



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Polikistik over sendromlu kadınlarda serum omentin, osteoprotegerin ve malondialdehit düzeylerinin değerlendirilmesi: prospektif vaka kontrol çalışması

Evaluation of serum omentin, osteoprotegerin and malondialdehyde levels in women with polycystic ovary syndrome: a prospective case-control study

Murat Levent Dereli¹, Ulaş Solmaz², Atalay Ekin², Emre Mat², Cenk Gezer², Gökhan Tosun², Ümit Çabuş³, Gökben Yüksel³, İbrahim Veysel Fenkçi³

¹Tavas Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Denizli

²Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir

³Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Denizli

Cukurova Medical Journal 2016;41(1):1-7.

Abstract

Purpose: The aim of this study was to evaluate the serum levels of omentin, osteoprotegerin and malondialdehyde levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Material and Methods: This prospective case-control study included 31 patients with the diagnosis of PCOS and 33 healthy cases as a control group. Both groups were compared according to demographic characteristics, antropometric measurements, levels of biochemical parameters and serum levels of omentin, osteoprotegerin and malondialdehyde.

Results: When compared with control group, patients in PCOS group were found to have statistically significantly lower age but have higher hirsutism score, fasting glucose level, total testosterone level, free androgen index, LH level and LH/FSH ratio. There was no statistically significant difference among PCOS and control groups in terms of serum omentin, osteoprotegerin and malondialdehyde levels.

Conclusion: No significant change was shown in the levels of serum omentin, osteoprotegerin and malondialdehyde levels in women with PCOS.

Key words: Polycystic ovary syndrome (PCOS), malondialdehyde, omentin, osteoprotegerin,

Öz

Amaç: Serum omentin, osteoprotegerin ve malondialdehit düzeylerinin polikistik over sendromu (PKOS) hastalarındaki serum seviyelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif vaka kontrol çalışmasına PKOS tanısı almış 31 hasta ile sağlıklı kontrol grubu olarak değerlendirilen 33 olgu dahil edildi. Her iki grup demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, biyokimyasal parametrelerin seviyeleri ve serum omentin, osteoprotegerin ve malondialdehit düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, PKOS grubundaki hastaların yaşları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük; hirsutizm skoru, açlık glukoz seviyesi) total testosteron seviyesi, serbest androjen indeksi, LH seviyesi ve LH/FSH oranı ise anlamlı derecede daha yüksek bulundu. PKOS ve kontrol grubu arasında serum omentin, osteoprotegerin, ve malondialdehit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Serum omentin, osteoprotegerin ve malondialdehit seviyeleri obez olmayan PKOS'lu kadınlarda anlamlı bir değişim göstermemektedir.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu (PKOS), omentin, osteoprotegerin, malondialdehit

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların yaklaşık olarak %6-10'unda görülen kronik oligo/anovülasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm, dislipidemi, obezite, azalmış fertilité ve morfolojik olarak genişlemiş kistik overler ile karakterize olan heterojenik bir hastalıktır¹.

PKOS'ta abdominal yağ dokusu, karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerinde yaygın etkileri olan ve adipokin olarak adlandırılan çeşitli hormon ve sitokinler üretir. Bunların insülin direncinin patogenezinde etkin rol aldıkları bilinmektedir². Omentin, subkutanöz ve özellikle viseral yağ dokusunda üretilen bir adipokin olup söz konusu dokularda insülin ile uyarılmış glikoz alımını artırmaktadır^{3,4}. Obezitedeki artış ile birlikte dolaşımdaki omentin düzeylerinde bir azalma gözlenmektedir⁵. İlginç bir şekilde PKOS'lu hastalarda obeziteden bağımsız olarak düşük serum omentin düzeyleri izlenmiş ve bu durumun hastalığın patogenezinde bir rolü olabileceği düşünülmüştür⁵.

Tümör nekroze edici faktör ailesinin bir üyesi olan glikoprotein yapıdaki osteoprotegerinin anti-inflamatuar ve anti-apoptotik etkileri mevcut olup obezite ve insülin direncinin varlığında dolaşımdaki seviyelerinde bir azalma gözlenmiştir⁶. PKOS'lu kadınlarda obeziteden bağımsız olarak gözlenen düşük serum osteoprotegerin seviyelerinin ovaryan dokudaki tahribatta etkin rol alabileceği ileri sürülmüştür⁷.

PKOS'lu hastalarda hücre ve dokulardaki moleküler hasarın ana nedenlerinden birisi de antioksidan kapasitesinin azalmış olmasıdır⁸. PKOS'ta gözlenen artmış oksidatif strese bağlı olarak meydana gelen kronik düşük düzey inflamasyon sürecinin uzun dönem komplikasyonların gelişimine zemin hazırladığı ileri sürülmektedir⁹. Bununla birlikte, PKOS'lu hastalarda oksidatif stresin bir göstergesi olarak artmış malondialdehit düzeyleri saptanmıştır¹⁰.

Kadın yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen ve sistemik bir hastalık olan PKOS'un patogenezinde rol oynayan etkenlerin belirlenmesi olası tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilecektir. Bundan dolayı, bu çalışmada insülin direnci, obezite ve inflamatuvar süreç ile yakın ilişkisi olduğu bilinen serum omentin,

osteoprotegerin ve malondialdehit düzeylerinin PKOS'lu hastalarda değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif vaka kontrol çalışması Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Ocak 2011 ve Ocak 2012 tarihleri arasında başvuran hastalar dahil edilerek yapılmıştır. Üreme çağındaki (17-38 yaş), Rotterdam PKOS tanı kriterlerine uyan gönüllü kadınlar arasından 31 hasta PKOS grubunu oluşturdu. Diabetes mellitus, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler ve geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliğini içeren endokrinopatisi olan hastalar, enfeksiyon hastalıkları, hipertansiyon, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi ve kronik karaciğer hastalığı bulunanlar, tetkiklerin yapıldığı dönemde ve son 6 ay içinde oral kontraseptif, anti-androjenler ve infertilite tedavisi gibi seks hormon profilini, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı olanlar, alkol ve sigara kullanıcıları çalışmaya alınmadı.

Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, düzenli menstrüel siklusları bulunan (25-34 günlük dönemlerle 2-7 gün süren mens), klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizmi bulunmayan üreme çağındaki (17-38 yaş) sağlıklı 33 gönüllü kadın kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya alındı. Çalışma öncesi Tıbbi Etik Kurulu'nun onayı alındı. (Etik Kurul Karar No: B.30.2.PAÜ.0.20.05.09/137). Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" ile yapılacaklar hakkında bilgi verildi ve gönüllü olduklarına ilişkin imzaları ile izinleri alındı.

PKOS'lu hasta grubu seçiminde, 2003 Rotterdam tanı kriterleri göz önünde bulunduruldu¹¹. Tanı, diğer etiolojik nedenler ekarte edildikten sonra, aşağıdaki üç kriterden en az herhangi ikisinin varlığında konuldu.

1. Oligo/anovülasyon
2. Klinik hiperandrojenizm ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi
3. Ultrasonografik polikistik over görünümü

Oligo-anovülasyon, klinik olarak oligo-amenore (yıld 6'dan az sayıda menstruasyon veya gebelik yokluğunda 3 ay veya daha uzun süreyle menstruasyon olmaması) varlığı ile belirlendi. Hiperandrojenizmin klinik belirleyicisi olarak hirsütizm ve/veya akne varlığı esas alındı. Hastaların hirsütizm skorları, Modifiye Ferriman Gallwey

skorlama sistemi kullanılarak belirlendi¹². Skoru 8 ve üzerinde olan olgular hirsütizm var olarak kabul edildi. Polikistik over tanısı, bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında folikül bulunması ve/veya over hacminin 10cm³ ün üzerinde olması ile konuldu.

Adrenal veya over kaynaklı androjen salgılayan tümörleri ekarte etmek için dehidroepiandrosteron sülfat ve testosteron düzeyleri incelendi. Testosteron düzeyi > 300 ng/dl, dehidroepiandrosteron sülfat düzeyi > 800µg/dl olan olgularda ek tetkik yapılması planlandı. Ancak bu düzeylerin üzerinde olan olguya rastlanmadı. Çalışmaya alınan tüm olguların prolaktin, serbest T₃, serbest T₄ ve tiroid stimulan hormon düzeyleri normal sınırlar içindeydi. Çalışmaya dahil olan her kişide sigara kullanımı, birinci ve ikinci derece akrabalarında diyabet ve kardiyovasküler hastalık (tanı konmuş koroner kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü ya da inme) varlığı sorgulandı. Olguların ilk başvurusunda boy (m) ve vücut ağırlıkları (kg) ölçülerek, kg/m² cinsinden VKİ (vücut kitle indeksi) hesaplandı. Bel çevresi, umbilikus hizası esas alınarak; kalça çevresi, büyük trokanter düzeyi esas alınarak ölçüldü. Bel / kalça çevresi oranları hesaplandı.

Çalışmada yer alan her bir bireyden erken foliküler fazda (kendiliğinden veya progesteron ile uyarılmış mensin 2-5. günlerinde) 12 saat açlık sonrası antekubital venöz kan örnekleri alındı. Örnekler antikoagulan madde içermeyen tüplere aktarıldı. Dört bin rpm devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Epandorf tüpler içinde çalışma zamanına kadar - 20oC'de saklandı. Örnekler derin dondurucudan çıkarılıp sonra oda ısısına getirildikten sonra değerlendirildi.

Serum açlık glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve malondialdehit ölçümleri kolorimetrik yöntemle (Roche Cobas 6000, Roche-Hitachi Diagnostics, Japan); insülin, LH, FSH ve total testosteron ölçümleri elektrokemilüminesans yöntemiyle (Roche Cobas E411, Roche-Hitachi Diagnostics, Japan); seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) seviyesi kemilüminesans yöntemiyle (Immulate 2000, DPC, Los Angeles, USA) ve omentin ve osteoprotegerin seviyeleri ELISA yöntemiyle (Rayto RT-2100C, China) hesaplanmıştır.

İnsülin direncinin belirlenmesinde, HOMA-IR (Homeostasis model assesment of insülin resistance), açlık plazma glukoz/açlık plazma insülin

oranı kullanıldı. HOMA-IR, [açlık plazma insülin (mIU/L) x açlık plazma glukoz (mmol/L)/22.5] formülü ile hesaplandı. 2.7 üzerindeki değerler insülin direnci olarak kabul edildi. Olguların biyokimyasal hiperandrojenizm açısından değerlendirilmesinde kullanılan serbest androjen indeksi, [Total testosteron (nmol/L) / SHBG (nmol/L)] x 100 formülü ile hesaplandı.

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 17.0) programı kullanıldı. Veriler ortalama± standart sapma ile belirtildi. Değerlendirilen parametrelerde normal Gaussian dağılım gözlemlendiği için verilerin hesaplanmasında parametrik bir yöntem olan t-test yöntemi kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon analizi Pearson's Korelasyon Katsayısı ile hesaplandı. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık sınırı p < 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen PKOS (n = 31) ve kontrol (n = 33) gruplarının demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri Tablo 1'de gösterilmiştir. PKOS grubundaki hastaların yaşı kontrol grubundakiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. (p < 0.001). Modifiye Ferriman Gallwey hirsütizm skorlarına baktığımızda ise PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek skorlar saptandı (p < 0.001). Gruplar arasında vücut ağırlığı, boy, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça çevresi oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Her iki grubun biyokimyasal parametreleri Tablo 2'de gösterilmiştir. PKOS'lu hastaların açlık glukoz seviyesi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (sırası ile 86.77± 11.51 mg/dl, 80.83± 9.83 mg/dl; p=0,031). PKOS grubunda açlık insülin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırası ile 11.33± 7.31 µIU/ml, 8.65± 4.66 µIU/ml; p=0.089). PKOS'lu hastalarda ortalama HOMA-IR seviyesi 2.48± 1.7 bulunurken, kontrol grubundaki değeri 1.74± 1.00 idi ve hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0.040). İki grup arasında, açlık glukoz/insülin oranı arasında anlamlı fark saptanmadı (p > 0.05). PKOS ve kontrol grubu arasında total, HDL ve LDL kolesterol ve trigliserid

seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Tablo 1. PKOS ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri

	PKOS grubu (n=31)	Kontrol grubu (n=33)	P
Yaş (yıl)	20.96 ± 3.34	26.06 ± 5.52	< 0.001
Vücut ağırlığı (kg)	61.19 ± 9.07	64.93 ± 16.12	0.254
Boy (cm)	163.58 ± 5.29	162.33 ± 6.31	0.394
VKİ (kg/m ²)	22.91 ± 3.16	24.63 ± 5.93	0.152
Bel Çevresi (cm)	80.37 ± 14.07	78.03 ± 13.26	0.497
Kalça Çevresi (cm)	99.35 ± 10.11	100.59 ± 12.93	0.644
Bel/Kalça çevresi	0.78 ± 0.07	0.77 ± 0.06	0.455
Hirşütizm Skoru	10.74 ± 5.17	3.90 ± 1.77	< 0.001

Total testosteron seviyesi PKOS grubunda 0.418 ± 0.186 ng/ml, kontrol grubunda 0.299 ± 0.15 ng/ml olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.007$). PKOS grubu ile kontrol grubu arasında SHBG düzeyleri açısından anlamlı oranda fark tespit edilmedi (sırasıyla 43.07 ± 26.01 nmol/L ve 51.95 ± 22.54 nmol/L, $p=0.151$). İki grup arasındaki androjen düzeylerinin karşılaştırılması açısından önemli bir parametre olduğu bilinen serbest androjen indeksi, PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda yüksek olarak saptandı (sırasıyla 4.51 ± 3.69 ve 2.25 ± 1.41 , $p=0.005$). PKOS'lu hastalarda LH düzeyleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla 11.33 ± 4.82 mIU/ml ve 5.12 ± 1.75 mIU/ml, $p < 0.001$). LH/FSH oranı ortalamasına bakıldığında PKOS grubunda bu oran 1.94 ± 0.71 iken, kontrol grubunda ise 0.762 ± 0.246 olduğu gözlemlendi ve PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.001$).

PKOS ve kontrol grubunun serum omentin, osteoprotegerin ve malondialdehit düzeyleri Tablo 3'de sunulmuştur. PKOS ve kontrol grubu arasında serum omentin, osteoprotegerin ve malondialdehit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Parametreler arasındaki korelasyon analizine göre, malondialdehit düzeyleri ile yaş ($r=0.356$, $p=0.004$) ve VKİ ($r=0.327$, $p=0.008$) arasında; serbest androjen indeksi ile HOMA-IR ($r=0.304$, $p=0.015$) ve LH/FSH oranı ($r=0.304$, $p=0.015$) arasında;

trigliserid düzeyleri ile yaş ($r=0.310$, $p=0.013$), HOMA-IR ($r=0.331$, $p=0.08$) ve VKİ ($r=0.597$, $p < 0.001$) arasında pozitif ilişki; trigliserid düzeyleri ile HDL düzeyleri ($r=0.337$, $p=0.007$) arasında negatif ilişki saptandı. LH/FSH oranı ile yaş ($r=0.310$, $p=0.013$) arasında negatif, serbest androjen indeksi arasında ise pozitif ($r=0.325$, $p=0.09$) ilişki saptandı

TARTIŞMA

PKOS, üreme çağındaki kadınlarda, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm bulguları ile karşımıza çıkan, insülin direnci ve obezitenin sıklıkla eşlik ettiği, Tip 2 diabetes, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinom gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıyan, sık görülen bir endokrin bozukluktur.

PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizmin laboratuvar bulguları olan serbest androjen indeksi, LH/FSH oranı, serum LH düzeyi ve total testosteron düzeyleri genellikle yüksek olarak izlenir. Yine PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizmin klinik yansıması olan hirşütizm sık olarak görülmektedir. Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunan modifiye Ferriman Gallway hirşütizm skoru, LH/FSH oranı, serbest androjen indeksi değerleri ve serum total testosteron düzeyleri ile mevcut literatür bilgileri desteklenmektedir. Ayrıca bu veriler bize araştırmamızdaki PKOS ile sağlıklı kontrol grubu ayrımının doğru yapıldığını göstermektedir.

Tablo 2. PKOS ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametre ölçümlerinin karşılaştırılması

Parametreler	PKOS grubu (n=31)	Kontrol grubu (n=33)	P
Glukoz (mg/dL)	86.77 ± 11.51	80.83 ± 9.83	0.031
İnsülin (mIU/ml)	11.33 ± 7.31	8.65 ± 4.66	0.089
HOMA-IR	2.48 ± 1.7	1.74 ± 1.00	0.040
Glukoz/İnsülin	9.92 ± 5.39	1.55 ± 8.09	0.130
Total kolesterol (mg/dL)	164.87 ± 30.92	157.57 ± 35.55	0.383
HDL kolesterol (mg/dL)	57.13 ± 15.07	57.95 ± 14.15	0.824
LDL kolesterol (mg/dL)	92.83 ± 28.41	86.33 ± 18.26	0.285
Trigliserid (mg/dL)	80.51 ± 38.16	82.47 ± 46.73	0.855
Total testosteron (ng/ml)	0.418 ± 0.186	0.299 ± 0.15	0.007
SHBG (nmol/L)	43.07 ± 26.01	51.95 ± 22.54	0.151
Serbest androjen indeksi	4.51 ± 3.69	2.25 ± 1.41	0.005
FSH (mIU/mL)	5.86 ± 1.47	6.89 ± 2.08	0.027
LH (mIU/mL)	11.33 ± 4.82	5.12 ± 1.75	< 0.001
LH/FSH	1.94 ± 0.71	0.762 ± 0.246	< 0.001

Veriler ortalama± standart sapma olarak sunulmuştur; FSH, folikül stimulan hormon; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; LDL, düşük dansiteli lipoprotein; LH, lüteinizan hormon; PKOS, polikistik over sendromu; SHBG, seks hormon bağlayıcı globulin

Tablo 3. PKOS ve kontrol gruplarının omentin, osteoprotegerin ve malondialdehit düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	PKOS grubu (n=31)	Kontrol grubu (n=33)	P
Omentin (ng/mL)	219.79 ± 121.38	278.94 ± 215.79	0.179
Osteoprotegerin (pg/mL)	439.61 ± 242.74	557.71 ± 431.27	0.180
Malondialdehit (nmol/mL)	1.75 ± 1.17	2.43 ± 2.14	0.119

veriler ortalama± standart sapma olarak sunulmuştur; pkos, polikistik over sendromu

PKOS'lu kadınlarda insülin direnç ve seviyelerinin kendi yaş ve ağırlığındaki normal kadınlara göre daha fazla oldukları gösterilmiştir. Bununla uyumlu olarak çalışmamızda PKOS'lu grupta açlık kan şekeri, HOMA-IR düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulundu. Ayrıca, PKOS ile kontrol grubu arasında anlamlı bir yaş farkı bulunmuş olsa da her iki grubun üreme çağı sınırlarındaki bir döneme ait yaş ortalaması göstermesi nedeniyle yaş farkının sonuçlarımıza önemli bir etkisinin olmadığı görüşündeyiz.

Hücreler metabolik sürecin bir parçası olarak devamlı serbest radikal ve reaktif oksijen ürünleri oluştururlar. Bu serbest radikaller ve reaktif oksijen ürünleri kompleks bir antioksidan sistem tarafından nötralize edilirler. Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri veya serbest radikaller ile antioksidan sistem arasında oluşan dengesizliktir ve bu dengesizlik önemli hücre kompartmanlarında geri dönüşümsüz hasara neden olabilir. Bazı çalışmalarda, PKOS'lu

hastalarda hücre ve dokulardaki moleküler hasarın ana nedenlerinden birisi olarak oksidatif strese artış ve antioksidan kapasitesinde azalma gözlenmiştir⁸. Buna ek olarak, PKOS'lu hastalarda oksidatif stresin bir göstergesi olarak artmış malondialdehit düzeyleri saptanmıştır¹⁰. Çalışmamızda malondialdehit düzeylerinin VKİ ve yaş ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu saptadık. Fakat önceki literatür bilgilerinin aksine PKOS'lu hastaların malondialdehit düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrollere göre daha düşük saptandı. Bu sonucun çalışmamızda yer alan kontrol grubundaki olguların VKİ'lerinin PKOS'lu hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek olmasına yani hasta ve kontrol grubunun VKİ açısından eşleştirilmemiş olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Adipokinlerin insülin direncinin patogenezinde etkin rol oynadıkları bilinmektedir. Bu grupta yer alan omentin, PKOS'lu hastalarda obeziteden bağımsız olarak düşük düzeylerde saptanmıştır⁵. Bizim

çalışmamızda da PKOS'lu hastaların omentin düzeyleri kontrollere göre daha düşük düzeyde saptandı, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Obezite ve insülin direncinin incelendiği çalışmalarda tümör nekroze edici faktör ailesinin bir üyesi olan glikoprotein yapıdaki osteoprotegerinin, dolaşımdaki seviyelerinde bir azalma olduğu belirtilmiştir⁶. PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizme bağlı olarak serum osteoprotegerin konsantrasyonlarının azaldığı bilinmektedir¹³. Benzer şekilde, insan damar düz kas ve endotel hücrelerinde ve aterosklerotik lezyonlarda osteoprotegerin ekspresyonu gösterilmiştir¹⁴. Buna karşın, osteoprotegerinin damarsal yapılardaki işlevsel rolü tam olarak aydınlatılmamıştır. Yakın tarihli çalışmalar osteoprotegerinin endotelial inflamasyonu indüklediğini, endotelial ve damar düz kas hücrelerinde proliferasyonu uyardığını ve aterogenezi tetiklediğini göstermektedir^{15,16}.

PKOS'lu kadınlarda obeziteden bağımsız olarak gözlenen düşük serum osteoprotegerin seviyelerinin PKOS'ta özel olarak izlenen kronik düşük düzey inflamasyon sürecinin gelişiminde ve ovarian dokudaki tahribatta etkin rol alabileceği ileri sürülmüştür⁷. Bizim çalışmamızda da PKOS'lu hastaların osteoprotegerin düzeyleri kontrollere göre düşük düzeyde saptandı, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

PKOS'lu grupta osteoprotegerin ve omentin seviyelerinin daha az izlenmesinin muhtemel nedeni bu hastalardaki yüksek insülin direnci olabilir. Ancak, omentin ve osteoprotegerin ile diğer parametreler arasında korelasyon izlenmemiştir. Ayrıca çalışma grubunun VKİ değeri her ne kadar anlamlı olmasa da kontrol grubundan daha düşük olarak saptanmıştır. Bu veriler bize yine olgu sayısının az olmasının ve VKİ indeksi açısından bir eşleştirme yapılmamasının bir sonucu olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda genel literatür bilgisinden farklı olarak serum malondialdehit, omentin ve osteoprotegerin seviyeleri obez olmayan PKOS'lu kadınlarda anlamlı bir değişim göstermemiştir. Ayrıca omentin ve osteoprotegerin düzeylerinin artmış insülin direnci ve hiperandrojenizm bulguları ile bir ilişkisi de saptanamamıştır. Hasta sayısının az olmasının ve olguların VKİ açısından eşleştirilememesinin bu sonuçlar üzerinde bir etkisinin olabileceği

düşünülmektedir. Bu nedenle daha uzun süreli ve fazla sayıda popülasyonu içeren başka klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2434-8.
2. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2548-6.
3. Schaffler A, Neumeier M, Herfarth H, Furst A, Scholmerich J, Buchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1732:96-102.
4. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes.* 2007;56:1655-61.
5. Choi JH, Rhee EJ, Kim KH, Woo HY, Lee WY, Sung K. Plasma omentin-1 levels are reduced in non-obese women with normal glucose tolerance and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:789-96.
6. Ugur-Altun B, Altun A, Gerenli M, Tugrul A. The relationship between insulin resistance assessed by HOMA-IR and serum osteoprotegerin levels in obesity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;68:217-22.
7. Pepene CE, Ilie IR, Marian I, Duncea I. Circulating osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kB ligand in polycystic ovary syndrome: relationships to insulin resistance and endothelial dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:61-8.
8. Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril.* 2003;80:123-7.
9. Repaci A, Gambineri A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335:30-41.
10. Sabuncu T, Vural H, Harma M, Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem.* 2001;34:407-13.
11. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
12. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update.* 2010;16:51-64.
13. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Martínez-García MA, Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, San

- Millán JL. Serum osteoprotegerin concentrations are decreased in women with the polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:225-32.
14. Collin-Osdoby P, Rothe L, Anderson F, Nelson M, Maloney W, Osdoby P. Receptor activator of NF-kappa B and osteoprotegerin expression by human microvascular endothelial cells, regulation by inflammatory cytokines, and role in human osteoclastogenesis. *J Biol Chem.* 2001;276:20659-72.
 15. Zauli G, Corallini F, Bossi F, Fischetti F, Durigutto P, Celeghini C et al. Osteoprotegerin increases leukocyte adhesion to endothelial cells both in vitro and in vivo. *Blood* 2007; 110: 536–43.
 16. Candido R, Toffoli B, Corallini F, Bernardi S, Zella D, Voltan R et al. Human full-length osteoprotegerin induces the proliferation of rodent vascular smooth muscle cells both in vitro and in vivo. *J Vasc Res.* 2010;47:252–61