plazma östrojen hormonunun miktarı artınca, GnRH miktarının artacağı bildirilmiştir (Naftolin ve ark., 1978). Korteksten gelen uyarılarla başlayan GnRH salgı mekanizması fazlasıyla karmaşıktır. Dopamin, serotonin, noradrenalin ve hatta asetilkolin salgılayan nörotransmitterler bu mekanizmada önemli role sahiptir. Dopamin ve serotonin, GnRH'ın salınımı ve ön hipofiz bezine taşınmasında etkilidir (Yıldırım, 2002). Dopamin uyarıcı etki, serotonin inhibitör etki yaratır. Bu şekilde GnRH'ın salgı mekanizması sağlanır. Bu mekanizma endojen ve ekzojen stimülasyonlar ile iki sistem arasındaki dengeden oluşur. Gonadotropinlerin ve östrojen ile progesteronun hipotalamus üzerine negatif feedback etkisi ile GnRH salgısı baskılanmaktadır (Yıldırım, 2002).

2.2.2.2. Gonadotropinler

Hipotalamustan gelen GnRH'ın salınımı sonrasında, ön hipofiz bezinde oluşan aralıklı gonadotropin sekresyonu, bir başka deyişle beyin ile overler arasındaki bağlantıyı sağlamaktadır (Williams, 2006). Normal gerçekleşen FSH ve LH uyarımı için, ön hipofiz bezinde pulsatil olarak uyarılması gerekmektedir. GnRH etkisi ile glikoprotein yapısına sahip olan gonadotropinler salgılanmaktadır. GnRH etkisi ile önce rezerv olan gonadotropinler salınmaktadır (Karakuş, 2012).

FSH: Glikoprotein hormonlardan biridir. Üreme fonksiyonunda temel bir rolü bulunmaktadır. Overlerde folikül hücrelerinin artması ve östrojen salınımı sağlamaktadır (Rose ve ark., 2000).

LH: GnRH kontrolünde ön hipofiz bezinden salgılanılan glikoprotein yapıli hormon olarak sınıflandırılmaktadır ve hedef hücre zarındaki özel reseptörleri aracılığı ile biyolojik etkisini göstermektedir. Salınım sıklığı ve dalga boyunun artması ile ovulasyonunu uyarmaktadır. Salınım sıklığının ve dalga boyunun düşmesi ile luteal yapının oluşumu ve devamı için önemli role sahiptir (Çolak, 2015).

2.2.2.3.Ovaryan hormonlar

Östrojenler: Östrojenler overlerden salgılandığı bilinmektedir. LH'nın etkisiyle teka hücreleri ve overlerden salınan androjenler, granüloza hücrelerine doğru geçmektedir ve burada FSH'nın salınımıyla östrojene dönüşmektedirler. Ovulasyondan sonra da, korpus luteumdan östrojen salgılanmaktadır (Speroff ve Fritz, 2007).

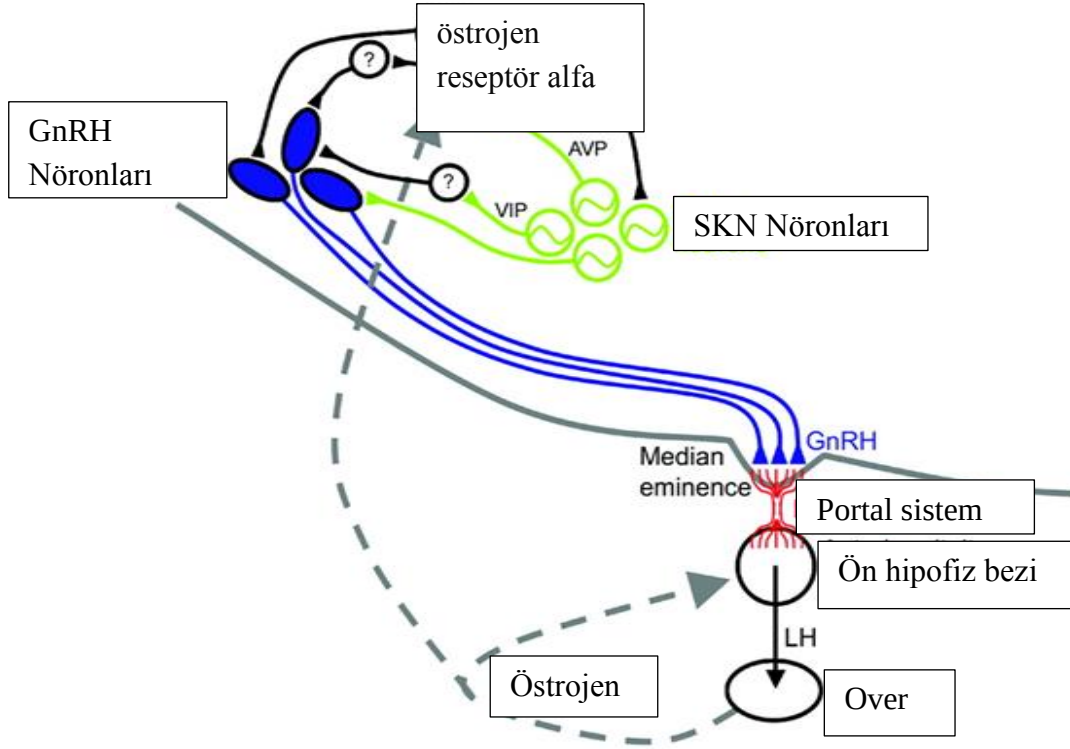
Özellikle östradiolun gonadotropinlerin salgı ve düzenlenmesi üzerine birbirine zıt ekisi vardır ve bu etki östradiolun dozu ve kullanılması veya overlerden salgılanma süre ve dozuna bağlıdır. Yüksek ve kısa süreli dozlarda pozitif, düşük dozlarda negatif feedback etkisi oluşmaktadır (Yıldırım, 2002).

Progesteron: Progesteron, menstruasyon siklusun ortasına denk gelen dönemde bir yumurta bırakıldığında yani ovulasyon döneminde üretilmektedir. Progesteron, döllenmiş bir yumurtanın (embriyonun) rahim duvarına yapışmasını veya yumurtanın tutunmasını sağlamak için endometrium yüzeyini (rahim duvarını) kalınlaştırmaya başlamaktadır. Plazma değeri en yüksek seviyeye erken luteal fazda ulaşır (Hatipoğlu, 2003.). Progesteron yüksek doz ve sürekli kullanımda negatif feedback etki, kısa süre fakat yüksek dozda kullanımda ise pozitif feedback etki ile gonadotropinlerin salgılanmasını etkiler. Progesteron ve östrojenler negatif veya pozitif feedback etkisini hem hipofiz, hem de hipotalamus üzerinden göstermektedir (Yıldırım, 2002).

FSH ve LH etkisiyle overlerde üretilen östrojen ve progesteronun amacı, uterusu yumurtanın implantasyonuna hazırlamaktır (Ortaç ve Özmen, 2007; Yen, 1991). Üreme dönemi, hipotalamustan hipofize hipotalamo-hipofizer portal sistem yoluyla pulsatil olarak salgılanan GnRh salgısı ile başlamaktadır (Yen, 1991). GnRH'nın serbestlenmesi pulsatildir ve ortalama her 90 dakikada bir kısa salınmalar şeklinde gerçekleşir (Krsmanovic ve ark., 2009). GnRh, FSH ve LH'nın sentezini düzenleyerek, bunları takiben anterior hipofizden dolaşıma salınımını sağlamaktadır (Yen, 1991).

Kadınlarda menarşın ardından ilk 12-18 aylık dönemde ovulasyon gerçekleşmez ve gerçekleşen siklus düzensizdir. Sonraki 20-25 yıl boyunca 25-40 günlük düzenli siklus oluşmaktadır. Menstruel siklusun uzunluğu foliküler büyüme ve gelişmenin oranı ile değişim göstermektedir. Siklus uzunlukları gerçek FSH artışları olduğu otuzlu

yaşlarda en kısa dönemdir. Doğurganlık dönemi sonlarına doğru menopoz öncesi uzun aralıklı düzensiz sikluslar tekrar oluşmaktadır (Ortaç ve Özmen, 2007).



Şekil 1. LH'nin preovulatuvar dalgalanmasına yol açan nöroendokrin ağın şematik sagittal görünümü. (de la Iglesia ve Schwartz, 2006'dan uyarlanmıştır).

Yükselen östrojen seviyeleri, anteroventral periventriküler çekirdekte (AVPV) ve muhtemelen başka yerlerdeki östrojen reseptör alfa ($ER\alpha$) içeren nöronlar üzerinde, GnRH salınımı üzerinde pozitif bir geri besleme etkisi uygulamak için ve GnRH'ye duyarlılığını artırmak için ön hipofiz üzerinde etki etmektedir. Olumlu geribildirim etkisi büyük olasılıkla doğrudan ve dolaylı bağlantılar yoluyla GnRH nöronlarına yansıyan $ER\alpha$ içeren nöronlar tarafından uygulanır. Memelilerin ana sirkadiyen ritmi olan suprakiazmatik çekirdekteki (SKN) nöronlar, doğrudan ve dolaylı yollar yoluyla hem GnRH hem de $ER\alpha$ içeren hücrelere projekte olmaktadır. Sırayla AVPV ve diğer bölgelerdeki $ER\alpha$ içeren hücrelerden doğrudan girdi almaktadır. GnRH/ $ER\alpha$ ağına SKN efferent projeksiyonlarının en azından bir kısmı vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) ve arginin vazopressin (AVP) içeren nöronlardan kaynaklanmaktadır. Ovaryumdan gelen yüksek östrojen sinyalinin ve SKN'den gelen sirkadiyen sinyalin yakınsaması,

GnRH'nin medyan eminens yoluyla portal sisteme büyük miktarda salınmasına yol açmaktadır. Böylece hipofizden LH salınımında bir artış yaşanmaktadır. GnRH hücrelerinde ve hipofizde sirkadiyen saat genlerinin ekspresyonu ve salınımı, bu dokuların SKN sirkadiyen saatinin nöral osilatörleri olarak hareket edebileceğini göstermektedir (de la Iglesia ve Schwartz, 2006).

2.2.3.Menstruasyon fazları

Menstruel siklus foliküler, ovulasyon, luteal faz ve menstruasyon fazından oluşur.

2.2.3.1. Foliküler faz

Foliküler faz menstruel kanamanın birinci günü başlar. Bu dönem ovaryumdaki değişikliklerden dolayı foliküler, endometriumdaki değişikliklerden dolayı ise, proliferasyon fazı adını alır (Atasü ve İahmay, 2001). Siklus, dominant folikülün ortaya çıkışı ve endometrial proliferasyon dönemini içermektedir. Preovulatar LH'nin ani artış günü sona ermektedir. Foliküler faz, overin foliküler büyüme evresidir. Bu fazda FSH etkisiyle büyüyen over folikülünden sentezlenen östradiol, endometrium proliferasyonunu ve progesteron reseptör sentezini uyarmaktadır. Folikülde östradiol oluşumu FSH ve LH'nin salgılanmasına göre değişmektedir. Salgıları ön hipofizdeki aynı hücrelerden, aynı hipotalamik GnRh uyarısı ile salgılanmaktadır. LH'nin plazma yarı ömrü 50 dakikadır. Buna karşılık FSH'nin yarı ömrü dört saate kadar da uzayabilmektedir. GnRH östrojen ve progesteronun pulsatil sekresyonunu oluştururken yaklaşık 90 dakikalık aralıklarla plazma konsantrasyonu bir pike ulaşmaktadır (Ortaç ve Özmen, 2007; Ömer, 2006). LH folikülün çatlaması, ovumun dışarı atılması ve çatlamış folikülün korpus luteuma dönüşmesinden sorumludur. Foliküler fazın ilk haftasında düşük olan östradiol düzeyi folikül genişledikçe östradiol seviyesinde artış görülmektedir. Kanda östradiol düzeyi yükseldikçe FSH sekresyonu olmaktadır. Östradiol pozitif feedback mekanizmayla gonadotropinleri arttırmaya kadar östradiol düzeyi düşmektedir (Ömer, 2006). Östradiol, LH'nin tepe noktasına ulaşmasından 24 saat önce maksimum düzeye ulaşarak hipofizi GnRh'a karşı duyarlı hale getirerek pozitif feedbackle LH'da daha büyük, FSH'da daha az artışa neden olur. Menstruel

siklus önce FSH sonra LH'nin artmasıyla başlamaktadır. FSH ve LH birlikte bir grup folikülün gelişimine ve foliküler hücrelerin olgunlaşmasını sağlamaktadır. LH, bu hücrelerden östrojen sentezini uyarır. Plazma östrojen düzeyleri gittikçe artarak ovulasyonda tepe noktasına ulaşır. Östrojenlerin etkisiyle endometriumun kalınlığı ve damarlanması ovulasyona kadar artar. Östrojenler ön hipofiz üzerine feed back etkiyle FSH sekresyonunu azaltırken, LH ve prolaktinin artmasına sebep olur. Yani, östrojenin tepe noktasına ulaşmasından hemen sonra LH tepe noktasına ulaşır (Ortaç ve Özmen, 2007; Palter ve Olive, 2004). Foliküler safhanın sonlarına doğru (ovulasyondan hemen önceki dönem) granüloza hücrelerinde FSH'nin uyardığı LH reseptörleri mevcut olup bunlar LH uyarısıyla progesteron salınımını modüle etmektedirler (Berek ve ark., 1998).

2.2.3.2.Ovulasyon faz

LH'daki artıştan 16-18 saat sonra ovulasyon gerçekleşir (Ortaç ve Özmen, 2007; Marshall, 2005; Ömer, 2006). LH ve FSH'nin belirli bir oranında folikül çatlar ve olgun yumurta çıkarılır, yani ovulasyon gerçekleşir (Ginther ve ark., 2005). LH çatlamış molekülün korpus luteuma dönüşümünü sağlar.

2.2.3.3.Luteal faz

Luteal faz, menstruel döngünün son yarısını oluşturur. Ovülasyon sonrasında folikülün korpus luteuma dönüşmesi ile başlar, menstrual kanamanın başlaması ile sonlanır (Hacker ve ark., 2004). Ovulasyonda yırtılan folikül, korpus luteuma dönüşür ve progesteron ve östradiol salgılanır (Williams, 2006). Bu fazın önemli hormonları progesteron ve östradioldür. Luteal fazda uterus endometriumu, progesteronun etkisiyle sekresyona geçmektedir. Luteal fazın yaklaşık olarak beş günü boyunca endometrium, implantasyon için hazır bir şekilde beklemektedir. Eğer ovum döllenirse, korpus luteum dejenere olmaz ve yaşamını sürdürür. Yaşamını sürdüren korpus luteum derece derece progesteron oluşumunu arttırır. LH'daki artıştan bir gün sonra luteal faz başlar. Luteal fazda önce korpus luteumun oluşumu, progesteron salınımının artışı ve endometriumda embriyonun yerleşmesi yani implantasyon hazırlığı gerçekleşir. Daha sonra, gebelik yokluğunda korpus luteumun gerilemesiyle kan desteğinin kaybı ve yumurtanın atılması gerçekleşir (Ortaç ve Özmen, 2007; Marshall, 2005).

2.2.3.4.Menstruasyon fazı

Döllenme (fertilizasyon) yokluğunda, yaklaşık 12 gün sonra korpus luteum dejenere olur, steroid hormon sentezi sonlanır, endometrium bozulur ve menstruasyon başlar. Endometriumun yüzeyel kısmı kanamayla atılır. Ortalama 4-6 gün sürer (Ortaç ve Özmen, 2007; Marshall, 2005; Ömer, 2006).

Menstrual siklusun regülasyonu aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

GnRH, hipotalamusun arkuat çekirdeğinde üretiminden sonra aralıklı bir şekilde portal dolaşıma salınıp ön hipofiz bezine doğru geçmektedir. Foliküllerin büyümesi ve gelişmesi için gonadotropinden bağımsız olan fazdan FSH'a bağımlı olan faza geçiş yapmaktadır. Bir önceki menstrual döngünün korpus luteumu fonksiyonunu yitirirken luteal progesteron ve inhibin üretimi azalmakta, bu durumda FSH'ın yükselmesine imkan sağlamaktadır. FSH'ın yükselmesine yanıt olarak foliküller gelişip farklılaşmaktadır. FSH'ın artışı ile östrojen hormonu salgılanmaya başlar. Östrojenler implantasyona hazırlanan endometriumun yüzeyinin sekresyonunu ve farklılaşmasını sağlamaktadır. Foliküler büyümesi ve farklılaşmasının uyarılmasında östrojenler FSH ile iş birliği yapmaktadır. İki hücre iki gonadotropin teorisi LH uyarısı ile ovaryel teka hücrelerinin androjenlerini üretmektedir. Bu androjenler granüloza hücrelerinde FSH salınımı altında östrojenlere dönüşmektedir. Yükselen östrojen düzeyleri ön hipofiz bezi ve hipotalamus üzerinde negatif feedback etki yaparak FSH salınımını düşürmektedir. Bir döngüde ovulasyonu gerçekleştirecek foliküle dominant folikül denmektedir. Dominant folikülde diğer foliküllere nispeten daha fazla miktarda FSH reseptörü bulunmaktadır. Bu durumda dominant folikülde kaybolacak foliküllere kıyasla daha yüksek miktarda östrojen salınmaktadır. Bu dominant folikül, FSH miktarında azalmaya rağmen büyümesini devam ettirebilmektedir. Fazla miktardaki östrojen konsantrasyonunun bir süre devam etmesi ön hipofiz bezinden daha yüksek miktarda LH salınımını oluşturmakta, bu ani LH artışına LH piki denmektedir. Oluşan LH piki ovulasyon tetiklenmesini sağlamaktadır. Aynı zamanda LH piki progesteron salınımını uyarmaktadır. Bu durumla birlikte luteal safhaya giriş sağlanmaktadır. Luteal safhadaki luteal fonksiyon LH'nin varlığına bağımlı haldedir. LH sekresyonu devam etmez ise 12–16 gün içerisinde korpus luteum dejenere olmaktadır. Hamilelik sağlandığı zaman embriyonun salgıladığı insan koryonik gonadotropininin (hCG) LH'nin etkisine benzer

etki oluşturarak korpus luteumu desteklediği saptanmıştır. Korpus luteum progesteron salınımını uyarak sekretuar endometrium tabakasını desteklemektedir. Bu şekilde hamileliğin gelişmesini sürdürmektedir (Berek ve ark., 1998).

Kadınlarda, bu döngü boyunca dolaşımdaki hormonların düzeylerindeki değişimlere bağlı olarak bazı fiziksel ve psikolojik şikâyetler yaşanmaktadır. Bu şikâyetler içinde kadının günlük hayatını etkileyen en önemli problem menstruasyon döneminden önceki dönemde yaşanan adet sancısıdır. Ancak menstrual dönemden önce ve menstrasyon döngüsü boyunca saptanan şikâyet ve yakınmaların birbirinden farklı olduğu bildirilmektedir (Akyılmaz ve ark., 2003).

Epidemiyolojik çalışmaların bakıldığı bir çalışmada, menstruasyon safhadaki kadınların geneli düşünüldüğünde %40'ında luteal safhada birtakım semptomlar görülürken, bu kadınların %25'inde görülen semptomların günlük yaşamı etkilemeyecek düzeyde olduğu, %10-15'inde ise semptomların günlük hayatı etkileyecek şekilde şiddetli seyrettiği, kadınların %10'unda hiçbir semptom saptanmazken; %50'sinde sadece son birkaç günde hafif düzeyli semptomlar saptanmıştır (Johnson, 2004). Premenstrual Sendrom (PMS) kadınlarda menstrual döngünün luteal safhası sırasında ortaya çıkıp, menstrual kanamanın başlamasıyla hız bir şekilde düzelen, üreme dönemi boyunca fazlasıyla yaygın görülen somatik, bilişsel, duygusal ve davranışsal semptomlar topluluğundan oluşmaktadır (Slap, 2003; Rizk ve ark., 2006)

Üreme dönemi boyunca, kadınların büyük bir kısmında premenstrual dönemde farklı şiddetlerde psikolojik ve/veya bedensel belirtiler ortaya çıkmaktadır. Klinisyenlerin bir kısmı premenstruel dönem ya da menstruasyon kanaması sırasında psikiyatri kliniklerine başvuran kadın sayısında artış olduğunu bildirmiştir. Her ne kadar menstruasyon döngüsü sırasındaki ruhsal sıkıntıların olduğuna dair ilgili çalışmalar artsa da anektodal veriler, olgu raporları ve küçük çalışmalarla sınırlı sayıda kalmaktadır (Akdeniz ve Karadağ, 2006). Menstruasyon döneminden önceki dönemde kadınların en çok yaşadığı şikâyetlerin; iştah değişiklikleri, depresif durum, yorgunluk, sinirlilik, şişkinlik ve ağrı olduğu belirtilmiştir (Kısa ve ark., 2012; Erbil ve ark., 2010)

Premenstrual semptomların belirlenmesinde birtakım kriterler kullanılmıştır.

Bu kriterler:

Davranışsal semptomlar; baş dönmesi, yorgunluk, cinsel ilgi değişiklikleri, uykusuzluk, aşırı yeme isteği veya iştahsızlık

Psikolojik semptomlar: depresif ruh hali, sinirlilik, kaygılanma hali, ağlama, öfke, ruh hali değişiklikleri, dikkat eksikliği, unutkanlık hali, huzursuzluk hissi, yalnızlık hissi, azalmış benlik saygısı, gerginlik hissi, ruh hali değişiklikleri

Fiziksel semptomlar: kas ve eklem ağrısı, kilo alma, ekstremitelerde şişme, baş ağrısı ve sırt ağrısı, göğüs hassasiyeti ve şişmesi, vücutta ödem, mide bulantısı (Moline ve Zendell, 2000).

2.3.İrisin

İrisin, Boström ve arkadaşları tarafından 2012 yılında keşfedilmiştir. Adını Yunan mitolojisindeki tanrılardan biri olan mesaj taşımakla görevli tanrıça İris'ten almaktadır. İrisinin, glikoprotein yapılı 12kDa moleküler ağırlığında ve 112 aminoasitten oluşan adipoz dokudan salgılanan bir hormon olduğu belirtilmiştir (Boström ve ark., 2012). İrisin, egzersiz indüklü bir miyokin olarak enerji homeostazının ve metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Aynı zamanda beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirerek enerji harcanmasını sağlayan termojenik bir proteindir. Sistemik egzersiz yapıldığında, kişiyi metabolik hastalıklardan koruyan ve egzersiz sonrası iskelet kasından salınan bir protein olarak keşfedilmiştir (Boström ve ark., 2012).

Moleküler mekanizması ise; egzersiz enerji metabolizmasında önemli role sahip olan Peroksizom Proliferator Aktive Edici Reseptör γ 'nın (PPAR γ) koaktivatörü olan PPAR γ koaktivatör 1 α 'nın (PGC1- α) serbest bırakılmasını uyarmaktadır. Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör-gama koaktivatörü PGC1- α , hücresel enerji metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynayan bir transkripsiyon koaktivatör ailesinin bir üyesidir (Liang ve Ward, 2006). Çevresel uyarı uyarlanabilir termojenezle bağlayan soğuk maruziyeti ile kuvvetle indüklenir (Cannon ve ark., 1998; Rothwell ve Stock 1979). PGC1- α , mitokondriyal biyogenezi uyarmaktadır ve kas dokusunun, metabolik olarak daha oksidatif ve daha az glikolitik olan lif tipi bir bileşime yeniden modellenmesini sağlamaktadır ve hem karbonhidrat hem de lipid

metabolizmasının düzenlenmesine katılmaktadır (Baar ve ark., 2002; Norrbom ve ark., 2004). PGC1- α 'nın aşırı ekspresyonunun, proteaz hidrolizi ile ikincisi olan bir transmembran proteini olan FNDC5'in ekspresyonunu uyarmaktadır (Castillo-Quan, 2012). FNDC5 aynı zamanda, fibronektin tip III tekrarlarını içeren protein 2 (FRCP2) ve Pep olarak da adlandırılmaktadır (Ferrer-Martínez ve ark., 2002; Teufel ve ark., 2002). İrisin iskelet kaslarında FNDC5 proteininin bilinmeyen bir proteaz tarafından parçalanması ile oluşmaktadır (Boström ve ark., 2012). FNDC5, uncoupling protein-1 (UCP1) genin mRNA ekspresyonunu artırmaktadır. Beyaz adipoz doku enerji depolarken UCP1 içeren fazla miktarda mitokondri ile karakterize olan kahverengi adipoz doku termogenezin düzenlenmesine yardımcı olmaktadır ve vücut ısısının korunmasına katkı sağlamaktadır. UCP1'in artması, ATP sentezini engellemektedir ve ısı oluşumuna yol açarak enerji tüketiminin artmasını sağlamaktadır (Elsen ve ark., 2014).

Farelere benzer şekilde, FNDC5 geni insan kasında eksprese edildiği bildirilmiştir. Akut egzersiz yanıt olarak dolaşımdaki irisin seviyeleri artarken, vücut kütleindeki azalmaya paralel olarak kas FNDC5 mRNA ve dolaşımdaki irisin seviyeleri cerrahi olarak indüklenen kilo kaybından sonra azaldığı rapor edilmiştir (Huh ve ark., 2012). Çalışmalar sonucunda birçok dokuda sentezlenip salgılandığı saptanmış olup, başlıca kaynağının iskelet kası ve yağ dokusu olduğu belirtilmiştir. İrisini sentezleyen başka başlıca dokular; kalp dokusu, intrakraniyal arterler, böbrekler, miyelin kılıf, nöral hücreler, optik sinir, overler, purkinje hücreleri, rektum, tükürük bezleri, ekrin ter bezi, mide, testisler ve dildir (Aydin, 2014).

İrisinin beyaz adipoz dokuyu kahverengileştirerek ısı artışı ve mitokondriyal solunumun artışına neden olduğu rapor edilmiştir. Böylece metabolizmayı hızlandırarak birçok doku ve organı etkilediği belirlenmiştir. Etkilediği fizyolojik fonksiyonlar; enerji tüketimini arttırma glikozdan yüksek oranda yararlanma, insülin direncini azaltma olduğu bildirilmiştir (Boström ve ark., 2012; Wu ve ark., 2012). Bu nedenle yapılan çalışmalar irisinin potansiyel terapötik uygulamalarının kilo vermenin yanı sıra glikoz metabolizmasını iyileştirdiği (obezite, diyabet ve glukoz intoleransı gibi metabolik bozukluklar) bildirilmiştir (Boström ve ark., 2012). İrisinin enerji dengesi ve obezitede önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Villarroya, 2012; Polyzos ve ark., 2013). İrisin

düzeyleri, bozulmuş glikoz toleransı olan obez çocuklarda olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (Reinehr ve ark., 2015). Obez hastalar, normal kilolu ve anoreksik hastalara kıyasla daha yüksek dolaşımdaki irisin seviyeleri olduğu belirlenmiştir. Dolaşımdaki irisinin, şiddetli obez hastalarda en yüksek düzeylerde değişen VKİ koşulları altında etkilendiği bildirilmiştir (Stengel ve ark., 2013). Her iki cinsiyette obezitesi olan hastalarda serum irisin seviyesi insülin direnç testi (HOMA-IR) ile pozitif bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir. Bu, insülin direncine yanıt olarak irisin sekresyonunun kompensatuar artışının meydana gelebileceğini düşündürmüştür. Bu da bozulmuş metabolik fonksiyonlara karşı irisinin bir telafi mekanizmasının parçası olduğunu düşündürmüştür (Fukushima ve ark., 2016).

Çeşitli şiddetlerde yapılan egzersizlerin testosteron (TS) ve LH düzeylerini düşürdüğü veya arttırdığı bildirilmiştir (Manna ve ark., 2004; Allouh, 2015). Egzersiz ile aktive olan irisin hormonunun üreme fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. İrisinin yumurtalıklar üzerinde uyarıcı etkisi olduğu; erkeklerde üreme hormonlarını ve sperm konsantrasyonunu azalttığı çalışmalarda bildirilmiştir (Poretsky ve ark., 2017; Tekin ve ark., 2019). Uzun süreli veya yüksek yoğunluklu egzersizin kadın sporcularda normal üreme fonksiyonlarının bozulmasına neden olabildiği rapor edilmiştir. Fiziksel efordaki artışlar, hipotalamus hipofiz gonadal (HHG) ekseninin dengesini bozarak hormonal dengesizliklere neden olarak ergenlik gecikmesi, menstruel kanama gecikmesi ve menstruasyonda anomaliliklere neden olabileceği rapor edilmiştir (Leal-Cerro ve ark., 2003; Enea ve ark., 2011). Hipofiz hücresinde irisin uygulamasının, LH üretimini uyardığı belirlenmiştir (Poretsky ve ark., 2017). Benzer şekilde irisinin, balıklarda gonadotropin gen ekspresyonunu uyardığı bildirilmiştir (Jiang ve ark., 2017). Kronik irisin uygulamasının dişi sıçanlarda serum LH konsantrasyonunu arttırdığı rapor edilmiştir (Jiang ve ark., 2017; Tekin ve ark., 2019). Yapılan başka bir çalışmada, kronik irisin uygulamasının dişi sıçanlarda serum FSH düzeylerini önemli düzeylerde azalttığı bildirilmiştir. Kronik irisin maruziyetinin FSH ve LH sekresyonunu modüle ettiği rapor edilmiştir (Ulker ve ark., 2020).

İrisinin keşfedildiği günden günümüze kadar yapılan araştırmalarda, hamilelikle olan ilişkisi belirlenmeye çalışılmıştır. Serum irisin seviyeleri, hamile olmayan

kadınlara kıyasla tüm hamilelik boyunca daha yüksek olduğu saptanmıştır (Garcés ve ark., 2014). Preeklampsik kadınlarda serum irisin seviyeleri gebelik boyunca değişmediği; ancak üçüncü trimesterde normal gebe grupla karşılaştırıldığında daha düşük irisin seviyeleri olduğu belirlenmiştir. İrisinin üreme fonksiyonunda ve gebeliğe bağlı metabolik değişikliklerde rol oynayabileceğini ve bu durumun gebelik sırasında irisine dirençli bir durum olabileceği düşünülmüştür (Garcés ve ark., 2014). Gebe kadınlarda serum irisin konsantrasyonunun belirgin şekilde arttığını, ancak bu artışın Gestasyonel diyabetes mellituslu (GDM) hastalarda anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (Kuzmicki ve ark., 2014). İrisin seviyeleri, doğumdan sonra kontrollere kıyasla GDM hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (Ebert ve ark., 2014). Hamile kadınlarda serum irisin, obez ve GDM deneklere kıyasla obez olmayanlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. BOS irisin, obez olmayan ve obez gebe kadınlardan alınan serum irisin seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterirken, GDM'li kadınlarda BOS irisin önemli ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir (Piya ve ark., 2014). Yapılan başka çalışmalarda ise; diğer çalışmaların aksine GDM'li hastalarda irisin düzeyinin sağlık bireylere göre daha düşük olduğu rapor edilmiştir (Yüksel ve ark., 2014; Zhao ve ark., 2015; Ural ve ark., 2016; Cui ve ark., 2020;). Serum irisin düzeylerinin GDM için yeni bir belirteç olarak sunulabileceğini ve azalmış irisin düzeylerinin GDM'nin göstergesi olabileceğini düşündürmektedir (Ural ve ark., 2016).

2.4.Kisspeptin-1

Kisspeptin (eski adıyla metastin) insanlarda Kiss1 geni tarafından kodlanan bir proteindir. Kisspeptin, G-protein bağlı reseptör ligandı için GPR54 denilmiştir (Kotani ve ark., 2001). Kiss1/GPR54 sisteminin keşfi kanser biyolojisi alanında gerçekleşmiştir. 1996 yılında, Kiss1 mRNA'sının düşük metastatik aktiviteye sahip melanom hücrelerinde fazla sentezlendiği bulunmuştur. Bu nedenle, Kiss1 başlangıçta melanom ve meme kanseri metastazını baskılama yeteneğine sahip bir insan metastaz baskılayıcı gen olarak tanımlanmıştır (Lee ve ark., 1996). Kiss1 geninin ilk ürünü, kisspeptin-54 olarak bilinen 54 aminoasitli bir proteinin parçalandığı 145 aminoasitlik bir peptiddir. Kisspeptinin yumurtalık seviyesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Östrojen döngüsü boyunca yetişkin sıçan yumurtalığında Kiss1 ve Kiss2 ekspresyonunu rapor etmişlerdir (Castellano ve ark., 2006). Yumurtalıktaki Kiss1 mRNA seviyelerinin, östrojen döngüsü

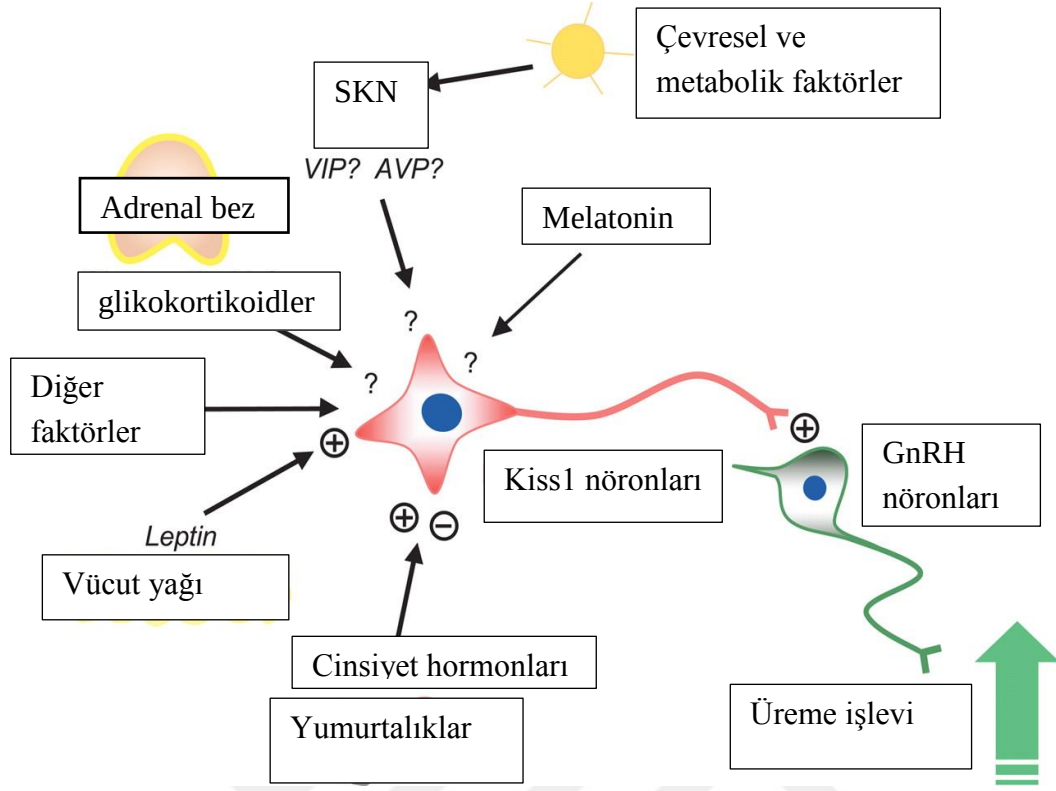
boyunca nispeten sabit kaldığı görülmektedir; bununla birlikte, Kiss1 mRNA seviyeleri, doğrudan yumurtlamadan önce, proestrus döneminden (Hayvanlarda gonadotropinlerin etkisi sonucu sarı cisimciğin gerilemesiyle başlayıp foliküler büyümesinin belirginleştiği ve hızlandığı, kanda östrojen düzeyinin yükselmesi, üreme organlarında kanlanma ve proliferasyonun başlamasının görüldüğü evredir) sonra keskin bir artışla dramatik bir şekilde dalgalanmaktadır (Castellano ve ark., 2006).

Kiss1 gonadotropin sekresyonunun nöroendokrin düzenlenmesinde rol oynayan hipotalamus alanlarında eksprese edildiği rapor edilmiştir ve seks steroidleri tarafından düzenlenmektedir. Kisspeptin stimülasyonu LH dalgalanmasının oluşumu için önemli bir yer tutmaktadır (Navarro ve ark., 2004). Kisspeptin ovülasyon öncesi dişi sıçanlarda LH dalgalanması düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir (Kinoshita ve ark., 2005). AVPV kisspeptin nöronlarının, dişi sıçanlarda GnRH/LH artışlarını indüklemek için östrojen pozitif feedback durumuna katkısının olduğu gösterilmiştir (Estrada ve ark., 2006; Adachi ve ark., 2007). Kisspeptin doğrudan GnRH nöronlarına etki etmektedir. Kisspeptinin GnRH nöronlarının ateşlenme hızında depolarizasyona ve artışa neden olduğu bildirilmiştir (Han ve ark., 2005). Kiss1 mRNA'nın ekspresyonu, AVPV'de juvenil yaşamdan erişkin yaşama geçiş boyunca çarpıcı biçimde arttığı belirlenmiştir (Han ve ark., 2005). Başka bir çalışmada ise AVPV'deki Kiss1 nöronlarının, ovulasyon öncesi GnRH/LH artışının oluşumunda östrojenin etkilerine aracılık etmede aktif bir rol oynadığı görülmüştür (Smith ve ark., 2006).

İnsan ve insan olmayan primat yumurtalıklarında Kiss1 ve GPR54'ün gen ve peptit seviyelerinde büyük ölçüde benzer olduğu saptanmıştır. Lokal yumurtalık kisspeptininin (insan içinde geçerli olabilen) sıçanlarda folikülogenez, yumurtlama ve belki de luteal fonksiyonu doğrudan etkilediği gösterilmiştir (Gaytán ve ark., 2009). Ayrıca, immünohistokimyasal analizler, sıçan yumurtalığında, özellikle büyüyen foliküllerin, corpora lutea ve interstisyel bezin ön katmanlarında Kiss1'in varlığını göstermiştir (Castellano ve ark., 2006). Kadın üremesindeki postovulatuvar olayların, lokal olarak üretilen kisspeptin'e de bağlı olabileceği önerilmektedir; ektopik (tubal) implantasyonun önlenmesinde kisspeptin rol oynamaktadır (Gaytán ve ark., 2007). Rahim implantasyonunun düzenlenmesinde kisspeptin rolünü takiben, yumurta kanalındaki kisspeptin ekspresyonu, sıçanda (ve belki de diğer türlerde) ektopik

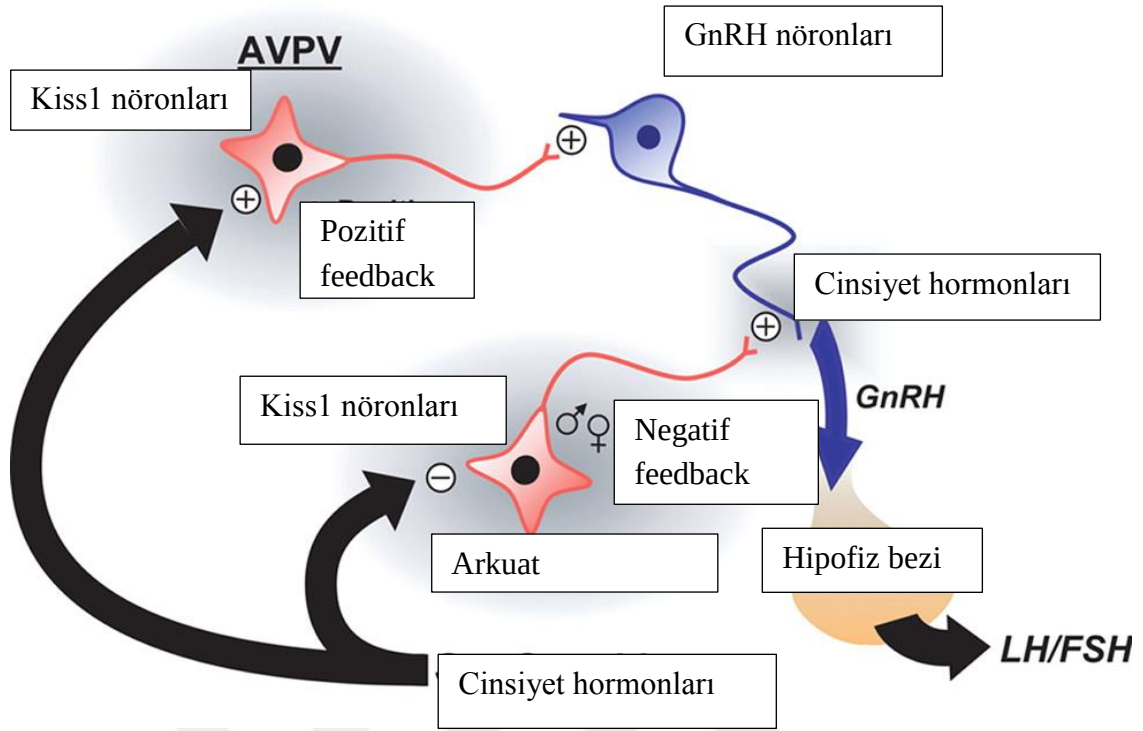
implantasyonu önlemede fizyolojik bir rol oynayabileceği rapor edilmiştir (Hiden ve ark., 2007).

Gonadotropin salgılanması GnRH tarafından meydana getirilir ve düzenlenir. GnRH, öncelikle ergenlik ve üremeyi tetiklemek için gonadları hedefleyen LH ve FSH salınmasına yol açmaktadır (Karakuş, 2012). Ergenliğin başlangıcına yol açan birincil olay, gonadal aktivasyonu uyarmak için özel hipotalamik nöronlardan pulsatil GnRH sekresyonunun aktivasyonudur (Terasawa ve ark., 2001). Ergenliğin başlangıcı, cinsel olgunluğa ve üreme yeteneğine yol açan gonadotropin sekresyonunda bir artış ile işaretlenmektedir. Ergenliğin ayrıca bir dizi çevresel faktörlerden ve metabolik kapasiteden etkilendiği bildirilmiştir (Tena-Sempere ve ark., 2003; Parent ve ark., 2003). Ergenliğin GnRH nöronlarının nihai aktivasyonuna yol açan kisspeptin/GPR54 sinyalini içerdiği düşünülmüştür (Smith ve Clarke, 2007). Kisspeptin, GPR54 aracılığıyla gonadotropin salgılayan hormon salınımını doğrudan uyarmaktadır (Messenger ve ark., 2005). Kisspeptin-GPR54 sinyalleşmesi ergenlik döneminde GnRH salgılanmasının başlatılmasında önemli bir role sahiptir (Skorupskaite ve ark., 2014). Kisspeptin/GPR54 sisteminin üreme boyutu için ilk bulgu 2003 sonlarında, idiopatik hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastalarda GPR54 geninin fonksiyon kaybı mutasyonlarının olduğu rapor edilmiştir (de Roux ve ark., 2003). GPR54'ün mutasyona uğradığı veya eksik olduğu insan veya farelerin normal ergenlik döneminden geçemediğini, küçük gonadlara sahip olduğunu, düşük plazma konsantrasyonlarında seks steroidleri ve gonadotropinlere sahip olduğu bildirilmiştir. Daha sonra üreme fizyolojisindeki bu büyük rolü belgelenirken kisspeptin sisteminin ergenlik ve üremenin başlangıcındaki rolü araştırılmış, GnRH nöronları üzerindeki büyük bir uyarıcı etki ve LH üzerindeki olası etkisinin ortaya çıktığı rapor edilmiştir (Roa ve ark., 2008). Kisspeptin'in GnRH ve gonadotropinlerin salınımını uyarma yeteneği, hipotalamustaki GnRH salınımı üzerindeki etkisinin sonucudur. Kisspeptin ayrıca hem ex vivo (canlı dışında meydana gelen) hem de in vivo (canlı içinde meydana gelen) GnRH salınımını da uyarmaktadır. Hipotalamusta GnRH nöronlarını aktive ederek, kisspeptin'in FSH ve LH'nin salınmasına yol açan GnRH salınımına neden olduğu sonucuna varılabileceği bildirilmiştir (Rhie, 2013; Pasquier ve ark., 2014).



Şekil 2. Kisspeptin nöronlarını etkileyen metabolik ve çevresel faktörler. (Dungan ve ark., 2006'dan uyarlanmıştır).

Metabolik ve çevresel faktörler üreme fonksiyonunu düzenler, bu da üremenin yalnızca metabolik ve çevresel koşullar uygun olduğunda ilerlemesini sağlamaktadır. Kisspeptin, GnRH sekresyonunu uyarmaktadır ve Kiss1 mRNA, hem negatif hem de pozitif olarak seks steroidleri tarafından düzenlenmektedir. Kiss1 plazma seviyeleri, vücuttaki metabolik rezervlerin durumunu yansıtan leptin tarafından indüklenebilir. Kisspeptin nöronları ayrıca hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseninden ve hipotalamusun SKN'sinden günün saati ve epifiz bezinden melatonin yoluyla gün uzunluğu gibi çevresel ipuçlarından girdi alabilir (Dungan ve ark., 2006).



Şekil 3. Farenin ön beyindeki mevcut Kiss1 sinyalleme anlayışımızın şematik bir temsili. (Gottsche ve ark., 2006'dan uyarlanmıştır).

Kisspeptin, çoğu kisspeptin reseptörünü (Kiss1r) ifade eden GnRH nöronları üzerinde doğrudan bir etkiyle GnRH salgılanmasını uyarır. Kiss1 mRNA'yı ifade eden nöronlar, AVPV ve ARC'de (kavisli) bulunur. AVP, Arginin ARC'deki Kiss1 nöronlarının, cinsiyet steroidleri tarafından GnRH/LH'nin negatif geribildirim düzenlemesinde rol oynadığı görülmektedir. Arkuatta Kiss1 mRNA ekspresyonu, östradiol (E), progesteron (P) ve testosteron (T) tarafından inhibe edildiği belirlenmiştir (Gottsche ve ark., 2006).

Kisspeptinin hamilelik sürecinde ise yüksek oranda bulunduğu bildirilmiştir. Hamile olmayan kadınlarda ve erkeklerde plazma kisspeptin konsantrasyonu; hamile kadınlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Horikoshi ve ark., 2003). Gebelik durumunda kisspeptinlerin ana kaynağının plasenta olduğu bildirilmiştir. Fizyolojik önemi henüz bilinmemekle beraber büyüme hormonu gibi davrandığı, trofoblast implantasyonunu ve invazyonunu kontrol ettiği düşünülmektedir (Bilban ve ark., 2004; Terao ve ark., 2004).

Mevcut alışmalar, kadın üreme fonksiyonu için önemli endojen kisspeptin sinyalinini önermektedir. Üreme fonksiyonlarından biri olan menstruasyon döngüsü sırasında cinsiyet hormonları ve kisspeptin arasında ilişki olduğu anlaşılmıştır. İrisinin de hem metabolik hem de davranışsal faktörleri etkilediği anlaşılmıştır. Bu alışmamızdaki amacımız; kisspeptin ve irisin bu etkileri göze önünde tutularak premenopozal kadınlarda menstrual siklustaki fazlara göre kisspeptin ve irisin serum düzeyini ve bunu hangi hormon ve zaman dilimleriyle ilişkilendirilebileceği, bu durumun klinikte bize sunacağı faydaların olup olamayacağını aydınlatmaya çalışmaktır. Bununla birlikte bir diğer amacımız; fazlara göre değişen yemek yeme isteği menstruel siklus boyunca nasıl bir değişim gösterdiğini ve yemek yeme isteği ile irisin ve kisspeptin ile ilişkisinin varlığını anlamaya çalışmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal

18-40 yaşları arasında düzenli menstruasyon döngüsü olan ve hormonal kontraseptif kullanmayan sağlıklı 21 kadın çalışmaya dâhil edilmiştir.

3.1.1.Araştırmada gönüllü sayısı (hasta/kontrol sayısı)

Bu araştırmaya 18-40 yaş aralığındaki normal menstruasyon gören, herhangi bir fizyolojik ve psikolojik rahatsızlığı olmayan üreme dönemindeki 21 sağlıklı kadın dâhil edilmiştir. Kadınların boy, kilo, yaş, vücut kütle indeksi, medeni hali gibi demografik özellikler kaydedilmiştir. Van YYÜ Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran normal menstruasyon gören üreme dönemindeki sağlıklı kadınlardan oluşturulmuştur.

3.1.2.Menstruel siklusteki ölçüm günlerinin belirlenmesi

İki siklus boyunca düzenli menstruel siklusu olduğu gözlenen sağlıklı kadınların bir sonraki menstrasyonun başlamasından itibaren aynı siklus içinde toplam üç farklı güne randevu verilmiştir.

Bu günler;

1. Menstruasyonun başlangıcından 7-11 gün arası (foliküler faz) (Jürimäe ve ark., 2021)
2. Menstruasyonun 3. Günü (menstruel faz),
3. Menstruasyon başlamadan 3-5 gün öncesi (luteal faz) (Rafique ve ark., 2018)

3.1.3. Araştırmaya dâhil edilme kriterleri:

- a) Çalışmaya katılan deneklerin yaşları arasında geniş dağılım olmamasına dikkat edilmiştir. 18-45 yaş arası olan kadınlar çalışmaya dâhil edilmiştir.

- b) Deneklerin fiziksel olarak sağlıklı olmaları tercih edilen diğer önemli etkidir. Düzenli menstruasyon gören sağlıklı kadınlar çalışmaya dâhil edilirken düzenli menstruasyon görmeyen sağlıklı kadınlar dışlanmıştır.
- c) Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak istemiş olan kadınlar dâhil edilmiştir.

3.1.4. Hariç tutulma kriterleri:

- a) 18 yaşından küçük 45 yaşından büyük olma,
- b) Metabolik, solunumsal, kalp-damar ve iskelet kas sistem bozukluklarına sahip olmak, akut ve kronik hastalıkları (diyabet, obezite, alerji, miyokard yetmezliği) bulunmak
- c) Ruhsal ve psikolojik rahatsızlığı bulunmak, kontraseptif ilaç kullanmak
- d) Çalışmaya katılmak için gönüllü olmamak
- e) Çalışma sonuçlarını ciddi oranda etkileyecek alkol, sigara ve düzenli ilaç kullanmak

3.1.5. Veri toplama yöntemi ve araçları

Gönüllü deneklerden bir gecelik açlıklarını takiben sabah 08:30-10:30 saatleri arasında ön koldan venöz kan örnekleri alınmıştır. Tüm kan numunelerinin damar ponksiyonundan 30 dakika sonra pıhtılaşması ve santrifüjlenmesi sağlanmıştır. Alınan kanlar 4500 rpm’de 15 dk santrifüj edildikten sonra serumları elde edilmiştir. Elde edilen serumlar analiz edilinceye kadar -80 °C’de saklanmıştır. Serum irisini ve kisspeptin düzeyleri Enzim İşaretli-İmmunosorbent Analiz (ELİSA) yöntemiyle hazır ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür.

3.1.6. Çalışmada kullanılan kimyasallar ve aletler

Bu tez çalışmasında kullanılan kimyasallar ve cihazların listesi aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan sarf malzemeleri

Sarf Malzemesi	Firma	Katolog Numarası
ELİSA Yıkama Cihazı	BIOTEK	ELX 50, ABD

Tablo 1 devamı arka sayfadadır.

Tablo 2 (devamı). Çalışmada kullanılan sarf malzemeleri

Sarf Malzemesi	Firma	Katalog Numarası
ELİSA Okuma Cihazı	SPECTRA	max PLUS 384 Microplate Reader, ABD
Santrifüj	Nüve	CN 180
İrisin	Elabscience	E-EL-H6120
Kisspeptin	Elabscience	E-EL-H6099

3.1.7.Hormon analizleri

Deneklerin kisspeptin ve irisin düzeyleri ELİSA yöntemiyle ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Biyokimyasal analizler YYU Dursun Odabaş Tıp Merkezi Biyokimya Laboratuvarında ABOTT marka Architect Ci16200 oto analizöründe ölçülmüştür. Bu çalışmada deneklerin irisin ve kisspeptin düzeyleri ELİSA yöntemiyle hazır ticari kit kullanılarak belirlenmiştir.

3.2. Yöntem

Literatürde kullanım alanının her geçen gün artan ve antikor veya antijen aranmasında kullanılan serolojik yöntemlerden birinin de ELİSA yöntemi olduğu bildirilmiştir. Kolorimetrik bir yöntem olan ELİSA yönteminde antijen-antikor bağlanmasını göstermek amacıyla, enzimle işaretli konjugant ve enzim substratı kullanılmaktadır. Oluşan renk yoğunluğuna göre optik dansitelerin ölçüldüğü nicel bir testtir. ELİSA yöntemi ile bilinen bir antijen kullanılarak örneklerdeki antikoru, tipini ve miktarını veya yine bilinen bir antikor kullanılarak da örneklerde bu antikora özgü olan antijen ve miktarı belirlenebilmektedir (Algül, 2015).

3.2.1. İrisin'in ELİSA yöntemiyle ölçülmesi

Kullanılan Materyaller:

1. Mikro plate (8 kuyu × 12 şerit)
2. Standart referansları (1 şişe)
3. Konsantre Biotinlenmiş Saptama Ab (100×) (1 şişe)

4.	Konsantre HRP Konjugatı (100×)	(1 şişe)
5.	Referans Standardı ve Örnek Seyreltici	(1 şişe)
6.	Biyotinlenmiş Tespit Ab Seyreltici	(1 şişe)
7.	HRP Konjugat Seyreltici	(1 şişe)
8.	Konsantre Yıkama Tamponu (25×)	(1 şişe)
9.	Substrat Reaktifi	(1 şişe)
10.	Durdurucu Solüsyon	(1 şişe)

Diğer gerekli malzemeler:

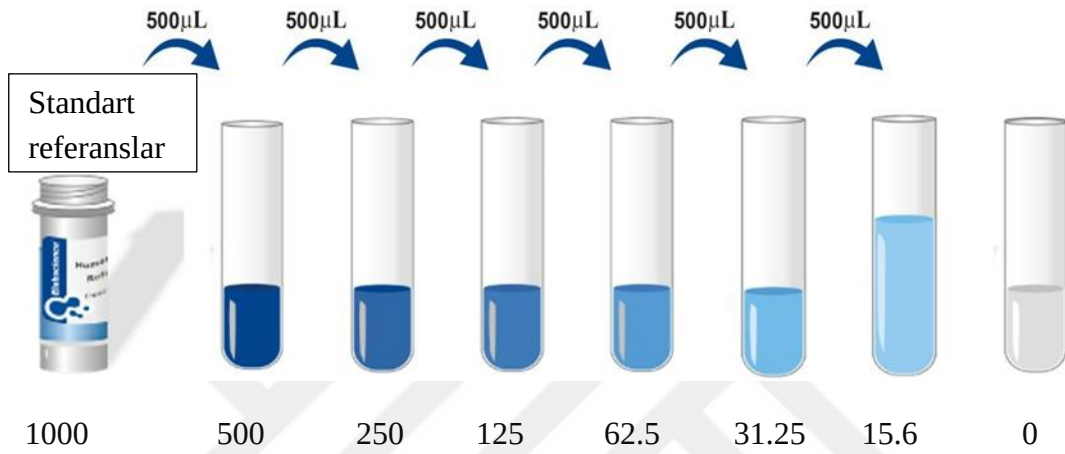
1. 450 nm'lik mikroparka okuyucu dalga boyu filtresi
2. Yüksek hassasiyetli transfer pipeti
3. EP tüpleri ve tek kullanımlık pipet uçları
4. İnkübatör 37 °C
5. Deiyonize veya distile su
6. Emici kâğıt ve yükleme yuvası

Reaktif hazırlama:

1. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına (18 ~ 25 °C) getirilmiştir. Mikro plaka okuyucu OY ölçümünden önce 15 dakika ısıtılmıştır.
 2. Yıkama Tamponu: 750 mL Yıkama Tamponu hazırlamak için 30 mL Konsantre Yıkama Tamponu, 720 mL distile suyla seyreltilmiştir. Kristallerin tamamen çözülmesi sağlanmıştır.
 3. Standart çalışma solüsyonu: Standart 1 dakika $10.000 \times g$ 'de santrifüjlenmiştir. 1.0 mL Referans Standardı ve Örnek Seyreltici eklenmiş, 10 dakika beklenip birkaç kez hafifçe ters çevrilmiştir. Tamamen çözülmesi için pipetle karıştırılmıştır. Bu sulandırma, 10 ng/mL'lik bir çalışma solüsyonu üretmiş ve ardından önerildiği gibi 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.31, 0.16, 0 pg/mL. olacak şekilde seri dilüsyonlar yapılmıştır.
- Seyreltme yöntemi: 7 EP tüpüne, her tüpe 500uL olacak şekilde Referans Standardı ve Örnek Seyreltici eklenmiştir. 500uL pipet ile 10 ng/mL çalışma solüsyonu ilk tüpe konulmuş ve 5 ng/mL çalışma solüsyonu üretmek için karıştırılmıştır. Daha sonra aynı şekilde her tüpten pipetle 500uL önceki tüpten sonrakine çözelti aktarımı yapılmıştır.

4. Biotinlenmiş Saptama Ab Solüsyonu: Deneyden önce gerekli miktar hesaplanmıştır (100 µL/kuyu). Kullanmadan önce stok tüpünü santrifüjlenip Konsantre Biotinlenmiş Saptama Ab çalışma solüsyonu, Biotinlenmiş Saptama Ab Seyreltici ile seyreltilmiştir.

5. Konsantre HRP Konjugat Çalışma Solüsyonu: Deneyden önce gerekli miktarı hesaplanmıştır (100 µL/kuyu). Konsantre HRP konjugatı, Konsantre HRP Konjugat Seyreltici ile seyreltilmiştir.



Şekil 4. İnsan İrisin Kitinin Test Prosedürü. (Elabscience, Katalog Numarası: E-EL-H6120'dan uyarlanmıştır).

1. Standart çalışma solüsyonu ilk iki sütuna eklenmiştir: Solüsyonun her bir konsantrasyonu, yan yana her kuyuya çoğaltılmıştır (her kuyu için 100 uL). Örnekler diğer kuyucuklara eklenmiştir (her biri için 100 uL). Plaka, kitte sağlanan kapatıcı ile kapatıldıktan sonra 37 ° C'de 90 dakika inkübe edilmiştir.
2. Her kuyudan yıkanmadan sıvı çıkarılıp daha sonra hızlıca her kuyuya 100 µL Konsantre Biotinlenmiş Saptama Ab solüsyonu eklenmiştir. Plaka kapatıcı ile kapatılıp yavaşça karıştırıldıktan sonra 37 ° C'de 1 saat inkübe edilmiştir.
3. Solüsyon her kuyudan aspire edilerek her kuyucuğa 350 uL yıkama tamponu eklenmiştir. 1 ~ 2 dakika bekletildikten sonra her kuyudan solüsyon aspire edilmiş, temiz emici kâğıda hafifçe vurarak kurulanmıştır. Bu yıkama adımı 3 kez tekrarlanmıştır.
4. Her kuyuya 100 µL HRP Konjugat çalışma solüsyonu eklendikten sonra plaka kapatıcı ile kapatılıp 37 ° C'de 30 dakika inkübe edilmiştir.
5. Solüsyon her kuyudan aspire edilmiş ve 3. adımda gerçekleştirilen yıkama işlemi 5 kez tekrarlanmıştır.

6. Her kuyuya 90 µL Substrat Reaktifi eklendikten sonra yeni bir plaka kapatıcı ile kapatılmış, 37 ° C’de yaklaşık 15 dakika daha inkübe edilmiştir.

7. Her kuyuya 50 µL Durdurma solüsyonu eklenmiştir.

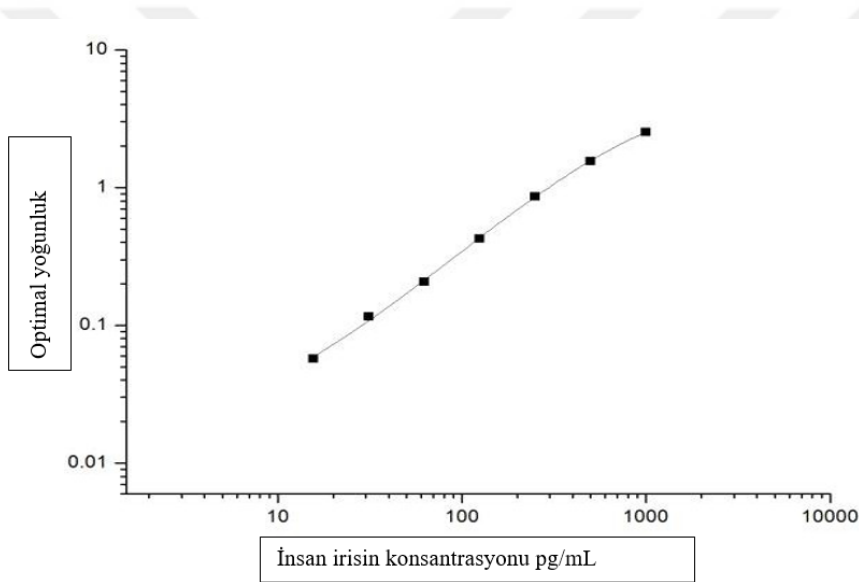
8. 450 nm’ye ayarlanmış bir mikro plaka okuyucu ile her kuyucuğun optik yoğunluğu (OY değeri) belirlenmiştir.

Hassasiyet: 9.38 pg/mL.

Belirleme Aralığı: 15.63-1000pg/mL

Özgüllük: Bu kit, örneklerdeki insan irisini tanır. Herhangi bir ilgili diğer proteinlerle çapraz reaksiyon vermediği belirlenmiştir.

Tekrarlanabilirlik: Varyasyon katsayısı < %10’dur.



Şekil 5. İnsan iris ELİSA kiti standart eğrisi. (Elabscience, Katalog Numarası: E-EL-H6120’dan uyarlanmıştır).

Tablo 3. İnsan irisin kitinin hassasiyet test prensibi (Elabscience, Katalog Numarası: E-EL-H6120, uyarlanmıştır).

	Tahlil içi hassasiyet			Tahliller arası hassasiyet		
Örneklem	1	2	3	1	2	3
Ortalama (pg/mL)	228.82	578.41	2346.06	244.62	578.38	2521.30
Standart sapma	13.41	32.04	79.30	15.78	27.94	92.28
Özgeçmiş (%)	5.86	5.54	3.38	6.45	4.83	3.66

n= 20

3.2.1.Kisspeptin 1'in ELİSA yöntemiyle ölçülmesi

Bu ELİSA kiti, serum ve plazmada İnsan Kiss1 konsantrasyonlarının in vitro kantitatif tayini için geçerlidir.

Hassasiyet: 18.75pg/mL.

Algılama Aralığı: 31.25-2000pg/mL.

Özgüllük: Bu kit, numunelerde İnsan Kiss1'i tanır. İnsan Kiss1 ve analogları arasında çapraz reaktivite veya etkileşim gözlemlendi.

Tekrarlanabilirlik: Varyasyon katsayısı <%10'dur.

Bu ELİSA kiti, Sandwich-ELİSA prensibini kullanır. Bu kitte sağlanan mikro ELİSA plakası, İnsan Kiss1'e özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Numuneler (veya Standartlar), mikro ELİSA plaka oyuklarına eklenir ve spesifik antikor ile birleştirilir.

Daha sonra, İnsan Kiss1 ve Avidin-Yaban Turpu Peroksidaz (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş bir saptama antikoru, her bir mikro plaka kuyucuğuna art arda eklenir ve inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkanır. Substrat çözümü her kuyuya eklenir. Yalnızca İnsan Kiss1, biyotinlenmiş saptama antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görünecektir.

Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sona erdirilir ve renk sarıya döner. OY 450 ± 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OY değeri, İnsan Kiss1 konsantrasyonu ile orantılıdır.

Kullanılan Materyaller:

1.	Mikro plate	(8 kuyu $\times$ 12 şerit)
2.	Standart referansları	(1 şişe)
3.	Konsantre Biyotinlenmiş Saptama Ab (100 $\times$)	(1 şişe)
4.	Konsantre HRP Konjugatı (100 $\times$)	(1 şişe)
5.	Referans Standardı ve Örnek Seyreltici	(1 şişe)
6.	Biyotinlenmiş Tespit Ab Seyreltici	(1 şişe)
7.	HRP Konjugat Seyreltici	(1 şişe)
8.	Konsantre Yıkama Tamponu (25 $\times$)	(1 şişe)
9.	Substrat Reaktifi	(1 şişe)
10.	Durdurucu Solüsyon	(1 şişe)

Diğer gerekli malzemeler:

1. 450 nm'lik mikrolaka okuyucu dalga boyu filtresi
2. Yüksek hassasiyetli transfer pipeti
3. EP tüpleri ve tek kullanımlık pipet uçları
4. İnkübatör 37 °C
5. Deiyonize veya distile su
6. Emici kâğıt ve yükleme yuvası

Reaktif hazırlanırken dikkat edilen hususlar:

1. Koruma için laboratuvar önlüğü, göz koruması ve lateks eldiven giyinilmiştir. Çalışma özellikle kan numunelerini veya diğer vücut sıvılarını tespit ederken, biyolojik laboratuvarların ulusal güvenlik protokollerini takip ederek gerçekleştirilmiştir.
2. Mikrolaka okuyucusu, dalga boyunu 450 ± 10 nm'de algılayabilen bir filtre ile kurulmuştur. OY 0-3,5 arasındadır.
3. Kurulum için mikrolak okuyucunun talimatlarını izlenilmiştir. OY ölçümünden önce 15 dakika ön ısıtma yapılmıştır.
4. Bileşenleri diğer lotlardan olanlarla karıştırılmamıştır.

5. Pipet uçlarını, her standart seviyenin eklenmesi arasında, numune ekleme arasında ve reaktif ekleme arasında değiştirilmiştir. Ayrıca, her reaktif için ayrı rezervuarlar kullanılmıştır.

6. Kan alma tüpleri tek kullanımlık kullanılmış ve endotoksin içermediğinden emin olunmuştur.

7. Testten önce, donmuş numuneler yavaşça çözölmüştür ve çökeltileri uzaklaştırmak için santrifüjlenmiştir.

Serum: Örneklerin oda sıcaklığında 2 saat veya 2-8 °Cde 20 dakika 1000 x g'de santrifüjlemeden önce 2-8 °Cde gece boyunca pıhtılaşmasına izin verilmiştir.

Reaktif hazırlama:

1. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına (18-25 °C) getirilmiştir. Kit bir testte kullanılmayacaksa, lütfen sadece mevcut deney için gerekli stripleri ve reaktifleri çıkarılmış ve kalan stripleri ve reaktifleri gerekli koşullarda saklanmıştır.

2. Yıkama Tamponu: 750 mL Yıkama Tamponunu hazırlamak için 30 mL Konsantre Yıkama Tamponunu 720 mL deiyonize veya damıtılmış suyla seyreltilmiştir.

Not: Konsantrede kristaller oluşmuşsa, 40 su banyosunda ısıtılmıştır ve kristaller tamamen çözölene kadar yavaşça karıştırılmıştır.

3. Standart çalışma solüsyonu: Standardı 1 dakika 10.000 × g'de santrifüjlenmiştir. 1,0 mL Referans Standardı ve Örnek Seyreltici eklenmiştir, 10 dakika bekletilmiştir ve birkaç kez yavaşça ters çevirilmiştir. Tamamen çözöldükten sonra bir pipet ile iyice karıştırılmıştır.

Bu yeniden yapılandırma, 2000pg/mL'lik bir çalışma solüsyonu üretir (veya 1.0 mL Referans Standardı ve Numune Seyreltici eklenmiştir, 1-2 dakika bekletilmiş ve ardından düşük hızda bir vorteks metre ile iyice karıştırılmıştır.

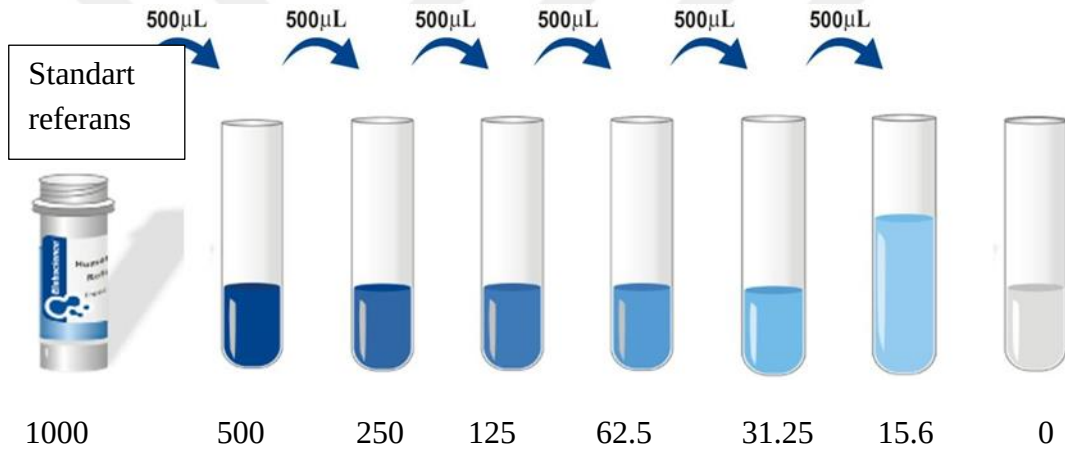
Dilüsyon yöntemi: 7 EP tüpü alınmış, her tüpe 500µL Referans Standardı ve Örnek Seyreltici eklenmiştir. İlk tüpe 500µL 2000pg/mL çalışma solüsyonu pipetleyin ve 1000pg / mL çalışma solüsyonu üretmek için karıştırılmıştır. Önceki tüpten 500µL solüsyonu bu adıma göre ikincisine pipetlenmiştir.

4. Biotinlenmiş Saptama Ab çalışma çözümü: Deneyden önce gerekli miktarı hesaplanmıştır (100µL / kuyu). Hazırlık aşamasında, hesaplanandan biraz daha fazlası hazırlanmıştır.

1 dakika için $800 \times g$, ardından $100 \times$ Konsantre Biotinile Saptama Ab'yi Biotinlenmiş Saptama Ab Seyreltici (Konsantre Biotinlenmiş Saptama Ab: Biotinlenmiş Saptama Ab Seyreltici = 1: 99) ile $1 \times$ çalışma çözeltisine seyreltilmiştir.

5. HRP Konjugat çalışma solüsyonu: Deneyden önce gerekli miktarı hesaplanmıştır (100µL / kuyu). Hazırlık aşamasında, hesaplanandan biraz daha fazlası hazırlanmıştır.

Konsantre HRP Konjugatını 1 dakika boyunca $800 \times g$ 'de santrifüjlenmiş, ardından $100 \times$ Konsantre HRP Konjugatını HRP Konjugat Seyreltici (Konsantre HRP Konjugat: HRP Konjugat Seyreltici = 1: 99) ile $1 \times$ çalışma solüsyonuna seyreltilmiştir.



Şekil 6. İnsan kisspeptin-1 kitinin test prosedürü. (Elabscience, Katalog Numarası: E-EL-H6099'dan uyarlanmıştır).

1. Seyreltilmiş standart, kör ve numune için kuyuları belirlenmiştir. Standart, boş ve numunenin her dilüsyonunu uygun kuyucuklara 100µL eklenmiştir. Plakayı kitte sağlanan mühürleyici ile kapatılmıştır. $37^{\circ} C$ 'de 90 dakika inkübe edilmiştir. Mikro ELİSA plakasının altını iyice doldurulmuş, iç duvara dokunmaktan ve mümkün olduğunca köpüklenmeye neden olmaktan kaçınılmıştır.

2. Her kuyudan sıvıyı boşaltılmış, yıkanmamıştır. Hemen her kuyucuğa 100 µL Biotinylated Detection Ab çalışma solüsyonu eklenmiş. Plakayı yeni bir mühürleyici ile kapatılmıştır. $37^{\circ} C$ 'de 1 saat inkübe edilmiştir.

3. Her kuyudan solüsyonu boşaltılmıştır, her kuyucuğa 350µL yıkama tamponu eklenmiştir. 1-2 dakika bekletilmiştir ve solüsyonu her kuyudan aspire edilmiş veya

boşaltılmıştır ve temiz emici kâğıda hafifçe vurarak kurulanmıştır. Bu yıkama adımını 3 kez tekrarlanmıştır.

Bu adımda ve diğer yıkama adımlarında bir mikrolaka yıkayıcı kullanılmıştır. Test edilen stripleri yıkama adımından hemen sonra kullanıma hazırlanmıştır. Kuyuların kurummasına izin verilmemiştir.

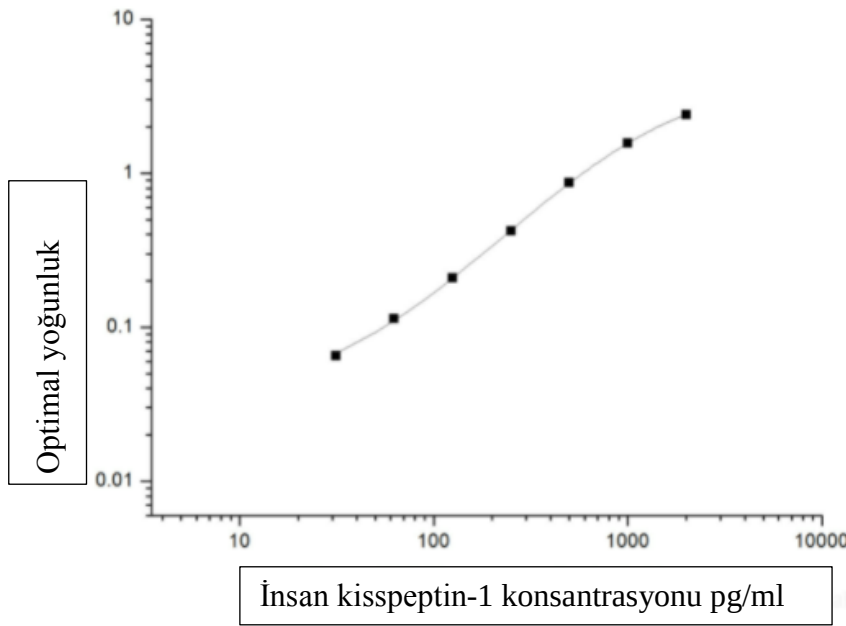
4. Her kuyuya 100µL HRP Konjugat çalışma solüsyonu eklenmiştir. Plakayı yeni bir mühürleyici ile kapatılmıştır. 37 ° C'de 30 dakika inkübe edilmiştir.

5. Her bir kuyudan solüsyonu boşaltın, 3. adımda gerçekleştirildiği gibi yıkama işlemini 5 kez tekrarlanmıştır.

6. Her kuyuya 90µL Substrat Reaktif eklenmiştir. Plakayı yeni bir mühürleyici ile kapatılmıştır. 37 ° C'de yaklaşık 15 dakika inkübe edilmiştir. Plakayı ışıktan korunmuştur. OY ölçümünden önce Mikrolak Okuyucuyu yaklaşık 15 dakika önceden ısıtılmıştır.

7. Her kuyuya 50µL Durdurma Solüsyonu eklenmiştir. Not: durdurma solüsyonunun eklenmesi, substrat solüsyonu ile aynı sırada yapılmıştır.

8. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikro plaka okuyucu ile her kuyucuğun OY bir defada belirlenmiştir.



Şekil 7. İnsan kisspeptin-1 ELİSA kiti standart eğrisi. (Elabscience, Katalog Numarası: E-EL-H6099'dan uyarlanmıştır).

Çalışma esnasında çalışmaya dâhil olan kadınların yemek yeme isteği sorulmuş ve yanıtlar not edilmiştir.

3.3.İstatistik Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değer olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Tek yönlü Varyans analizi yapılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı (ver: 21) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan tüm kadınlar, geçmiş tarihlerine göre düzenli bir menstruasyon döngüsüne sahip kişilerden oluşturulmuştur. 22 sağlıklı kadından menstruasyon fazından sonra bir kadın elenmiştir. 21 kişinin her 3 fazından da (menstruasyon fazı, foliküler fazı ve luteal faz) kan örneği alınmıştır.

Bireylerin; yaş, boy, ağırlık ve VKİ özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikleri ve bunlara ilişkin karşılaştırma sonuçları Tablo 3'te verilmiştir. Bireylerin yaş ortalaması 24.7 ± 5.1 yıl, boy ortalaması 165.2 ± 5.5 cm, ağırlık ortalaması 58.9 ± 8.7 kg ve VKİ ortalaması 21.5 ± 2.6 kg/m² olarak belirlenmiştir.

Tablo 4. Çalışmaya dâhil olan sağlıklı kadınların demografik özelliklerinin sonuçları.

Demografik özellikler	n	Ort	SS	Min	Mak
Yaş (yıl)	21	24.7	5.1	18	40
Boy (cm)	21	165.2	5.5	152	175
Ağırlık (kg)	21	58.9	8.70	46	83
Vücut Kütle İndeksi (kg/m ²)	21	21.5	2.60	16.3	28.7

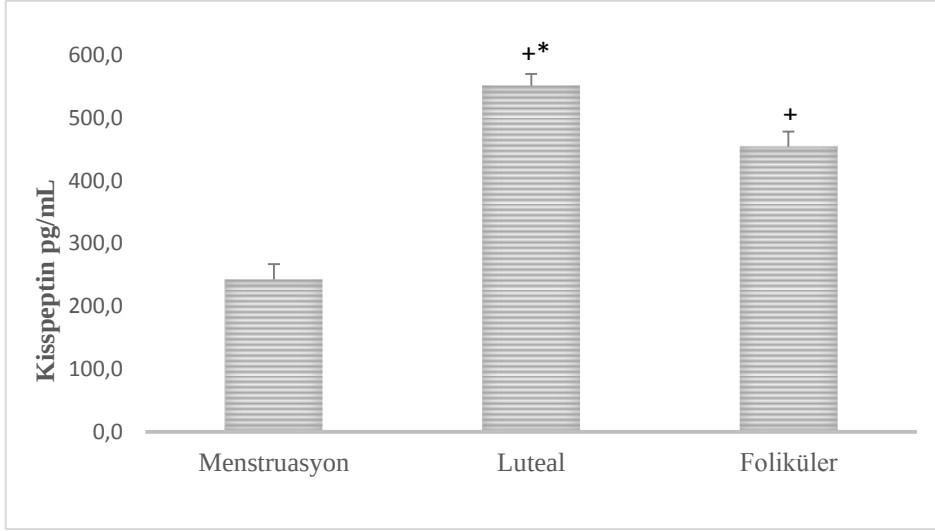
Çalışmada menstruasyon, luteal faz ve foliküler fazda olmak üzere, 3 gruba ayrılan bireylerin; irisin ve kisspeptin düzeyleri ile karşılaştırma sonuçları Tablo 4'te verilmiştir. Menstruasyon fazındaki irisin ortalaması (734.5 ± 24.3 pg/mL), luteal fazındaki irisin ortalaması (937.5 ± 19.1 pg/mL) ve foliküler fazındaki irisin ortalaması (850.3 ± 24.2 pg/mL) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). Foliküler fazdaki irisin ortalaması menstruasyon fazındaki irisin ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu, luteal fazdaki irisin ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Luteal fazdaki irisin ortalaması foliküler faz ve menstruasyon fazındaki irisin ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Menstruasyon fazındaki irisin ortalamasının luteal ve foliküler fazdaki irisin ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır.

($p<0.05$). Luteal fazdaki irisin ortalaması en yüksek iken, foliküler fazındaki irisin ortalaması orta düzeyde, menstruasyon fazındaki irisin ortalaması en düşük seviyede olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Menstruasyon fazındaki kisspeptin ortalaması (242.9 ± 23 pg/mL), luteal fazındaki kisspeptin ortalaması (551.8 ± 25.3 pg/mL) ve foliküler fazındakiler kisspeptin ortalaması (454.7 ± 29.3 pg/mL) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Foliküler fazdaki kisspeptin ortalaması menstruasyon fazındaki kisspeptin ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu, luteal fazdaki kisspeptin ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Luteal fazdaki kisspeptin ortalaması foliküler faz ve menstruasyon fazındaki kisspeptin ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Menstruasyon fazındaki kisspeptin ortalamasının luteal ve foliküler fazındaki kisspeptin ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Luteal fazdaki kisspeptin ortalaması en yüksek iken, foliküler fazındaki kisspeptin ortalaması orta düzeyde, menstruasyon fazındaki kisspeptin ortalaması en düşük seviyede olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4).

Tablo 5. . Gruplara göre irisin ve kisspeptin ortalamalarının karşılaştırılması.

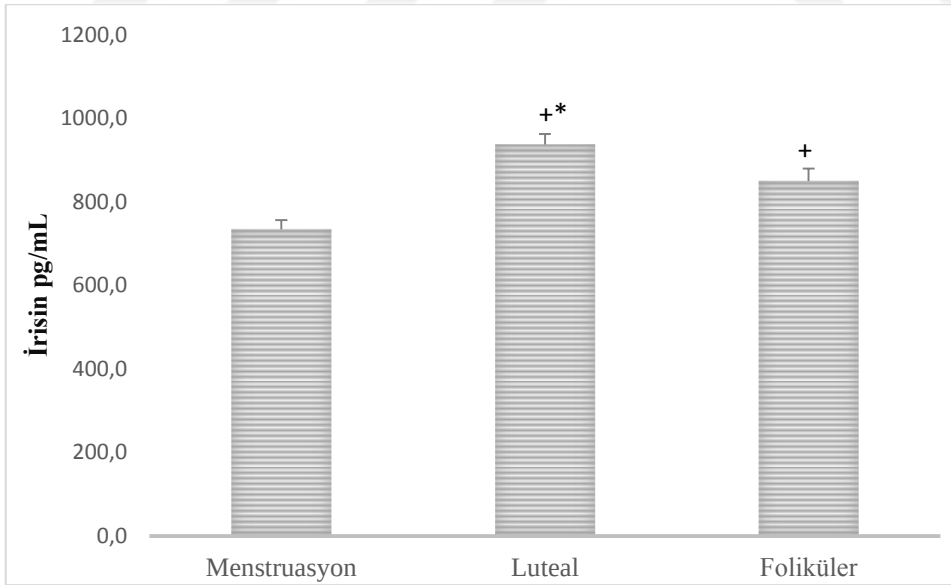
Hormonlar	Gruplar	n	Ort.	SS	Min	Max	p	Duncan
İrisin (pg/mL)	Menstruasyon ¹	21	734.5	24.3	700.3	795	0,001	1<2
	Luteal ²	21	937.5	19.1	904.4	981.7		1<3
	Foliküler ³	21	850.3	24.2	809.4	898.9		
Kisspeptin (pg/mL)	Menstruasyon ¹	21	242.9	23	201.4	296.6	0,001	1<2
	Luteal ²	21	551.8	25.3	503.0	589.4		1<3
	Foliküler ³	21	454.7	29.3	414.6	498.8		



Şekil 8. Menstruel faz, luteal faz ve foliküler fazda kisspeptin düzeylerinin karşılaştırılması. (Ortalama± SS)

+ Kisspeptin menstruel faz değerine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık göstermektedir ($p<0.05$).

+* Kisspeptin foliküler faz değerine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık göstermektedir ($p<0.05$).



Şekil 9. Menstruel faz, luteal faz ve foliküler fazda irisin düzeylerinin karşılaştırılması. (Ortalama± SS)

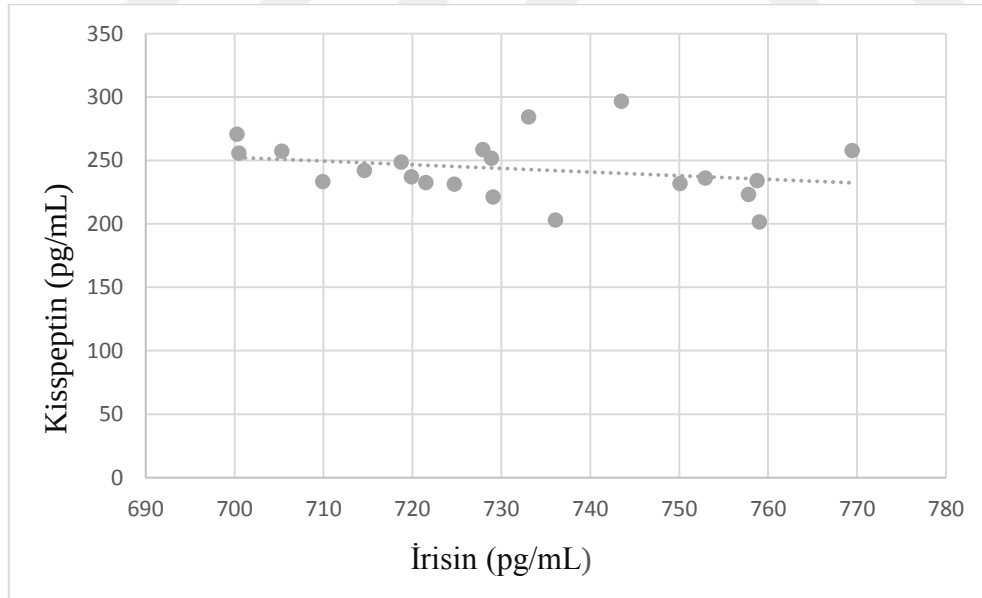
+ İrisin menstruel faz değerine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık göstermektedir ($p<0.05$).

+* İrisin foliküler faz değerine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık göstermektedir ($p<0.05$).

Çalışmaya katılanların irisin ve kisspeptin medeni duruma göre karşılaştırma sonuçları Tablo 5'te verilmiştir. İrisin ve kisspeptin düzeyi bakımından evli ve bekârlar arasındaki istatistik olarak anlamlı oranda bir fark bulunmamıştır. Her ne kadar istatistik olarak anlamlı fark bulunmamış olsa da irisin düzeyinin bekârlarda, kisspeptin düzeyinin ise evlilerde bir miktar yüksek olma eğiliminde olduğu gözlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 6. Medeni duruma göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları.

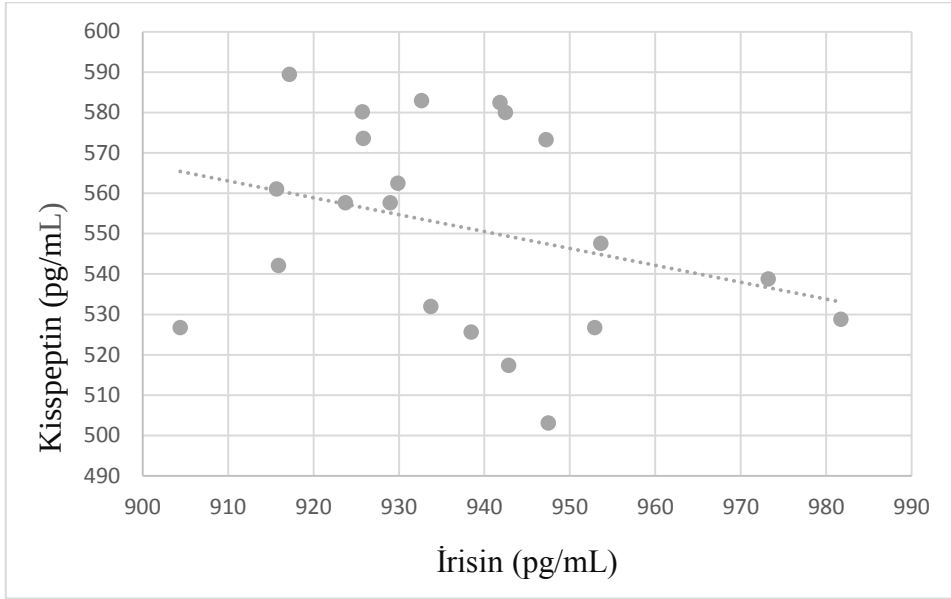
Hormonlar	Gruplar	n	Ort	SS	Min	Mak	p
İrisin (pg/mL)	Bekâr	17	841.1	87.2	700.5	981.7	0.548
	Evli	4	825	87.8	700.3	938.4	
Kisspeptin (pg/mL)	Bekâr	17	411.9	131.6	201.4	582.4	0.843
	Evli	4	419.8	143.1	203.0	589.4	



Şekil 10. Menstruasyon fazında irisin ve kisspeptin arasındaki korelasyon.

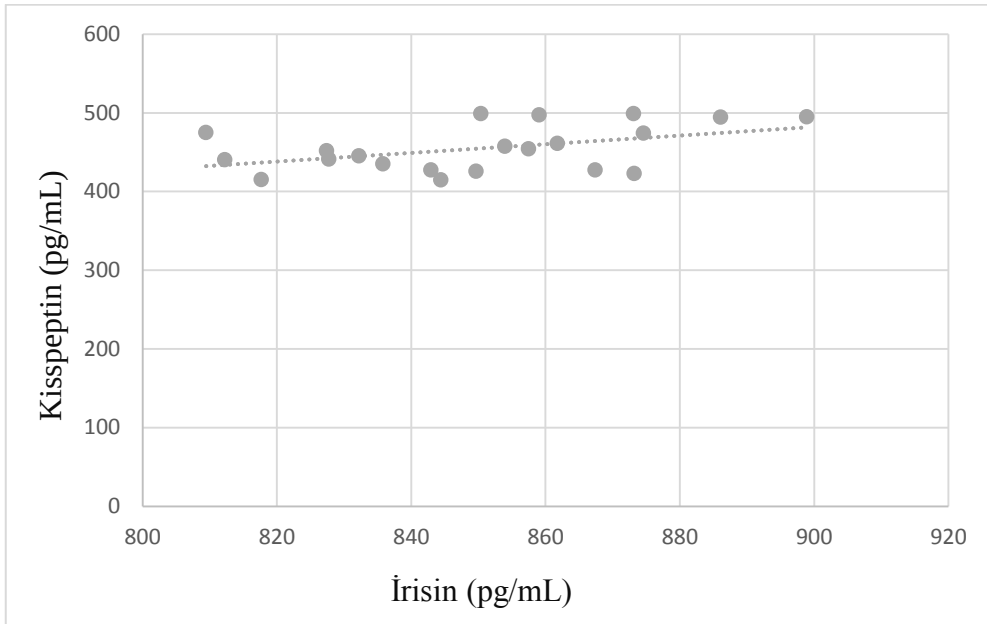
Görüldüğü üzere Şekil 10'da menstruel fazda irisin ile kisspeptin arasında negatif yönlü ve orta düzeyde bir korelasyon olduğu saptanmıştır ($p<0.05$; $r = -0,25$).

Buna göre irisin azaldıkça kisspeptin artma eğilimi olabileceği veya kisspeptin azaldıkça irisin %25 oranında artma ihtimalinin olduğu söylenebilir.



Şekil 11. Luteal fazda irisin ve kisspeptin arasındaki korelasyon.

Görüldüğü üzere Şekil 11’de luteal fazda irisin ile kisspeptin arasında negatif yönlü ve orta düzeyde bir korelasyon olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$; $r = -0.31$). Buna göre irisin azaldıkça kisspeptin artma eğilimi olabileceği veya kisspeptin azaldıkça irisin %30 oranında artma ihtimalinin olduğu söylenebilir.



Şekil 12. Foliküler fazda irisin ve kisspeptin arasındaki korelasyon.

Görüldüğü üzere Şekil 12’de foliküler fazda irisin ile kisspeptin arasında pozitif yönlü ve orta düzeyde bir korelasyon olduğu saptanmıştır ($p<0.05$; $r=0.453$). Buna göre irisin arttıkça kisspeptinin de veya kisspeptin arttıkça irisinin de %45 oranında artma ihtimalinin olduğu söylenebilir.

Çalışmaya katılanların foliküler fazda irisin ve kisspeptin düzeylerinin yemek yeme isteği ile karşılaştırma sonuçları Tablo 6’da verilmiştir. Foliküler fazda irisin ile yemek yeme isteği arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık saptanmamıştır. Foliküler fazda kisspeptin ile yemek yeme isteği arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık saptanmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Foliküler fazdaki yemek yeme isteği ile irisin ve kisspeptin düzeylerinin karşılaştırılması.

Grup	Hormonlar	Yemek yeme isteği	n	Ort	SS	SH	Min	Mak	p
Foliküler faz	İrisin (pg/mL)	Değişmez	15	855.5	24.5	6.3	812.3	898.9	0.106
		Azalı	3	851	7.4	4.3	844.4	859	
		Artar	3	823.4	17.5	10.1	809.5	843	
	Kisspeptin (pg/mL)	Değişmez	15	459.7	26.4	6.8	422.6	498.9	0.477
		Azalı	3	445.7	44.9	25.9	414.6	497.2	
		Artar	3	439	31.4	18.1	415.1	474.6	

Çalışmaya katılanların luteal fazda irisin ve kisspeptin düzeylerinin yemek yeme isteği ile karşılaştırma sonuçları Tablo 7’de verilmiştir. Luteal fazda irisin ile yemek yeme isteği arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık saptanmamıştır. Luteal fazda kisspeptin ile yemek yeme isteği arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Yemek yeme isteği azalan gruptaki katılımcılar yemek yeme isteği değişmeyen veya artan gruptakilere göre kisspeptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Luteal Fazdaki yemek yeme isteği ile irisin ve kisspeptin düzeylerinin karşılaştırılması.

Grup	Hormonlar	Yemek yeme isteği	n	Ort	SS	SH	Min	Mak	p
Luteal faz	İrisin (pg/mL)	Değişmez	4	947.8	17.4	8.7	933.7	973.2	0.449
		Azalı	4	936.2	14	7	915.9	947.5	
		Artar	13	933.8	20.4	5.6	904.4	981.7	
	Kisspeptin (pg/mL)	Değişmez	4	558.2	26.6	13.3	531.9	582.4	0.023
		Azalı	4	522*	16.3	8.1	503	542	
		Artar	13	559	21.4	5.9	526.7	589.4	

*istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Çalışmaya katılanların menstruel fazda irisin ve kisspeptin düzeylerinin yemek yeme isteği ile karşılaştırma sonuçları Tablo 8’de verilmiştir. Menstruel fazda kisspeptin ile yemek yeme isteği arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık saptanmamıştır. Menstruel fazda irisin ile yemek yeme isteği arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık saptanmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Menstruel fazdaki yemek yeme isteği ile irisin ve kisspeptin düzeylerinin karşılaştırılması.

Grup	Hormonlar	Yemek yeme isteği	n	Ort.	SS	SH	Min.	Mak.	p
Menstruel faz	İrisin (pg/ml)	Değişmez	7	731.6	19.4	7.3	700.3	758.8	0.097
		Azalı	7	719.8	15	5.7	700.5	743.5	
		Artar	7	743.3	22	8.3	709.9	769.5	
	Kisspeptin (pg/ml)	Değişmez	7	238.2	22.9	8.7	203	270.4	0.117
		Azalı	7	257.9	24.2	9.2	232.6	296.6	
		Artar	7	233.4	18.5	7	201.4	257.6	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Fizyolojik olaylar üreme sistemini etkilemektedir. Bu sebepten dolayı canlılarda üreme ve metabolizma birbirleriyle ilişkilidir ve karşılıklı olarak birbirlerini düzenlemektedirler (Della Torre ve ark., 2014). Negatif enerji dengesi durumunda açlık sinyalleri artmaktadır, iştahı artırmaktadır. Bu durumda enerji rezervleri geri kazanılmasına kadar fizyolojik fonksiyonları durdurmaktadır. Üreme ve doğurganlık, enerji metabolizması ve yağ dokusunun endokrin işlevi ile yakından bağlantılıdır, çünkü hem obezite hem de yetersiz kilo alımı hem erkeklerde hem de kadınlarda kısırlık ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Mircea ve ark., 2007). Memelilerde ve teleostlarda beslenmeyle ilgili peptitlerin çoğunun, enerji dengesi ve üremenin düzenlenmesinde rol oynadığı görülmüştür (Shahjahan ve ark., 2014). Yaşamın üreme döneminde cinsel hormonların döngüsel üretimi ve fizyolojik aktivitesi enerji metabolizmasının sürekli olarak düzenlenmesini sağlamaktadır (Mircea ve ark., 2007; Della Torre ve ark., 2014). Dişi memelilerde enerji metabolizması üreme ihtiyaçlarına göre ayarlanmıştır. Ergenlik, hamilelik ve emzirme gibi üreme sistemini etkileyen başlıca olayların enerji durumu kadınların yakılabilir enerji kaynaklarından tasarruf etme yeteneğine bağlanmıştır. Üreme girişimleri yapıldığında, metabolik yakıtların kullanımındaki değişikliklerde yumurtalık hormonları büyük rol oynadığı bildirilmiştir (Wade ve Schneider, 1992; Della Torre ve ark., 2014). Evrimsel süreç boyunca canlılar besin bolluğu durumunda enerji depolamaktadır ve besin açısından fakir durumlarda ise koruyucu mekanizma olarak üremeyi önlemek için programlar geliştirilmişlerdir. Sonuç olarak enerji dengesinin üreme sistemi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (Della Torre ve ark., 2011; Shapira, 2013).

Dünya bilim literatüründe enerji düzenlenmesinde önemli rollere sahip olan irisin hormonu ve ergenliği başlatmada katkısı olan, üreme hormonu diye nitelendirilen kisspeptin hormonunu sağlıklı premenopozal kadınların menstrel siklusun fazlarına göre değerlendiren bu tez çalışması; menstruasyon fazlarına göre irisin ve kisspeptin düzeyinde istatistiksel olarak farklı düzeylere sahip olduğunu göstermiştir. Menstrel fazda en düşük irisin ve kisspeptin düzeylerine sahip olduğu gözlenmiştir. Luteal fazda ise en yüksek irisin ve kisspeptin düzeylerine sahip olduğu belirlenmiştir (Şekil 8; Şekil 9). Ayrıca foliküler fazda irisin ile kisspeptin arasında orta düzeyde pozitif bir

korelasyon saptanmıştır (Şekil 12). Bununla birlikte menstruel siklusun luteal fazında yemek yeme isteği ile kisspeptin arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık bulunmuştur (Tablo 8).

5.1. Dişilerin Farklı Menstruasyon Fazlarına Göre Kisspeptin Düzeyi

Bu tez çalışmasında kisspeptin hormonu ile sağlıklı premenopozal kadınlarda menstruel siklusun farklı fazlarında değerlendirilmesi sonucunda şu ana sonuçlar elde edilmiştir:

- a) Yapılan bu çalışmada kisspeptin düzeyi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.05$) (Şekil 8).
- b) Menstruasyon fazındaki kisspeptin düzeyinin luteal ve foliküler fazdaki kisspeptin düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4; Şekil 8).
- c) Luteal fazdaki kisspeptin düzeyi menstruel faz ile foliküler fazdaki kisspeptin düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo 4; Şekil 8).

Kisspeptin hormonun, GnRH'nin pulsatil salınımından sorumlu olduğu bildirilmiştir, dolayısıyla gonadotropin sekresyonunda, cinsiyet farklılaşmasında, ovulasyon başlatılmasından sorumlu olduğu ve doğurganlığın metabolik düzenlenmesinde temel rollere sahip olduğu rapor edilmiştir (Jayasena ve ark., 2009). Kadınlarda plazma kisspeptin seviyeleri erkeklerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Plazma kisspeptin seviyeleri ile cinsel hormonlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Kisspeptinin bir tetikleyici olarak menstrüasyonun başlamasını uyurabileceği bildirilmiştir. Kisspeptinin menstruel siklus ile yakından ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Katagiri ve ark., 2015)

Yapılan bu tez çalışmasında değişen menstruasyon fazlarına göre kisspeptin seviyesi değişmiştir (Şekil 8). Bu çalışma sonucu ile uyumlu olarak kisspeptin seviyesi menstruel siklusun fazlarına göre değiştiği literatürde bildirilmiştir (Latif ve Rafique, 2015; Chan ve ark., 2012; Tanyapanyachon ve ark., 2018). Erken foliküler fazda FSH

bir miktar artıp azaldıktan sonra ovulasyondan hemen önce FSH tekrar artmaktadır. Ovulasyondan hemen önce artan östrojen etkisi ile LH artmaktadır. Luteal faz da ise LH sekresyonu varken; progestreron seviyesinde artış gözlenmektedir. Menstruel döngü sırasında fazlara göre LH ve FSH dalgalanmaktadır (Berek ve ark., 1998). Yapılan bu tez çalışmasında menstruasyon fazından luteal faza doğru kisspeptin seviyelerinde istatistiksel olarak önemli oranda bir artış gözlenmiştir (Şekil 8). Bu çalışmanın sonuçlarına uyumlu olarak yapılan başka bir çalışmada erken folikülerden ovulasyon öncesi faza ve ovulasyon öncesi fazdan luteal faza doğru serum kisspeptin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu belirlenmiştir (Latif ve Rafique, 2015). Sonuçlara uyumlu olarak luteal fazda kisspeptinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Katagiri ve ark., 2015). Memeli ovulasyonu, östrojenin GnRH salınımı üzerindeki pozitif geri feedback eyleminin neden olduğu bir LH dalgalanmasını gerektirir. Ovulasyondan önce yaşanan LH artışı ovulasyonu tetiklemektedir (Berek ve ark., 1998). Ovulasyon öncesi fazdaki yüksek kisspeptin seviyeleri, LH artışından kisspeptinin sorumlu olabileceği bildirilmiştir (Latif ve Rafique, 2015). Yapılan bu çalışmada da luteal fazda kisspeptin düzeyinin daha yüksek olmasının sebebinin menstruel siklustaki LH dalgalanması olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan bu çalışmada menstruasyon fazından foliküler faza doğru gidildikçe de kisspeptin seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı saptanmıştır (Şekil 8). Bunun foliküler fazdaki FSH düzeyindeki artışı nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Östrojen reseptörünün, kisspeptin nöronlarında yer aldığı bildirilmiştir (Dubois ve ark., 2015). Yapılan bu çalışmada foliküler fazda artan kisspeptinin östrojenle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan bu tez çalışmasını sonuçlarından farklı olarak literatürde bildirilen başka bir çalışmada da Kiss1 mRNA ekspresyon seviyesinin foliküler fazda luteal fazdan daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Bu durum da kisspeptinin ekstra hipotalamik düzeyde folikülogenez gibi olası lokal katkısının olabileceğini düşündürmüştür (Tanyapanyachon ve ark., 2018).

Literatürde bildirilen çalışmalardan (Latif ve Rafique, 2015; Tanyapanyachon ve ark., 2018) farklı olarak yapılan bu tez çalışmasında ovulasyon öncesi fazdaki kisspeptin düzeyi değerlendirilmeyip menstruasyon fazındaki kisspeptin düzeyi

ölçülmüştür. Çünkü ovulasyon zamanı kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Siklusan önce alt karın bölgesinde duyulan ağrı, siklus öncesi lekelenme, bu dönemdeki meme hassasiyet değişiklikleri, servikal mukus akıntısının artması gibi semptomlar ve ultrason, bazal beden ısısı gibi bulgular ovulasyon zamanı belirlemek için kullanılmaktadır (Grinsted ve ark., 1989; Kenigsberg, 1989; Guida ve ark., 1999).

Eksojen kisspeptin uygulaması ile ilgili farklı çalışmalar literatürde mevcuttur. Kisspeptin/GPR54 sinyali, yumurtlama öncesi gonadotropin salgılayan hormon nöron aktivasyonu ve LH dalgalanması için gerekli olduğu saptanmıştır (Clarkson ve ark., 2008). Yapılan bir çalışmada kisspeptinin LH konsantrasyonunu arttırdığı saptanmıştır (Smith ve ark., 2009). Kisspeptinin östrus döngüsünün geç foliküler fazında daha çok LH konsantrasyonunu arttırdığı bildirilmiştir (Smith ve ark., 2009). GPR54, kadınlarda adet döngüsünün preovulatuvar fazında en güçlü şekilde gonadotropin salınımını uyardığı bildirilmiştir (Dhillon ve ark., 2007). Benzer şekilde, foliküler ve luteal fazlara kıyasla eksojen kisspeptin uygulamasından sonra preovulatuvar kadınlarda en büyük LH tepkileri gözlenmiştir (Jayasena ve ark., 2011). GPR54 ve kisspeptin-10 erkeklerde veya kadınlara veya farklı hastalık modellerinde LH sekresyonu üzerindeki eksojen kisspeptinin uyarıcı etkisine ilişkin bilgiler literatürde rapor edilmiştir (Dhillon ve ark., 2005, 2007; Jayasena ve ark., 2009, 2010, 2011, 2013a, 2013b, 2014; George ve ark., 2011, 2012, 2013; George ve Seminara, 2012). Kisspeptinin hem LH hem de FSH salgılanmasını uyardığı belirlenmiştir (George ve Seminara, 2012). Ovulasyon öncesi fazdaki kadınların kisspeptine karşı önemli ölçüde yüksek bir LH yanıtının olduğu, ancak erken ile orta foliküler fazdaki kadınların yüksek bir LH yanıtının olmadığı bildirilmiştir (Latif ve Rafique, 2015). GT1-7(Mouse Hypothalamic GnRH Neuronal Cell Line) hücre kültürlerini kullanan bir çalışmada, statik uygulandığında kisspeptin GnRH mRNA ekspresyonunu önemli ölçüde artırmadığı saptanırken hücrelere pulsatil bir şekilde uygulandığında GnRH mRNA ekspresyonu önemli ölçüde arttığı saptanmıştır. GnRH üretimini artırmak için kisspeptinin, pulsatil salgılanmasının bu hücreleri daha etkili bir şekilde uyardığı gösterilmiştir (Kanasaki ve ark., 2017).

Kisspeptin stimülasyonu LH dalgalanmasının oluşumu için önemli bir yer tutmaktadır (Navarro ve ark., 2004). LH atımlarının sıklığının ve dolayısıyla GnRH sekresyonunun menstruel döngü sırasında değiştiğini rapor edilmiştir (Reame ve ark.,

1984). Menstruasyon fazlarına göre kisspeptin düzeyindeki değişimin LH dalgalanmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (Latif ve Rafique, 2015). Yapılan bu çalışmada ise en düşük kisspeptin düzeyi menstruasyon fazında, daha sonra foliküler fazda ve en yüksek ise luteal fazda olduğu belirlenmiştir (Şekil 8). Bu durumun sebebinin LH dalgalanması olabileceği düşünülebilir. Bilindiği üzere foliküler safhada FSH ve östrojen daha yüksekken; luteal safhada LH ve progesteron daha yüksektir (Berek ve ark., 1998). Östrojen düzeylerinin orta foliküler fazda yükseldiği bildirilmiştir (Niswender ve Nett, 1994). Orta luteal faz sırasında östrojen düzeylerinde ikincil bir artış olduğu rapor edilmiştir. Östradioldeki ikincil artış, serum progesteron düzeyinin yükselttiği belirlenmiştir. (Niswender ve Nett, 1994). Fazlara göre değişen östrojen ve progesteron düzeyleri de kisspeptin düzeyinde etkili olabileceğini düşündürmüştür.

5.2. Dişilerin Farklı Menstruasyon Fazlarına Göre İrisin Düzeyi

Bu tez çalışmasında irisin hormonu ile sağlıklı premenopozal kadınlara menstruel siklusun fazlarına göre değerlendirilmesi sonucunda şu ana sonuçlar elde edilmiştir:

- a) Yapılan bu çalışmada serum irisin düzeyi ile menstruasyonun farklı fazları (menstruasyon fazı, luteal faz ve foliküler faz) arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo 4; Şekil 9).
- b) Menstruasyon fazındaki irisin düzeyinin luteal fazdaki ve foliküler fazdaki irisin düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4; Şekil 9).
- c) Yine yapılan bu çalışmada irisin ile kisspeptin arasında foliküler fazda pozitif yönlü ve orta düzeyde bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$; $r=0.453$) (Şekil 12). Buna göre irisin arttıkça kisspeptinin de veya kisspeptin arttıkça irisinin artma ihtimalini olduğu söylenebilir.

İnsanlarda sistemik irisin düzeyinin, ergenliğin başlangıcında artış yaşandığı rapor edilmiştir (Reinehr ve ark., 2015). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda irisin ve

cinsiyet hormonları arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Jiang ve ark., 2017; Bastu ve ark., 2018; Tekin ve ark., 2019; Wagner ve ark., 2019).

Bu tez çalışmasında serum irisin düzeyleri menstruasyon fazı, luteal faz ve foliküler faz esnasında değiştiği belirlenmiştir ($p<0.05$) (Şekil 9). Bu çalışmanın sonucuna uyumlu olarak yapılan başka bir çalışmada ömenoreik kadınlarda serum irisin seviyeleri menstruel siklus fazlarına göre değiştiği bildirilmiştir (Garcés ve ark., 2014).

Yapılan bu çalışmada sağlıklı kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı oranda en yüksek irisin düzeyi luteal fazda gözlenmiştir (Şekil 9). Yapılan bu çalışmanın sonuçlarına uyumlu olarak; başka bir çalışmada ömenoreik kadınlarda serum irisin seviyeleri luteal fazda foliküler faza göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Garcés ve ark., 2014). Luteal fazda irisinin yükselmesi, ovulasyon döngüsüne dâhil olabileceğini düşündürmüştür. Bilindiği gibi luteal safhada LH düzeyi yüksek düzeye sahiptir (Berek ve ark., 1998). Literatürde irisinin LH'ı uyarıcı etkisi olduğu bildirilmiştir (Bastu ve ark., 2018). Literatürle uyumlu olarak irisinin LH'ı uyarıcı yönde tetikleyebileceğini ((Bastu ve ark., 2018)) ya da LH'nı irisini artırıcı yönde etki edebileceğini düşündürmektedir. İrisinin mi LH' ı artırdığı yoksa LH'nı mı irisini artırdığını belirlemek için ise daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Polikistik Over Sendromu (PKOS) sıklıkla insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkilidir (Rotterdam; 2004). PKOS'ta insülin direnci yükselmesiyle yumurtalık fonksiyonu bozulur ve androjen seviyesi yükselir ve bu da anovülasyona yol açmaktadır (Sirmans ve Pate, 2013). PKOS durumunda GnRH düzeyi, FSH düzeyi, LH düzeyi ve prolaktin düzeyinin bozulduğu bildirilmiştir (Rebar ve ark., 1976). Yükselmiş LH düzeyi, androjen düzeyinde PKOS'un ilerlemesine yol açmaktadır (Akram ve Roohi, 2015). Bu sebeple PKOS'un irisin ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. PKOS hastalarının serum irisin düzeyinin sağlıklı kontrol deneklerine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Bostancı ve ark., 2015; Bacopoulou ve ark., 2018; Zhang ve ark., 2018).

Yapılan bu çalışmada menstruasyon fazındansa foliküler fazda irisin düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 9). İrisinin granüloza hücrelerinden östradiol üretmesi amacıyla uyarılabileceği de bildirilmiştir (Poretsky ve ark., 2017). Yine bilindiği gibi foliküler safhada FSH ve

östrojen düzeyi menstruasyon dönemine göre daha yüksektir (Berek ve ark., 1998). Yapılan bu çalışmada da menstruasyon safhasına göre foliküler safhada irisinin yükselmesi irisin ve östrojen arasındaki birbirini artırıcı yöndeki pozitif ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Ancak yine östrojenin mi irisini tetiklediği yoksa irisinin mi östrojeni artırdığını belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca önemli bir veri olarak foliküler fazda irisin ile kisspeptin arasında orta düzeyde pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$; $r=0.453$) (Şekil 11). Buna göre irisin arttıkça kisspeptinin de veya kisspeptin arttıkça irisinin de %45 oranında artma ihtimali olduğu söylenebilir. İrisin ve kisspeptin arasındaki bu ilişkiyi aydınlatmak için daha ileri ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

İrisin hormonunun LH tepkilerinde etkili olduğu rapor edilmiştir (Poretsky ve ark., 2017). Literatürde LH dalgalanmaları kisspeptin ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kinoshita ve ark., 2005; Estrada ve ark., 2006; Adachi ve ark., 2007). Aynı zamanda değişen menstruasyon fazlarına göre FSH, LH, östrojen ve progesteron düzeyinin değiştiği bilinmektedir (Berek ve ark., 1998). Yapılan bu çalışmanın sonucuna göre irisin düzeyinin de menstruasyon fazlarına göre değiştiği bildirilmiştir. En yüksek irisin seviyesi luteal fazda, orta seviyede foliküler fazda, en düşük irisin düzeyi menstruasyon fazında saptanmıştır (Şekil 9). Bu durum kisspeptin de olduğu gibi fazlara göre LH dalgalanmasıyla ilişkilendirilebileceği önerilebilir. LH'nın yanısıra FSH'nda bu değişikliğe bir katkısı olabileceği düşünülmüştür. Foliküler fazda artan östrojen ve luteal fazda artan progesteronun da (Niswender ve Nett, 1994) etkisi olabileceği önerilebilir. Yine yapılan bu çalışmada menstruasyon fazındansa foliküler fazda irisin düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Foliküler safhada FSH ve östrojen düzeyi menstruasyon dönemine göre daha yüksektir (Berek ve ark., 1998). Yapılan bu çalışmada da foliküler safhada irisinin yükselmesi irisin ve östrojen arasındaki birbirini artırıcı yöndeki pozitif ilişkiyi desteklemektedir. Ancak yine östrojenin mi irisini tetiklediği yoksa irisinin mi östrojeni artırdığını belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.3. Menstruel Siklusun Fazlarına Göre Yemek Yeme İsteği

Bu tez çalışmasında menstruel siklusun fazlarına göre yemek yeme isteği ile irisin ve kisspeptin arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu verilere göre;

- a) Luteal fazda yemek yeme isteği ile kisspeptin arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$). (Tablo 7).
- b) Yemek yeme isteği azalan gruptaki katılımcılar yemek yeme isteği değişmeyen veya artan gruptakilere göre kisspeptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 7).
- c) Foliküler faz ve menstruel fazda yemek yeme isteği ile kisspeptin arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık olmadığı belirlenmiştir (Tablo 6; Tablo 8).
- d) Luteal faz, foliküler faz ve menstruasyon fazında yemek yeme isteği ile irisin arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık olmadığı belirlenmiştir (Tablo 6; Tablo 7; Tablo 8).

Menstruasyon fazlarına göre gıda alımı, cinsel aktivite ve hormon seviyelerinin değiştiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. İştah regülasyonu ve enerji alımının menstruasyon döngüsünün evreleriyle dalgalandığı rapor edilmiştir (Bryant ve ark., 2006; Hormes ve Timko, 2011).

Yapılan bu tez çalışmasında luteal fazda yemek yeme isteğinin artma eğilimi olduğu söylenebilir (Tablo 7). Bu çalışmanın sonuçlarına uyumlu olarak yapılan başka çalışmalarda kadınlarda luteal faz; foliküler faza göre karşılaştırıldığında pozitif enerji dengesi olduğu bildirilmiştir (Barr ve ark., 1995; McNeil ve Doucet, 2012). Başka bir çalışmada besin alımının periovulatuvar fazda azaldığı luteal fazda ise yükseldiği rapor edilmiştir (Paolisso ve ark., 1999). Kadınlarda menstruasyonun farklı aşamalarında enerji ve besin alımını inceleyen bir çalışmada; menstruel fazda ortalama enerji alımı premenstruel faza göre anlamlı olarak daha düşük olduğu, menstruel kanamanın öncesi ve sonrası dönemlere göre makrobesin ve mikrobiyotik alımları menstruasyon öncesi dönemde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Menstruasyon fazlarına göre besin tüketimi de değiştiği rapor edilmiştir (İsmail ve ark., 2009). Tatlı tatma, karbonhidrat ve

yağ açısından zengin gıdalar için yiyecek istekleri, menstruasyon döngüsünün luteal fazı ile ilişkilendirilmiştir (Yen ve ark., 2010; Gorczyca ve ark., 2015). Geç luteal fazda yüksek yağlı/yüksek kompleks karbonhidratlı gıdalar ve geç luteal fazda az yağlı/yüksek proteinli gıdalar daha fazla yeme isteğinin olabileceği bildirilmiştir (McVay ve ark., 2012). Bu durum gıda isteklerinin artan enerji tüketimiyle ilgili olabileceği düşünülmüştür (Gorczyca ve ark., 2015). Gıda isteklerinin obezite ve tedavisi için çok önemli olabileceğinden (Potenza ve ark., 2014) yiyecek isteklerinin menstruel siklus hormonları ile ilişkili olup olmadığını anlamak son derece önemlidir (Dye ve Blundell, 1997). Östrojen ve progesterondaki değişikliklerin, adet döngüsü boyunca aşırı yemedeki değişiklikleri öngerebileceği bildirilmiştir. Duygusal yeme skorları, progesteronun zirve yaptığı ve östrojenin ikincil bir zirve gösterdiği erken luteal faz sırasında en yüksek olduğu belirlenmiştir (Klump ve ark., 2013). Menstruel siklusun luteal fazında kalori alımında önemli bir artış ile peri-ovulatuvar fazda kadınların kilosunda önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir (Kammoun ve ark., 2017). Yapılan başka bir çalışmada ise şeker, tuz ve yağ yönünden zengin atıştırma malzemeleri, çikolata, hamur işleri ve tatlılar gibi besinlere olan istek menstruel dönemden önce daha yüksek olduğu görüldüğü bildirilse de daha yüksek bir enerji alımını yansıtmadığı belirlenmiştir (de Souza ve ark., 2018).

Yapılan bu çalışmada luteal fazda yemek yeme isteği ile kisspeptin arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo 7). Ayrıca yemek yeme isteği azalan gruptaki katılımcıların kisspeptin düzeyi değişmeyen veya artan gruptakilere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 7). Yapılan bu çalışmanın sonuçlarına uyumlu olarak literatürde bildirilen başka bir çalışmada kadınlarda luteal fazda yemek yeme istek farklılıklarının altta yatan nedeninin endokrin farklılıklar ile ilişkili olabileceği belirlenmiştir (Krishnan ve ark., 2016). Daha yüksek östradiol/androjen oranına ve daha yüksek Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin hormonuna (SHBG) sahip kadınlar, karbonhidratlar ve tatlı tadım gıdaları için daha büyük isteğe sahip olduğu belirlenmiştir. Normal kilolu sağlıklı kadınlarda; luteal fazda daha yüksek östradiol, tatlı tatma ve karbonhidrat yönünden zengin gıdalar için artan istek ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Krishnan ve ark., 2016). Kadınların yeme isteklerinin fizyolojik temelini anlamalarına yardımcı olabilecek endokrin yeme davranışı ilişkileri hakkında bilgi üretebileceği

düşünülmüştür. Endokrin sistem ile yemek yeme davranışı ilişkisini aydınlatmak için daha ileri ve geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak;

- a) Yapılan bu çalışmadaki sonuçlara göre, kisspeptin salgısının menstruel siklus boyunca değişiklik gösterdiği saptanmıştır. Bu farklılıkları destekleyen fizyolojik mekanizmalar, seks-steroid ortamının ve diğer faktörlerin doğrudan kontrol edildiği kisspeptini ölçen ileriye dönük daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.
- b) LH dalgalanması ile ovulasyonun tetiklendiği bilinmektedir. Menstruel siklusun fazlarına göre değişen kisspeptin düzeyinin LH dalgalanması ile ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür. Bu sebepten kisspeptinin ovulasyona katkısı olabileceği düşünülmüştür. Bu fizyolojik mekanizmaların kesin olarak açığa kavuşturmak için daha ileri ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.
- c) LH dalgalanmasının irisin seviyesini etkileyebileceği ve bu sebeple ovulasyonu da tetiklemekte katkısı olduğu düşünülmüştür. Bundan dolayı irisin hormonunun gebeliğe katkısı olabileceği, ovulasyon olayında sıkıntı yaşan kadınların tedavisinde kullanabileceğini düşünebilir.
- d) Yumurta çatlatma tedavisinde irisin ve kisspeptin hormonun kullanılabileceği düşünülmüştür. İrisin ve kisspeptinin kısırlığa neden olan amenoreli kadınların tedavisi için HHG ekseninin manipülasyonu için yeni bir mekanizma sağlayabiliceği önerilmektedir.
- e) İrisin hormonunun üreme ekseninin nöroendokrin kontrolünde rol oynayabileceği önerilmektedir. Ayrıca irisin hormonun düzenli menstrual kanama görme ve doğurganlığa katkısı olabileceği düşünülmektedir.
- f) İrisinin üreme fonksiyon rolüne ilişkin olası bir hormonal döngü düzenleme anlayışını netleştirmek için östrojen, progesteron, FSH ve LH gibi hormonlarla ilişkili daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.
- g) Kisspeptin ve irisin arasındaki ilişki için daha detaylı ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

- h) Kadınların menstruel siklusta yemek yeme isteklerinin fizyolojik mekanizmalarını anlamaya yönelik endokrin sistem ile yemek yeme davranışı ilişkisini aydınlatmak için daha ileri ve geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- i) Aşırı kilolu/obez veya PKOS'lu kadınlarda yemek yeme isteği ve seks hormonlarıyla ilişkisini anlamak için daha ileri ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Adachi S, Yamada S, Takatsu Y, Matsui H, Kinoshita M, Takase K, et al. Involvement of anteroventral periventricular metastin/kisspeptin neurons in estrogen positive feedback action on luteinizing hormone release in female rats. *J Reprod Dev.* 2007;53:367-78.
- Akdeniz F, Karadağ F. Menstruasyon döngüsünün duygudurum bozuklukları üzerine etkisi var mıdır? *Türk Psikiyatri Derg.* 2006;17:296-304.
- Akram M ve Roohi N. Endocrine correlates of polycystic ovary syndrome in pakistani women. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015; 25(1):22-26.
- Akyılmaz F, Özçelik N, Polat G. Premenstrual sendrom görülme sıklığı. *Göztepe Tıp Derg.* 2003;18:106-109.
- Algül S. Egzersiz Zamanının Vücut Metabolik, Kardiyovasküler, Endokrin Ve Oksidan- Antioksidan Sistemleri Üzerine Olan Etkilerinin Antrenmanlı Ve Sedanterlerde Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi. [Doktora tezi]. Elazığ: Fırat Üniversitesi; 2015.
- Allouh MZ. Effects of swimming activity on the copulatory behavior of sexually active male rats. *Int. Journal of Impotence Research.* 2015;27:113-117.
- Atasü T, İahmay S. Jinekoloji. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2001.
- Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides.* 2014;56:94-110.
- Baar K, Wende AR, Jones TE, Marison M, Nolte LA, Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *FASEB J.* 2002;16(14):1879-86.
- Bacopoulou F, Athanasopoulos N, Efthymiou V, Mantzou A, Aravantinos L, Vlahopoulos S, et al. Serum irisin concentrations in lean adolescents with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(4):585-591.
- Barr SI, Janelle KC, Prior JC. Energy intakes are higher during the luteal phase of ovulatory menstrual cycles. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(1):39-43.
- Bastu E, Zeybek Ü, Gürel Gürevin EG, Yüksel Özgör B, Çelik F, Okumuş N, et al. Effects of Irisin and exercise on metabolic parameters and reproductive hormone levels in high-fat diet-induced obese female mice. *Reprod Sci.* 2018;25(2):281-91.

- Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Üreme Fizyolojisi. Erk A, Dinçer SD, Kurtay G, Himmetoğlu Ö, Pekin S, Erez S editörler. Novak Jinekoloji. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri; 1998.
- Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E, Bauer S, Molzer S, Zoratti C, et al. Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastatin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts. *J Cell Sci.* 2004;117(8):1319-28.
- Bostancı MS, Akdemir N, Cinemre B, Cevrioğlu AS, Özden S, Ünal O. Polikistik over sendromlu hastalarda serum irisin seviyeleri. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(23):4462-4468.
- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-468.
- Bryant M, Truesdale KP, Dye L. Modest changes in dietary intake across the menstrual cycle: implications for food intake research. *Br J Nutr.* 2006;96(5):888-894.
- Cannon B, Houstek J, and Nedergaard J. Brown adipose tissue. More than an effector of thermogenesis. *Ann NY Acad Sci.* 1998;856:171-187.
- Castellano JM, Gaytan M, Roa J, Vigo E, Navarro VM, Bellido C, et al. Expression of KiSS-1 in rat ovary: putative local regulator of ovulation. *Endocrinology.* 2006;147(10):4852-4862.
- Castillo-Quan JI, From white to brown fat through the PCG 1 α -dependent myokine irisin: Implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mech.* 2012;5(3):293-295.
- Chan YM, Butler JP, Sidhoum VF, Pinnell NE, Seminara SB. Kisspeptin administration to women: a window into endogenous kisspeptin secretion and GnRH responsiveness across the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):1458-1467.
- Clarkson J, de Tassigny XA, Moreno AS, Colledge WH, Herbison AE. Kisspeptin-GPR54 signaling is essential for preovulatory gonadotropin-releasing hormone neuron activation and the luteinizing hormone surge. *J Neurosci.* 2008;28(35):8691-8697.
- Cui L, Qiao T, Xu F, Li Z, Chen T, Su H, et al. Circulating irisin levels of prenatal and postnatal patients with gestational diabetes mellitus: A systematic review and metaanalysis. *Cytokine.* 2020;126:154924.
- Çalıyurt O. Biological rhythms and mood disorders. *Duygudurum Dizisi.* 2001;5:209-214.
- Çolak A, Cengiz M. Lüteinleştirici hormon. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet GynecolSpecial Topics.* 2015;1(2):19-25.
- de La Iglesia HO, William J. Schwartz. Minireview: Timely Ovulation: Circadian Regulation of the Female Hypothalamo-Pituitary-Gonadal Axis. *Endocrinology.* 2006;147(3):1148-1153.
- de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(19):10972-10976.

- de Souza LB, Martins KA, Cordeiro MM, de Souza Rodrigues Y, Rafacho BPM, Bomfim RA. Do Food Intake and Food Cravings Change during the Menstrual Cycle of Young Women? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018;40(11):686-692.
- Della Torre S, Rando G, Meda C, Stell A, Chambon P, Krust A, et al. Amino acid-dependent activation of liver estrogen receptor alpha integrates metabolic and reproductive functions via IGF-1. *Cell Metab*. 2011;13(2):205-214.
- Della Torre S, Benedusi V, Fontana R, Maggi A. Energy metabolism and fertility: A balance preserved for female health. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2014;(1):13-23.
- Dhillon WS, Chaudhri OB, Patterson M, Thompson EL, Murphy KG, Badman MK, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6609-6615.
- Dhillon WS, Chaudhri OB, Thompson EL, Murphy KG, Patterson M, Ramachandran R, et al. Kisspeptin-54 stimulates gonadotropin release most potently during the preovulatory phase of the menstrual cycle in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3958–3966.
- Dubois SL, Acosta-Martínez M, DeJoseph MR, Wolfe A, Radovick S, Boehm U, et al. Positive, but not negative feedback actions of estradiol in adult female mice require estrogen receptor α in kisspeptin neurons. *Endocrinology*. 2015;156(3):1111–1120.
- Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA. Minireview: Kisspeptin Neurons as Central Processors in the Regulation of Gonadotropin-Releasing Hormone Secretion. *Endocrinology*. 2006;147(3):1154-1158.
- Dye L, Blundell JE. Menstrual cycle and appetite control: implications for weight regulation. *Hu reproduction*. 1997;12(6):1142-1151.
- Ebert T, Stepan H, Schrey S, Kralisch S, Hindricks J, Hopf L, et al. Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery. *Cytokine*. 2014;65(2):153-158.
- Elsen M, Raschke S. ve Eckel J. Browning of white fat: does irisin play a role in humans? *J Endocrinol*. 2014;222(1):25-38.
- Enea C, Boisseau N, Fargeas-Gluck MA, Diaz V & Dugue B. Circulating androgens in women: exercise-induced changes. *Sports Medicine*. 2011;41(1):1-15.
- Erbil N, Karaca A, Kırış T. Investigation of premenstrual syndrome and contributing factors among university students. *Turk J Med Sci*. 2010;40:565-573.
- Estrada KM, Clay CM, Pompolo S, Smith JT, Clarke IJ. Elevated KiSS-1 expression in the arcuate nucleus prior to the cyclic preovulatory gonadotrophin-releasing hormone/lutenising hormone surge in the ewe suggests a stimulatory role for kisspeptin in oestrogen-positive feedback. *J Neuroendocrinol*. 2006;18(10):806-809.
- Ferrer-Martínez A., Ruiz-Lozano P, Chien KR. A novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. *Dev Dyn*. 2002;224(2):154-167.
- Fukushima Y, Kurose S, Shinno H, Cao Thi Thu H, Tamanoi A, Tsutsumi H, et al. Relationships between serum irisin levels and metabolic parameters in Japanese patients with obesity. *Obes Sci Pract*. 2016;2(2):203-209.

- Garcés MF, Peralta JJ, Ruiz-Linares CE, Lozano AR, Poveda NE, et al. Irisin levels during pregnancy and changes associated with the development of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):2113-2119.
- Gaytán F, Gaytán M, Castellano JM, Romero M, Roa J, Aparicio B, et.al. KiSS-1 in the mammalian ovary: distribution of kisspeptin in human and marmoset and alterations in KiSS-1 mRNA levels in a rat model of ovulatory dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(3):520-531.
- Gaytán M, Castellano JM, Roa J, Sánchez-Criado JE, Tena-Sempere M, Gaytán F. Expression of KiSS-1 in rat oviduct: possible involvement in prevention of ectopic implantation. *Cell Tissue Res.* 2007;329(3):571-579.
- George JT, Veldhuis JD, Roseweir AK, Newton CL, Faccenda E, Millar RP, et al. Kisspeptin-10 is a potent stimulator of LH and increases pulse frequency in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):1228-1236.
- George JT, Seminara SB. Kisspeptin and the hypothalamic control of reproduction: lessons from the human. *Endocrinology.* 2012;153(11):5130-5136.
- George JT, Anderson RA, Millar RP. Kisspeptin-10 stimulation of gonadotrophin secretion in women is modulated by sex steroid feedback. *Hum Reprod.* 2012;27(12):3552–3559.
- George JT, Veldhuis JD, Tena-Sempere M, Millar RP, Anderson RA. Exploring the pathophysiology of hypogonadism in men with type 2 diabetes: kisspeptin-10 stimulates serum testosterone and LH secretion in men with type 2 diabetes and mild biochemical hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(1):100-104.
- Ginther OJ, Beg MA, Gastal EL, Baerwald AR and Pierson RA. Systemic concentrations of hormones during the development of follicular waves in mares and women: a comparative study. *Reproduction.* 2005;130(3):379-388.
- Gorczyca AM, Sjaarda LA, Mitchell EM, Perkins NJ, Schliep KC, Wactawski-Wende. Changes in macronutrient, micronutrient, and food group intakes throughout the menstrual cycle in healthy premenopausal women. *Eur J Nutr.* 2016;55(3):1181-1188.
- Gottsch MI, CunninghamMJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, et al. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology* 2004;145(9):4073-4077.
- Grinsted J, Jacobsen JD, Grinsted L, Schantz A, Stenfoss HH, and Nielsen SP. Prediction of ovulation. *Fertil Steril.* 1989;52(3):388-393.
- Guida M, Tommaselli GA, Palomba S, Pellicano M, Moccia G, Di Carlo C, et al. Efficacy of methods for determining ovulation in a natural family planning program. *Fertil Steril* 1999;72(5):900-904.
- Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. Çeviren, Çavuşoğlu H. Tıbbi fizyoloji. 9. Basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti.; 1996, s. 965-966.
- Hacker NF, Moore JG, Gambone JC. Kadın Üreme Fizyolojisi. Üstün C, Koçak İ editörler. Obstetrik ve Jinekolojinin Temelleri. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri; 2004.
- Han SK, Gottsch ML, Lee KJ, Popa SM, Smith JT, Jakawich SK, Clifton DK, Steiner RA, Herbison AE. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin

as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. *J Neurosci*. 2005;25(49):11349-11356.

Hatipoğlu, T. *Anatomi*, 2, Ankara, Anatomi Hatipoğlu yayınları; 2003.

Haus E. Chronobiology in the endocrine system. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59(9-10):985-1014.

Hidden U, Bilban M, Knöfler M and Desoye G. Kisspeptins and the placenta: regulation of trophoblast invasion. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(1):31-39.

Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, Ohtaki T, Kitada C, Usuki S, et al. Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placenta-derived hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):914-919.

Hormes JM, Timko CA. All cravings are not created equal. Correlates of menstrual versus non chocolate craving. *Appetite*. 2011;57:1-5.

Huh JY, Panagiotou G, Vassilis Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, et. al. FND5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012;61(12):1725-1738.

Idda ML, Bertolucci C, Vallone D, Gothilf Y, Sánchez-Vázquez FJ. Circadian clocks: lessons from fish. *Prog Brain Res*. 2012;199:41-57.

İsmail LC, Al-Hourani H, Lightowler HJ, Aldhaheeri AS, Henry CYK. Energy and nutrient intakes during different phases of the menstrual cycle in females in the United Arab Emirates. *Ann Nutr Metab*. 2009;54(2):124-8.

Jayasena CN, Dhillo WS, Bloom SR. Kisspeptins and the control of gonadotropin secretion in humans. *Peptides*. 2009;30(1):76-82.

Jayasena CN, Nijher GM, Abbara A, Murphy KG, Lim A, Patel D, et al. Twice-weekly administration of kisspeptin-54 for 8 weeks stimulates release of reproductive hormones in women with hypothalamic amenorrhea. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(6):840-847.

Jayasena CN, Nijher GM, Comninou AN, Abbara A, Januszewski A, Vaal ML, et al. The effects of kisspeptin-10 on reproductive hormone release show sexual dimorphism in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):1963-1972.

Jayasena CN, Comninou A, Nijher G, Abbara A, De Silva A, Veldhuis J, et al. Twice-daily subcutaneous injection of kisspeptin-54 does not abolish menstrual cyclicity in healthy female volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013a;98(11):4464-4474.

Jayasena CN, Comninou AN, Veldhuis JD, Misra S, Abbara A, Izzi-Engbeaya C, et al. A single injection of kisspeptin-54 temporarily increases luteinizing hormone pulsatility in healthy women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013b;79(4):558-563.

Jayasena CN, Abbara A, Comninou AN, Ratnasabapathy R, Veldhuis JD, Nijher GK, et al. Kisspeptin-54 administration stimulates pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):953-61.

Jiang Q, Zhang Q, Lian A, Xu Y. Irisin stimulates gonadotropins gene expression in tilapia (*Oreochromis niloticus*) pituitary cells. *Anim Reprod Sci*. 2017;185:140-7.

- Johnson S. Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, and beyond: a clinical primer for practitioners. *Obstet Gynecol.* 2004;104(4):845-859.
- Jürimäe J, Sille Vaiksaar S, Purge P and Tillmann V. Irisin, Fibroblast Growth Factor-21, and Follistatin Responses to Endurance Rowing Training Session in Female Rowers. *Front. Physiol.* 2021;12:689696.
- Kammoun I, Saâda WB, Sifaou A, Haouat E, Kandara H, Salem LB, Slama CB. Change in women's eating habits during the menstrual cycle. *Ann Endocrinol.* 2017;78(1):33-37.
- Kanasaki H, Tselmeg M, Oride A, Sukhbaatar U, Hara T, Kyo S. Pulsatile kisspeptin effectively stimulates gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-producing neurons. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(9):721-727.
- Karakuş S. Fluoksetinin sıçanların menstrual siklusu üzerine etkileri. [Uzmanlık tezi]. İstanbul: İstanbul Bilim Üniversitesi; 2012.
- Katagiri F, Kotani M, Hirai T, Kagawa J. The relationship between circulating kisspeptin and sexual hormones levels in healthy females. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;13;458(3):663-666.
- Kenigsberg D. New Tests For the Prediction of Ovulation Clinic *Obstet Gynecol.* 1989;32(3):533-536.
- Kısa S, Zeyneloğlu S, Güler N. Üniversite öğrencilerinde premenstrual sendrom görülme sıklığı ve etkileyen faktörler. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg.* 2012;4(1):284-97.
- Kinoshita M, Tsukamura H, Adachi S, Matsui H, Uenoyama Y, Iwata K, et al. Involvement of central metastin in the regulation of preovulatory luteinizing hormone surge and estrous cyclicity in female rats. *Endocrinology.* 2005;146(10):4431-4436.
- Klump KL, Keel PK, Racine SE, Burt SA, Neale M, Sisk CL, et al. The interactive effects of estrogen and progesterone on changes in emotional eating across the menstrual cycle. *J Abnorm Psychol.* 2013;122(1):131-7.
- Kotani M, Detheux M, Vandenberghe A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem.* 2001;276(37):34631-34636.
- Krishnan S, Tryon RR, Horn WF, Welch L, Keim NL. Estradiol, SHBG and leptin interplay with food craving and intake across the menstrual cycle. *Physiol Behav.* 2016;165:304-312.
- Krsmanovic LZ, Hu L, Leung P-K, Feng H, Catt KJ. The hypothalamic GnRH pulse generator: multiple regulatory mechanisms. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(8):402-408.
- Kuzmicki M, Telejko B, Lipinska D, Lipinska D, Justyna Pliszka J, Michal Szamatowicz M, et al. Serum irisin concentration in women with gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(9):636-639.
- Latif R, Rafique N. Serum kisspeptin levels across different phases of the menstrual cycle and their correlation with serum oestradiol. *Neth J Med.* 2015;73(4):175-178.

- Latif R, Rafique N. Serum kisspeptin levels in normal and overweight Saudi females and its relation with anthropometric indices. *Ann Saudi Med.* 2015;35(2):157-160.
- Leal-Cerro A, Gippini A, Amaya MJ, Lage M, Mato JA, Dieguez C & Casanueva FF. Mechanisms underlying the neuroendocrine response to physical exercise. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(9):879-885.
- Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(23):1731-1737.
- Liang H, and Ward WF. PGC-1 α : A Key Regulator of Energy Metabolism. *Adv Physiol Educ.* 2006;30(4):145-151.
- Loudon AS. Circadian Biology: A 25 Billion Year Old Clock. *Current Biol.* 2012;22(14):570-571.
- Manna I, Jana K ve Samanta PK. Intensive swimming exercise-induced oxidative stress and reproductive dysfunction in male Wistar rats: protective role of α -tocopherol succinate. *Can J Appl Physiol.* 2004;29(2):172-185.
- Marshall JC. Hormonal Regulation of the Menstrual Cycle and Mechanisms of Ovulation. DeGroot LJ, Jameson JL, editor. *Endocrinology.* 2005;3:2073-2085.
- McNeil J, Doucet E. Possible factors for altered energy balance across the menstrual cycle: a close the severity of PMS, reward driven behaviors and leptin variations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;163(1):5-10.
- McVay MA, Copeland AL, Newman HS, Geiselmanir PJ. Food cravings and food cue responding across the menstrual cycle in a non-eating disordered sample. *Appetite.* 2012;59(2):591-600.
- Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(5):1761-6.
- Mircea CN, Lujan ME, Pierson RA. Metabolic fuel and clinical implications for female reproduction. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2007;29(11):887-902.
- Moline ML, Zendell SM. Evaluating and managing premenstrual syndrome. *Medscape Womens Health.* 2000;5(2):1-16
- Naftolin F, Ryan JK, Petro Z. Aromatization of androstenedione by diencephalon. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;33(2):368-11.
- Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, Barreiro ML, Roa J, Sanchez-Criado JE, et al. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide. *Endocrinology.* 2004;145(10):4565-4574.
- Nedim Ç, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara Atlas Kitapçılık; 2012.
- Niswender, G.D. and T.M. Nett, The corpus luteum and its control in infraprimate species, in *The Physiology of Reproduction*, E. Knobil and J.D. Neill, Editors. Raven: New York. 1994;p.781.

- Norrbom J, Sundberg CJ, Ameln H, Kraus W, Jansson E and Gustafsson T. PGC-1 α mRNA expression is influenced by metabolic perturbation in exercising human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2004;96(1):189-194.
- Ortaç F, Özmen B. Menstruel Siklusun Regülasyonu. İçinde Erk A, Günalp S, editör. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. 7 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2007;187-233.
- Ömer B. Steroid hormonlar ve Eikosanoidler. İçinde Gürdöl F, Ademoğlu E, editör. Biyokimya. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006;761-87.
- Palter FP, Olive DL. Üreme fizyolojisi. İçinde Erk A, editor. Novak Jinekoloji.13 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2004;pp.973-1067
- Paolisso G, Rizzo MR, Mazziotti G, Rotondi M, Tagliamonte MR, Varricchio G, et al. Lack of association between changes in plasma leptin concentration and in food intake during the menstrual cycle. *Eur J Clin Invest*. 1999;29(6):490-495.
- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003;24(5):668-993
- Pasquier J, Kamech N, Lafont A, Vaudry H, Karine Rousseau K, Dufour S. Molecular evolution of GPCRs: Kisspeptin/kisspeptin receptors. *J Mol Endocrinol*. 2014;52(3):101-117.
- Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, Tripathi G, Voyas PD, James S, et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306(5):512-518.
- Polyzos SA, Kountouras J, Shields K, Mantzoros CS. Irisin: A renaissance in metabolism? *Metabolism*. 2013;62(8):1037-1044.
- Poretsky L, Islam J, Avtanski D, Lin YK, Shen YL, Hirth Y, Lesser M, Rosenwaks Z & Seto-Young D. Reproductive effects of irisin: initial in vitro studies. *Reprod Biol*. 2017;17(3):285-288.
- Potenza MN, Grilo CM. How Relevant is Food Craving to Obesity and Its Treatment? *Front Psychiatry*. 2014;5:164.
- Rafique N, Salem AM, Latif R, Mona H. Serum leptin level across different phases of menstrual cycle in normal weight and overweight/ obese females. *Gynecol Endocrinol*. 2017; 34(7):601-604.
- Reame N, Sauder SE, Kelch RP, Marshall JC. Pulsatile gonadotropin secretion during the human menstrual cycle: evidence for altered frequency of gonadotropin-releasing hormonesecretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59(2):328-37.
- Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1976; 57(5):1320-1329.
- Reinehr T, Elfers C, Lass N, Roth CL. Irisin and its relation to insulin resistance and puberty in obese children: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):2123-30.

- Rhie YJ. Kisspeptin/G protein-coupled receptor-54 system as an essential gatekeeper of pubertal development. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;18 (2):55-59.
- Richard N, Galmiche G, Corvaisier S, Caraty A, Kottler ML. KiSS-1 and GPR54 genes are co-expressed in rat gonadotrophs and differentially regulated in vivo by oestradiol and gonadotrophin-releasing hormone. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20(3):381-93.
- Rizk DE, Mosallam M, Alyan S, Nagelkerke N. Prevalence and impact of premenstrual syndrome in adolescent schoolgirls in the United Arab Emirates. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(5):589-98.
- Roa J, Aguilar E, Dieguez C, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M. New frontiers in kisspeptin/GPR54 physiology as fundamental gatekeepers of reproductive function. *Front Neuroendocrinol.* 2008;29(1):48-69.
- Rose M, Das G. Definition and Measurement of follicle stimulating hormone. *Endocrine Reviews.* 2000;21:5-22.
- Rosenfeld J. A. *Handbook of Women's Health*, Cambridge University Press; 2001.
- Rothwell NJ and Stock MJ. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature.* 1979;281(5726):31-35.
- Rotterdam eshre/asrm-sponsored pcos consensus workshop group, 2004a. Revised 2003 consensus on diagnostic criterion and long-term. Health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil steril.* 2004;81(1):19-25.
- Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;6:1-13.
- Shahjahan M, Kitahashi T, Parhar IS. Central pathways integrating metabolism and reproduction in teleosts. *Front Endocrinol.* 2014;5:36.
- Shapira N. Women's higher health risks in the obesogenic environment: A gender nutrition approach to metabolic dimorphism with predictive, preventive, and personalised medicine. *EPMA J.* 2013;4(1):1-12.
- Skorupskaite K, George JT and A Anderson R, The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update.* 2014;20 (4):485-500.
- Slap GB. Menstrual disorders in adolescence. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(1):75-92.
- Smith JT, Popa SM, Clifton DK, Hoffman GE, Steiner RA. Kiss1 neurons in the forebrain as central processors for generating the preovulatory luteinizing hormone surge. *J Neurosci.* 2006;26(25):6687-94.
- Smith JT, Clarke IJ. Kisspeptin expression in the brain: catalyst for the initiation of puberty. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8(1):1-9.
- Smith JT, Saleh SN, Clarke IJ. Seasonal and cyclical change in the luteinizing hormone response to kisspeptin in the ewe. *Neuroendocrinology.* 2009;(90):283-91.
- Speroff L, Fritz MA. *Hormon Biyosentezi, Metabolizması ve Etki Mekanizmaları.* 9. Basım. Günel S, editör. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve infertilite.* İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri; 2007

- Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity – correlation with body mass index. *Peptides*.2013;39:125-130.
- Şahin F. Farklı branşlardaki kız sporcuların spora başlama yaşı, menarş yaşı ve üreme hormon seviyelerinin analizi. *Türkiye Klinikleri J Sports Sci*. 2011;3(2):47-55.
- Tanyapanyachon P, Amelkina O, Chatdarong K. The expression of kisspeptin and its receptor in the domestic cat ovary and uterus in different stages of the ovarian cycle. *Theriogenology*. 2018;117:40-48.
- Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. 16 Basım. Ankara, Sistem Ofset. 2007.
- Tekin S, Beytur A, Erden Y, Beytur A, Cigremis Y, Vardi N, Turkoz Y, Tekedereli I & Sandal S. Effects of intracerebroventricular administration of irisin on the hypothalamus–pituitary–gonadal axis in male rats. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8815-8824.
- Tena-Sempere M, Huhtaniemi I. Gonadotropins and gonadotropin receptors. In: Fauser BC, editor. *Reproductive medicine: molecular, cellular and genetic fundamentals*. New York: Parthenon Publishing. 2003;pp. 225-244.
- Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Hattori M, Nishimura A, Ohtaki T, et al. Expression of KiSS-1, a metastasis suppressor gene, in trophoblast giant cells of the rat placenta. *Biochim Biophys Acta*. 2004;16(78):102-10.
- Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev*. 2001;22(1):111-51.
- Teufel A, Malik N, Mukhopadhyay M, Westphal H. FRCP1 and FRCP2, two novel fibronectin type III repeat containing genes. *Gene* 2002; 297(1-2):79-83.
- Turgay A, Şahmay S. *Obstetrik ve Jinekoloji, Universal Bilimsel Yayınları*. 1996;(6): 312-316.
- Ulker N, Yardimci A, Kaya Tektemur N, Bulmus O, Ozer Kaya S, Gulcu Bulmus F, et al. Irisin may have a role in pubertal development and regulation of reproductive function in rats. *Reproduction*. 2020;160(2):281-292.
- Ural UM, Sahin SB, Tekin YB, Cüre MC, H. Sezgin H. Alteration of maternal serum irisin levels in gestational diabetes mellitus. *Gineköl Pol*.2016;87(5);395-398.
- Villarroya F. Irisin, turning up the heat. *Cell Metab*. 2012;15(3):277-278.
- Wade GN ve Schneider JE. Metabolic fuels and reproduction in female mammals. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 1992;16(2):235-272.
- Wagner IV, Yango P, Svechnikov K, Tran ND, Soder O. Adipocytokines may delay pubertal maturation of human Sertoli cells. *Reprod Fertil Dev*. 2019;31(8):1395-1400
- Williams SR. Menstrual Cycle Characteristics and Predictability of Ovulation of Bhutia Women in Sikim India. *J Physiol Anthropol*. 2006;25(1):85-90.
- World Health Organization. Programming for adolescent health and development, WHO Technical Report Series. 1996; pp 886.
- Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150(2):366-376.

Yen JY, Chang SJ, Ko CH, Yen CF, Chen CS, Yeh YC, et al. The high-sweet-fat fo craving among women with premenstrual dysphoric disorder: emotional response, implicit attitude and sensitivity. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(8):1203-1212.

Yen SSC. The Human Menstrual Cycle: Neuroendocrine Regulation. İçinde SSC Yen and RB Jaffe, editor. *Reproductive Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1991;pp. 276.

Yıldırım M. Yıldırım Klinik Jinekoloji, Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi; 2002.

Yüksel MA, Oncul M, AbdullahTuten A, İmamoğlu M, Açıkgöz AS, Kucur M, Madazlı R. Gestasyonel diabetes mellitusta maternal serum ve fetal kord kan irisin seviyeleri. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104(1):171-5.

Zhang L, Dişi X, Li L, Liu R, Zhang C, Liu H, Tan M, Yang G. The association between circulating irisin levels and different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(12):1401-1407.

Zhao L, Li J, Li ZL, Yang J, Li ML, Wang GL. Circulating irisin is lower in gestational diabetes mellitus. *Endocr J*. 2015; 62(10):921-6.

ÖZGEÇMİŞ

İstanbul Medipol Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Fakültesi/Fizyoterapi ve Rehabilitasyon bölümünden 2017 yılında mezun oldu. 2017 yılından 2019 yılına kadar Siirt Eğitim Araştırma Hastanesinde Fizik Tedavi Ünitesinde fizyoterapist olarak göreve başlamıştır. 2019 yılında Siirt İbni Sina Hastanesinde Fizik Tedavi Ünitesinde sorumlu fizyoterapist olarak göreve başlamıştır. Halen Siirt İbni Sina hastanesinde görevine devam etmektedir



EKLER

EK 1. Kişisel Bilgi Formu

1) YAŞINIZ ?

18-30() 31-41() 42-52() 53-65()

2) CİNSİYETİNİZ ?

Erkek() Kadın()

3) EĞİTİM DURUMUNUZ ?

Yok() Okur-yazar() İlkokul() ortaokul() Lise() Üniversite()

4) MEDENİ DURUMUNUZ ?

Evli() Bekar() Boşanmış() Eşinden ayrı()

5) ÇALIŞMA DURUMUNUZ?

Çalışıyor() Çalışmıyor() Emekli()

6) GELİR DURUMUNUZ NASIL?

İyi() Orta() Kötü()

7) SAĞLIK GÜVENCESİNİZ?

SGK() Özel Sigorta() Yok()

8) BİRLİKTE YAŞADIĞINIZ KİŞİLER?

Anne-Baba() Eş ve Çocuklar() Yalnız() Diğer()

9) YAŞADIĞINIZ YER?

Köy() İlçe() Şehir Merkezi()

10) HASTALIK SÜRENİZ?

0-1 Yıl() 1-5 Yıl() 5-10 Yıl() 10 ve üstü()

11) HASTANEYE KAÇ DEFA YATTINIZ?

1-5() 5-10() 10-15() 15 ve üstü()

12) ALKOL KULLANIYOR MUSUNUZ?

Evet () Hayır()

13) SİĞARA KULLANIYOR MUSUNUZ?

Evet () Hayır()

14) ESRAR –KOKAİN KULLANIYOR MUSUNUZ?

Evet () Hayır()

15) İLAÇLARINIZI DÜZENLİ OLARAK ALIYOR MUSUNUZ?

Evet() Arada Bir Alıyor() Arada Bir Aksatıyor()

16) KONTROLLERE DÜZENLİ OLARAK GİDİYOR MUSUNUZ?

Evet () Hayır()



EK 2. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu

Sayın,

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı “SAĞLIKLI KADINLARDA MENSTRÜAL SIKLUS FAZLARINA GÖRE SERUM KİSSPEPTİN VE İRİSİN DÜZEYLERİ” isimli bir araştırma yapmaktadır. Bu araştırmada menstruasyonla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, üreme durumundaki değişikliklerin (yani adet döngüsünün aşaması) ve diğer davranışsal ve fizyolojik faktörlerin sağlıklı kadınlarda kisspeptin ve irisin düzeylerini nasıl etkileyebileceğini, nasıl rol oynayabileceğini belirlemektir. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalları’nın ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Doç. Dr. Sermin ALGÜL, Uzm. Dr. Erbil KARAMAN (0555 5080712) ve Fzt. Buşra ALP veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgularınız kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 2 ml (1 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Bazen ikinci bir tüp kan daha almak gerekli olabilir. Alınan kanda serum irisin ve kisspeptin gibi maddelerin miktarı ölçülecektir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

- 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.
- 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Doç. Dr. Sermin ALGÜL, Uzm. Dr. Erbil KARAMAN (0555) ve Fzt. Buşra ALP tarafından Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalları'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma ile ilgili olarak bilgi almak için herhangi bir saatte, Uzm. Dr. Erbil KARAMAN (0555) no'lu telefonundan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu

durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce katılımcılara verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (ya da sözlü olarak dinledim) ve anladım. Adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Araştırma kapsamında elde edilen şahsıma ait bilgilerin bilimsel amaçlarla kullanılmasını, gizlilik kurallarına uyulmak kaydıyla sunulmasını ve yayınlanmasını, hiçbir baskı ve zorlama altında kalmaksızın, bu araştırmaya kendi gönüllü onayım ile kendimin /çocuğumun katılmasına olurum vardır.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Görüşme tarih ve saati :

Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri,

Öğrenmek istiyorum ()

Öğrenmek istemiyorum ()

Katılımcı	Adı Soyadı	Doğum Tarihi	Adres/Tel	İmza
Veli/Vasi	Adı Soyadı	Doğum Tarihi	Adres/Tel	İmza
Tanık (varsa)	Adı Soyadı	Doğum Tarihi	Adres/Tel	İmza

Hekim:

Unvan, Adı Soyadı : Doç. Dr. Erbil KARAMAN

Adres/Tel : Van YYÜ Tıp Fak. Dursun Odabaş Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

İmza :

EK 3. Etik Kurul Karar Formu Sayfa 1/2



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sağlıklı Kadınlarda Menstrüal Siklus Fazlarına Göre Serum Kisspeptin ve İrisin Düzeylerinin İncelenmesi				
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	Yok				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Sermin ALGÜL				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoloji				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD				
	DESTEKLEYİCİ	Yok				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Yok				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Tüm gözlemsel çalışmalar				☐
		Anket çalışmaları				☐
		Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv taramaları ve benzeri gözlemsel çalışmalar				☐
		Kan, idrar, doku, görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışmalar				☐
		Rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışma				☒
		Hücre veya doku kültürü çalışmaları				☐
		Gen tedavisi klinik araştırmaları dışında kalan ve tanılamaya yönelik olarak genetik materyalle yapılacak araştırmalar				☐
		Hemşirelik faaliyetlerinin sınırı içerisinde yapılacak araştırmalar				☐
Gıda katkı maddeleriyle yapılacak diyet çalışmaları					☐	
Egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar					☐	
Antropometrik ölçümlere dayalı yapılan çalışmalar					☐	
Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları gibi insana bir hekimin doğrudan müdahalesini gerektirmeden yapılacak olan tüm araştırmalar					☐	
Diğer :				☐		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	DİĞER:	☒ İyi Klinik Uygulamaları Taahhütnamesi, Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş, Anabilim Dalı Yazısı, Literatür ve CD				

Sayfa 1/2

Adres : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlük Binası Merkez Kampüsü Van
Tel : 432- 2251701-05
Faks : 432-2251091
e-posta: etikkur@yyu.edu.tr

EK 3. Etik Kurul Karar Formu Sayfa 2/2



**T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU**

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/04-10 Doç. Dr. Sermin ALGÜL sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen "Sağlıklı Kadınlarda Menstrüel Siklus Fazlarına Göre Serum Kisspeptin ve İrisin Düzeylerinin İncelenmesi" isimli bilimsel araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. Araştırmacıların Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun Çalışma Esasları Hakkında Yönergesinde belirtilen hususları yerine getirdikleri belirlenmiş olup, çalışmalarını ile ilgili tüm sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere, söz konusu çalışmanın gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.	Tarih: 10/07/2020
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu		
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: Prof. Dr. Yasin TÖLÜCE		

Uyruğu/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Yasin TÖLÜCE	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K ☐ H	☒ E ☐ H ☐ K	☒ E ☐ H ☐ K	
Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K ☐ H	☐ E ☒ H ☐ K	☐ E ☒ H ☐ K	
Prof. Dr. Sıddık KESKİN	İstatistik Uzmanı	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K ☐ H	☐ E ☐ H ☒ K	☐ E ☐ H ☒ K	
Prof. Dr. Serap GÜNEŞ BİLGİLİ	Dermatoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K ☐ H	☐ E ☒ H ☐ K	☐ E ☒ H ☐ K	
Doç. Dr. Muhammed BATUR	Göz Hastalıkları	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K ☐ H	☐ E ☐ H ☒ K	☐ E ☐ H ☒ K	
Doç. Dr. Hülya GÜNBATAR	Göğüs Hastalıkları	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K ☐ H	☐ E ☒ H ☐ K	☐ E ☒ H ☐ K	
Doç. Dr. Yunus Emre BEYHAN	Parazitoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K ☐ H	☐ E ☐ H ☒ K	☐ E ☐ H ☒ K	
Dr. Öğr. Üyesi Oruç YUNUSOĞLU	Tıbbi Farmakoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	☒ E ☐ K ☐ H	☐ E ☒ H ☐ K	☐ E ☒ H ☐ K	
Dr. Öğr. Üyesi Zehra KAYA	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K ☐ H	☐ E ☐ H ☒ K	☐ E ☐ H ☒ K	
Dr. Öğr. Üyesi Sermin ALGÜL	Fizyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K ☐ H	☐ E ☐ H ☒ K	☐ E ☐ H ☒ K	
Dr. Öğr. Üyesi Özgür GENÇ ŞEN	Endodonti	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	☐ E ☒ K ☐ H	☐ E ☐ H ☒ K	☐ E ☐ H ☒ K	
Nazlı AKTAŞ YILMAZ	Avukat	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Fakültesi	☐ E ☒ K ☐ H	☐ E ☐ H ☒ K	☐ E ☐ H ☒ K	
Lütfi POLAT	Eczacı	Van Polat ECZANESİ	☒ E ☐ K ☐ H	☐ E ☐ H ☒ K	☐ E ☐ H ☒ K	
Özge Burak DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayiciler ve İş Kadınları Derneği	☐ E ☒ K ☐ H	☐ E ☐ H ☒ K	☐ E ☐ H ☒ K	
Adnan SELÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	☒ E ☐ K ☐ H	☐ E ☐ H ☒ K	☐ E ☐ H ☒ K	

Sayfa 2/2

Adres : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlük Binası Merkez Kampüsü Van	
Tel : 432- 2251701-05	
Faks : 432-2251091	
e-posta: etikkur@vyu.edu.tr	