

Polikistik over sendromunda inflamatuvar belirteçlerin serum seviyeleri ve monosit/yüksek yoğunluklu lipoprotein oranı

Serum levels of inflammatory markers and monocyte to high density lipoprotein ratio in polycystic ovary syndrome

 Taylan Onat¹,  Aysa Yeşim Göçmen²

¹Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

²Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atıf için: Onat T, Göçmen AY. Polikistik over sendromunda inflamatuvar belirteçlerin serum seviyeleri ve monosit/ yüksek yoğunluklu lipoprotein oranı. J Health Sci Med 2020; 3(3): 256-261.

ÖZ

Amaç: Bu çalışma polikistik over sendromu hastalarında ve sağlıklı kadınlarda TNF α , hsCRP ve monosit/yüksek yoğunluklu lipoprotein (M/HDL) seviyeleri arasındaki farkı değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Otuz beş polikistik over sendromlu hasta ile 35 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların demografik verilerinin yanı sıra açlık insülin, açlık kan şekeri, kolesterol değerleri, tam kan sayımı parametreleri, menstruasyonun erken foliküler dönemindeki hormon, tümör nekroz faktör alfa (TNF α) ve yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hsCRP) değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca, vücut kitle indeksine göre de subgroup analizi yapıldı.

Bulgular: Katılımcıların yaş ve BMI ortalaması sırasıyla 27,2 \pm 5,71 ve 24,8 \pm 4,39 olarak hesaplandı. polikistik over sendromlu ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında; yaş, bel/kalça oranı, TNF α , hsCRP, hemoglobin, HOMA-IR, FSH, LH, LH/FSH ve TSH değerleri anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). İki grup arasında monosit/HDL (M/HDL) oranındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. TNF α ile hsCRP'nin tanısal performansına bakıldığında ise; TNF α 'nın 33,71 pg/ml değeri için sensitivite %69, spesifite %86, pozitif prediktif değer %68,6, negatif prediktif değer %85,7 iken, hsCRP'nin 3,82 mg/L değeri için sensitivite %91, spesifite %91, pozitif prediktif değer %91,4, negatif prediktif değer %91,4 olarak saptandı.

Sonuç: TNF α ve hsCRP (kronik inflamasyon), polikistik over sendromu hastalarındaki hiperandrojenizmin patogenezinde rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, insülin direnci, inflamasyon, monosit/HDL, hiperandrojenizm.

ABSTRACT

Aim: This study aims to evaluate the difference between TNF α , hsCRP and M/HDL levels in polycystic ovary syndrome patients and healthy women.

Material and Method: Thirty-five polycystic ovarian syndrome patients and 35 healthy women were included in the study. In addition to the demographic data of the participants, fasting insulin, fasting blood glucose, cholesterol values, complete blood count parameters, hormone in the early follicular period of menstruation, tumor necrosis factor alpha and high sensitivity C-reactive protein values were compared. In addition, subgroup analysis was performed according to body mass index.

Results: The mean age and BMI of the participants were calculated as 27.2 \pm 5.71 and 24.8 \pm 4.39, respectively. When polycystic ovarian syndrome and healthy group are compared; age, waist/hip ratio, TNF α , hsCRP, hemoglobin, HOMA-IR, FSH, LH, LH/FSH and TSH values show significantly difference ($p<0.05$). The difference in monocyte/HDL (M/HDL) ratio between the two groups was not statistically significant. When the diagnostic performance of hsCRP with TNF α was evaluated; TNF α (for 33,71 pg/ml value) and hsCRP (for 3,82 mg/L value) respectively had sensitivity 69%, 91%; specificity 86%, 91%; positive predictive value 68.6%, 91.4% and negative predictive value 85.7%, 91.4%.

Conclusion: TNF α and hsCRP (chronic inflammation) play a role in the pathogenesis of hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome patients.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, inflammation, monocyte/HDL, hyperandrogenism

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Taylan Onat, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çapanoğlu Mah., Cemil Çiçek Cad., Bozok Üniversitesi Erdoğan Akdağ Yerleşkesi, Atatürk Yolu 7. Km, 66100 Yozgat, Türkiye

E-mail / E-posta: onat.taylan@gmail.com

Received / Geliş: 03.04.2020 **Accepted / Kabul:** 02.06.2020



GİRİŞ

Polistik over sendromu (PKOS), temel özellikleri oligo/anovulasyon, hiperandrojenizm (klinik veya biyokimyasal) ve polikistik over görünümü olan, kadınların yaklaşık %4-12'sini etkileyen, reproduktif dönemin en yaygın endokrinolojik bozukluğudur (1). PKOS'lu kadınlarda insülin direnci, glukoz intoleransı ve hiperlipidemi genellikle bulunmaktadır. Bunun yanında PKOS, infertilite, tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, endometriyal hiperplazi ve endometriyum kanseri riskini de arttırmaktadır (2,3). Günümüzde halen etiyojisi net olarak açıklanamamasına rağmen genetik ve çevresel faktörlerin etkileri bilinmektedir.

İnsülin direnci (IR), PKOS'lu hastalarda genel topluma oranla daha fazla görülmektedir ve bu ilişki hastaların vücut kitle indeksinden (VKİ) etkilenmemektedir (4). IR'nin PKOS'lu kadınlardaki metabolik komplikasyonların sebebi olduğu düşünülmektedir (5). IR'in sebebi net olarak bilinmemesine rağmen, oksidatif stres (OS), inflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyon gibi birçok faktör ile ilişkisi gösterilmiştir (6). Homeostatic model assessment (HOMA-IR), IR'i kolay ve maliyet etkin bir şekilde saptayan yöntemlerden biridir.

Oksidatif stres (OS), reaktif oksijen ve nitrojen türleri ile antioksidan mekanizma arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulmasıdır. Bu durum hücrenin farklı komponentlerine zarar verebilmektedir (7). PKOS ile kronik inflamasyon (KE) ve OS arasındaki ilişkinin PKOS etiyojisinde etkili olabileceği konusunda giderek artan bir görüş mevcuttur. Bunun yanında KE, PKOS'un klinik bulguları ve komplikasyonları ile ilişkilidir (8). PKOS ile KE arasındaki bu ilişki aynı şekilde metabolik sendromla (MetS) KE arasında da vardır. Burdaki önemli bir bileşen visseral yağ dokusudur (VAD). Her iki durumda da metabolik olarak aktif olan VAD, inflamatuvar maddelerin aşırı sekresyonuna neden olmaktadır (9). PKOS'ta hiperandrojenizm ve glikoz alımının artmasının KE'yi uyardığı gösterilmiştir (10).

C-reaktif protein (CRP), başlıca karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteindir. CRP inflamatuvar yollarda ve özellikle interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF α) gibi sitokinlerin yapımında önemli bir role sahiptir (11). CRP'nin PKOS'ta yükseldiği ve bu durumun obeziteden bağımsız olduğu gösterilmiştir (12). Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hsCRP) PKOS'lu hastalardaki KE'yi ve bu hastaların gelecekteki kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmede kullanılan bir belirteçdir (13,14).

TNF α , monositlerin eksprese ettikleri ana pro-inflamatuvar stokindir ve serum seviyeleri tip 2 diabetes mellitus ve obezitede artmaktadır (15). Kas ve yağ hücrelerindeki trozin fosforilasyonunu inhibe ederek IR'de rol oynamaktadır (15). Ayrıca glikozun hücre içine taşınmasını da etkilemektedir (16).

Kalıtısal immun sistemin önemli bir parçası olan monositler, dolaşımdaki lökositlerin %3-8'ini oluştururlar. İnflamatuvar yanıt sırasında monositler pro-inflamatuvar ve pro-oksidan sitokinler salgılamaktadır (17). Tam tersi olarak yüksek-yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol monositlerin pro-inflamatuvar ve pro-oksidan etkilerini nötralize etmektedir (18). Burdan yola çıkarak monosit/HDL (M/HDL) oranının yeni bir inflamatuvar marker olabileceği düşünülmüştür (19).

PKOS'un, OS, KE ve IR ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen, OS, KE ve IR'ın patofizyolojideki rolü henüz netlik kazanmamıştır. Bu çalışma PKOS hastalarında ve sağlıklı kadınlarda TNF α , hsCRP ve M/HDL seviyeleri arasındaki farkı değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız bir olgu kontrol çalışması olup, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Bu çalışma, üniversite /yerel insan araştırmaları etik kurulu tarafından onaylanmış ve insan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına, 1964 Helsinki Bildirgesi ve daha sonra yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yapılmıştır. Çalışma Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2017-KAEK-189_2019.12.11_11). Çalışma grubu Rotterdam kriterlerine uygun 35 PKOS'lu hastadan oluşturuldu (20). Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm, kronik oligo/anovulasyon, ultrasonografide polikistik overlerin görülmesi (üç kriterden ikinin varlığı tanı için yeterli kabul edildi). Gebelik, Cushing sendromu, adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, hiperprolaktinemi tiroid bozuklukları ve diyabet dışlama kriteri olarak kabul edildi. Kontrol grubu olarak kronik hastalığı olmayan ve düzenli menstrüel sıkluslara sahip 35 sağlıklı kadın seçildi. Bunun yanı sıra gruplar obezite (VKİ \geq 25 kg/m²) durumuna göre de gruplara ayrıldı; Grup 1, PKOS (normal VKİ) olmayanlar (n:23), Grup 2, PKOS (obez) olmayanlar (n:12), Grup 3, PKOS (normal VKİ) olanlar (n:18), Grup 4, PKOS (obez) olanlar (n:17).

Bütün katılımcıların bel ve kalça çevresi, boyları ve kiloları kaydedildi. Hiperandrojenizm, Ferriman-Gallwey skorlama sistemi ile değerlendirildi ve bu skorlamada 8 üzeri skorlar hiperandrojenizm olarak kabul edildi. Bütün katılımcılardan geç luteal fazda 8 saat açlık sonrası; açlık insülini, açlık kan şekeri, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL), trigliserid, tiroid stimulan hormon (TSH), prolaktin, TNF α , hsCRP ve tam kan sayımı için venöz kan alındı. Ayrıca takip eden mensturasyonun 3. gününde folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve estradiol (E2) ölçümleri için venöz kan alındı. Bu sırada tüm katılımcıların transabdominal ultrasonografi (GE Voluson E8, A.B.D.) ile overlerin morfolojik özellikleri incelendi. HOMA-IR (açlık kan şekeri mg/dl x açlık insülini mIU/L / 405) değerinin ≥ 2.5 olması insülin direnci varlığı olarak kabul edildi. TNF α ve hsCRP ölçümleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle yapıldı.

İstatiksel analizler SPSS 20 (SPSS, Chicago) paket program ile yapıldı. Verilerin normalliği görsel (histogram) ve analitik (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi) yöntemlerle değerlendirildi. Gruplar arası ortalama farkları verilerin normal dağılıp-dağılmamasına göre; Student T test ya da Mann-Whitney U test kullanılarak analiz edildi. Grup sayısının 2'den fazla olduğu durumlarda ise One-Way ANOVA veya Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Post-Hoc analizler yapılan teste göre

Tukey veya Tamhane testi kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare test kullanıldı. TNF α ve hsCRP'nin PKOS tanı performansı Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi ile değerlendirildi. P değeri $<0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 35'i PKOS'lu ve 35'i sağlıklı toplam 70 kadın dahil edildi. Katılımcıların yaş ve BMI ortalaması sırasıyla $27,2\pm 5,71$ ve $24,8\pm 4,39$ olarak hesaplandı. PKOS'lu ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında; yaş, bel/kalça oranı, TNF α , hsCRP, hemoglobin, HOMA-IR, FSH, LH, LH/FSH ve TSH değerleri anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$) (Tablo 1).

İki grup arasında monosit/HDL oranında ki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,240$). PKOS, hiperandrojenizm ile ilişkili bulunurken, IR ile arasında ilişki saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. PKOS, hiperandrojenizm ve insülin direncinin karşılaştırılması,

Parametreler		PKOS (n:35)	Kontrol (n:35)	p değeri*
Hiperandrojenizm	Evet	27	7	$<0,001$
	Hayır	8	28	
IR	Evet	17	11	0,143
	Hayır	18	24	

*: Ki-Kare test

Tablo 1. Grupların demografik ve biyokimyasal verilerin karşılaştırılması,

Parametreler	PKOS (n:35)	Kontrol (n:35)	P değeri
Yaş	$24,42\pm 3,95$	$29,97\pm 5,88$	$<0,001^b$
VKI (kg/m ²)	$25,59\pm 4,30$	$23,96\pm 4,37$	0,122 ^b
Bel/Kalça oranı	$0,78\pm 0,06$	$0,75\pm 0,04$	0,015 ^b
Ürik asit (mg/dl)	$4,58\pm 1,17$	$4,28\pm 0,73$	0,200 ^b
TNF α (pg/ml)	$37,14\pm 10,15$	$26,83\pm 7,22$	$<0,001^b$
hsCRP (mg/L)	$4,10\pm 0,31$	$3,15\pm 0,52$	$<0,00^b$
Hemoglobin (gr/dl)	$13,83\pm 0,91$	$12,79\pm 1,23$	$<0,001^b$
Lökosit(/mm ³)	$7,27\pm 1,83$	$6,65\pm 1,44$	0,147 [*]
AKŞ (mg/dl)	$88,91\pm 7,88$	$86,44\pm 8,09$	0,201 ^b
Açlık insülini (mIU/L)	$11,30\pm 4,52$	$9,50\pm 3,64$	0,071 ^b
HOMA-IR	$2,52\pm 1,12$	$2,04\pm 0,83$	0,045 ^b
Total kolesterol (mg/dl)	$176,70\pm 29,87$	$167,06\pm 32,69$	0,202 ^b
LDL (mg/dl)	$103,14\pm 27,73$	$95,60\pm 26,56$	0,250 ^b
HDL (mg/dl)	$55,69\pm 11,69$	$52,61\pm 11,32$	0,267 ^b
Trigliserid (mg/dl)	$92,82\pm 44,58$	$89,56\pm 36,97$	0,925 ^a
Monosit/HDL oranı	$0,99\pm 0,33$	$0,91\pm 0,30$	0,240 ^a
FSH (mIU/ml)	$4,91\pm 1,55$	$5,51\pm 0,81$	$<0,001^a$
LH (mIU/ml)	$6,40\pm 3,08$	$4,93\pm 1,05$	0,033 ^a
Estradiol (pg/ml)	$41,17\pm 13,26$	$36,28\pm 10,48$	0,121 ^a
LH/FSH	$1,36\pm 0,67$	$0,90\pm 0,17$	0,002 ^a
TSH (mIU/L)	$1,56\pm 0,64$	$2,69\pm 1,37$	$<0,001^a$

a: Student T test, b: Mann Whitney U test

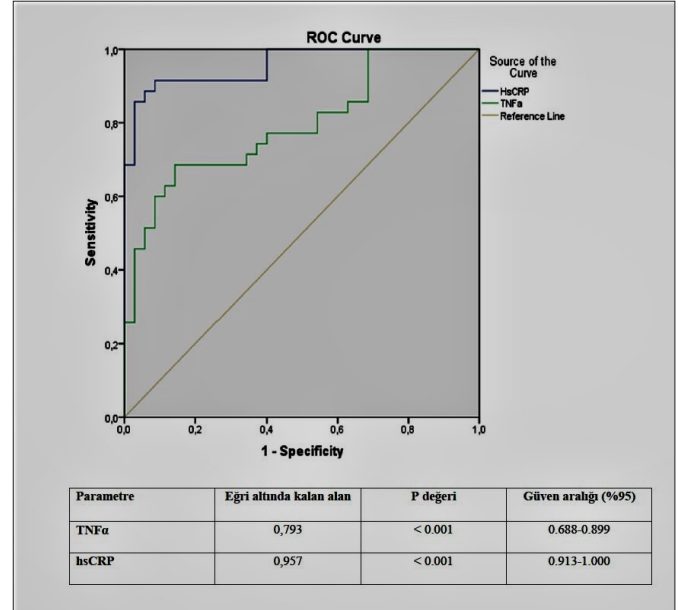
Vücut kitle indeksine göre alt gruplar oluşturulduğunda (Grup 1,2,3,4); gruplar arasında yaş, VKİ, bel/kalça çevresi oranı, TNF α , hsCRP, HOMA-IR, ürik asit ve LH/FSH oranında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) (Tablo 3). Ayrıca insülin direnci ve hiperandrojenizm gruplar arasında farklıydı ($p<0,05$).

TNF α ile hsCRP arasında orta şiddette pozitif korelasyon ($p<0,001$, r_s 0,403), TNF α ile yaş arasında zayıf negatif korelasyon ($p<0,001$, r_s -0,391) ve son olarak hsCRP ile yaş arasında orta şiddette pozitif korelasyon ($p<0,001$, r_s 0,430) saptandı (Tablo 4).

TNF α ile hsCRP'nin tanısal performansına bakıldığında ise; TNF α 'nın 33,71 değeri için sensitivite %69, spesifite %86, pozitif prediktif değer %68,6, negatif prediktif değer %85,7 olarak saptanırken, hsCRP'nin 3,82 değeri için sensitivite %91, spesifite %91, pozitif prediktif değer %91,4, negatif prediktif değer %91,4 olarak saptandı (Şekil 1).

Tablo 4. Tnf α , hsCRP, Yaş ve LH/FSH oranının korelasyonu		
Parametreler	P değeri*	rs
TNF α - hsCRP	<0,001	0,403
TNF α - Yaş	<0,001	-0,391
TNF α - LH/FSH oranı	0,252	0,139
hsCRP - Yaş	<0,001	-0,430
hsCRP - LH/FSH oranı	0,029	0,261
Yaş - LH/FSH oranı	0,939	-0,009

*; Spearman's rho correlation



Şekil 1. TNF α ve hsCRP'nin tanısal performansı

TARTIŞMA

PKOS, baskın özellik olarak insülin direncini veya hiperandrojenizm bulgularını gösterebilen heterojen bir hastalıktır. PKOS tanısı koymak için kullanılan kriterler farklılık göstermektedir. The Androgen Excess and PCOS Society'ye göre hiperandrojenizm, ovaryan disfonksiyon ve diğer olası sebeplerin dışlanması tanı için gerekli iken, Rotterdam kriterlerine göre hiperandrojenizm, oligo-anovulasyon ve polikistik over görünümünden ikisinin varlığı tanı için yeterlidir (20,21). PKOS sadece fertilitiyi değil, uzun dönem etkileriyle de kadın sağlığını olumsuz etkilemektedir.

Tablo 3. Subgrupların demografik ve biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması.						
Parametreler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P değeri	
Yaş	28,78±5,83	32,25±5,52	24,11±3,96	24,76±4,02	<0,001 ^{a, b, d, e}	
VKİ (kg/m ²)	21,66±2,61	28,36±3,65	22,19±2,14	29,18±2,78	<0,001 ^{a, c, d, f}	
Bel/kalça oranı	0,73±0,04	0,77±0,04	0,75±0,05	0,82±0,06	<0,001 ^{a, c, f}	
TNF α (pg/ml)	27,91±6,53	24,76±8,30	39,32±10,56	34,83±9,44	<0,001 ^{a, b, d, e}	
hsCRP (mg/L)	3,07±0,51	3,29±0,54	4,10±0,25	4,10±0,37	<0,001 ^{a, b, c, d, e}	
Monosit/HDL oranı	8,74±2,68	9,86±3,73	8,90±3,24	11,06±3,12	0,075 ^a	
HOMA-IR	2,03±0,67	2,06±1,10	2,10±1,03	2,98±1,07	0,019 ^{a, c, f}	
Ürik asit (mg/dl)	4,23±0,72	4,37±0,79	3,97±0,97	5,23±1,03	0,003 ^{a, c, f}	
LH/FSH oranı	0,88±0,19	0,94±0,10	1,37±0,72	1,34±0,64	0,012 ^{a, b, c}	
Hiperan-drojenizm	Evet	4 (%17,4)	3 (%25,0)	13 (%72,2)	14 (%82,4)	<0,001 ^b
	Hayır	19 (%82,6)	9 (%75,0)	5 (%27,8)	3 (%17,6)	
İnsülin direnci	Evet	7 (%30,4)	4 (%33,3)	5 (%29,4)	12 (%70,6)	0,031 ^b
	Hayır	16 (%69,6)	8 (%66,6)	13 (%72,2)	5 (%27,8)	

a: Grup 1 Grup 2'den anlamlı olarak farklı, b: Grup 1 Grup 3'den anlamlı olarak farklı, c: Grup 1 Grup 4'den anlamlı olarak farklı, d: Grup 2 Grup 3'den anlamlı olarak farklı, e: Grup 2 Grup 4'den anlamlı olarak farklı, f: Grup 3 Grup 4'den anlamlı olarak farklı.
*: One-Way ANOVA, a: Kruskal-Wallis, b: Chi-Square

TNF α , makrofaj ve monositlerden salgılanan, birçok otoimmün hastalıkta inflamasyon sürecinde önemli rol oynayan bir sitokindir (22). TNF α 'nın teka hücrelerinde steroidegenezi stimüle ettiği, bunun yanında insülin ile insülin benzeri büyüme faktörü-1'in etkilerini doza bağımlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (23). Hiperandrojenizm ve IR, PKOS'lu kadınlarda yaygın olarak saptanan bulgulardır. TNF α , PKOS'ta sık çalışılmış belirteçtir. Fakat TNF α seviyelerindeki heterojenite dikkat çekicidir. Gao ve ark. (24) yaptıkları metaanaliz bu konuya dikkat çekmektedir. Yazarlar bu durumun TNF α ölçüm metoduna ve total testosteron seviyelerindeki farklılıklara bağlı olabileceğini vurgulamışlardır. Sonuç olarak en çok heterojenitenin ELISA tekniğinde olduğunu saptamışlardır. Bununla beraber yapılan bir meta-analiz sonucunda PKOS'ta TNF α değerlerinin yüksek olduğu ve bu yüksekliğin obeziteden bağımsız olarak IR ve hiperandrojenizm ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak TNF α değerleri PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. IR yokluğunda TNF α değerlerinde saptanan yükseliş, TNF α 'nın hiperandrojenizm patogenezindeki olası rolünü desteklemektedir.

IR'ın kronik düşük seviyede inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir (8). hsCRP IR, obezite ve dislipidemi ile yakından ilişkilidir (13,14). hsCRP ile PKOS arasındaki ilişkinin PKOS'un kendisinden mi yoksa PKOS'un neden olduğu glukoz intoleransı, hiperlipidemi ve insülin direnci gibi metabolik komplikasyonlardan mı olduğu net değildir. Oh ve ark. (25), eğer VKİ değerleri uygun gruplar kullanılırsa PKOS ve sağlıklı grup arasında hsCRP açısından fark olmadığını, hsCRP'nin kardiyovasküler komplikasyonları gösterebileceğini öne sürmüşlerdir. Kim ve ark. (13), yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar saptamışlardır. Buna karşın Makedos ve ark. (26), normal ağırlıktaki PKOS grubunu ve sağlıklı grubu karşılaştırdıklarında, hsCRP'yi PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda PKOS grubunun ve sağlıklı grubun VKİ'si arasında fark olmamasına rağmen, hsCRP iki grup arasında farklı olarak bulunmuştur. Bu farklılık subgrup analizinde de izlenmiştir.

PKOS'un metabolik etkileri nedeniyle oksidatif strese, IR görülme olasılığında ve kardiyovasküler komplikasyonlarda artış olası bir durumdur. Bu noktada komplikasyonları öngöreceği veya risk skorlaması yapılmasına olanak sağlayacak belirteçler önem kazanmaktadır. M/HDL, daha önce kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi gösterilmiş bir belirteçtir (17,19). Usta ve ark. (27) M/HDL ile PKOS ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında; M/HDL'nin PKOS tanısını desteklemede ve kardiyovasküler komplikasyonları öngörmeye faydalı bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır. Cakmak ve

ark. (28) ise M/HDL'nin MetS'i öngörmeye etkin olarak saptamışlardır. Buna karşın Cadirci ve ark. (29) yaptıkları çalışmada bozulmuş glukoz metabolizmasına ve artmış kardiyovasküler riske yatkınlık olduğu bilinen idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm hastalarında M/HDL'yi değerlendirmiş ve sonuç olarak herhangi bir ilişki ortaya koyamamışlardır. Yine Gunes ve ark.(30) ailevi akdeniz ateşi hastalarında sistemik inflamasyonu göstermek amacıyla M/HDL'yi kullanmışlar, fakat anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir. Bizim çalışmamızda da genel literatürün aksine PKOS ve sağlıklı grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

PKOS heterojen gruplara sahip bir sendromdur. Tanı kriterlerindeki farklılıklar da bu heterojeniteyi göstermektedir. Bizim çalışmamızda PKOS ile M/HDL ilişkisi olarak saptanmıştır. Bilindiği gibi M/HDL, çalışmalarda kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede daha spesifik bulunmuştur. Bu durumda M/HDL ile IR'ın ilişkisini açıklamaktadır. PKOS ve kontrol grubunun örneklem sayısının azlığı buna sebep olmuş olabileceği düşüncesindeyiz. Gruplarımızı IR'a ve VKİ'ye göre değerlendirecek olursak iki grup arasında anlamlı bir fark görmemekteyiz. Burdan yola çıkarak TNF α ve hsCRP gibi iki inflamatuvar belirtecin iki grup arasında farklı olmasına karşın, M/HDL'nin ilişkisi olarak; çalışmamızdaki PKOS hastalarımızın insülin direnci varlığından çok hiperandrojenizmin daha ön planda olduğu hastalar olmasına bağlanabilir.

SONUÇ

TNF α ve hsCRP (kronik inflamasyon), PKOS hastalarındaki hiperandrojenizmin patogenezinde rol oynamaktadır. Bu sonuçların doğrulanması için PKOS'un heterojenitesine uygun grupların oluşturulduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2017-KAEK-189_2019.12.11_11).

Aydınlatılmış Onam: Bu çalışmaya katılan tüm hasta(lar)dan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Lauritsen M, Bentzen J, Pinborg A, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod* 2014; 29: 791-801.
- Mortada R, Williams T. Metabolic syndrome: polycystic ovary syndrome. *FP Essent* 2015; 435:30-42.
- Taghavi SA, Bazarganipour F, Montazeri A, Kazemnejad A, Chaman R, Khosravi A. Health-related quality of life in polycystic ovary syndrome patients: A systematic review. *Iran J Reprod Med* 2015; 13: 473.
- Savic-Radojevic A, Antic IB, Coric V, et al. Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on glutathione peroxidase activity in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Hormones* 2015; 14: 101-8.
- Sıklar Z, Berberoğlu M, Çamtosun E, Kocaay P. Diagnostic characteristics and metabolic risk factors of cases with polycystic ovary syndrome during adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015; 28: 78-83.
- Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress-a concise review. *Saudi Pharm J* 2016; 24: 547-53.
- Bansal AK, Bilaspuri G. Impacts of oxidative stress and antioxidants on semen functions. *Vet Med Int* 2011; 2011. doi:10.4061/2011/686137.
- MJ, Janež A, Dolžan V. Interplay between oxidative stress and chronic inflammation in PCOS: The role of genetic variability in PCOS risk and treatment responses. *Polycystic Ovarian Syndrome*: Intech Open; 2019.
- Caserta D, Adducchio G, Picchia S, Ralli E, Matteucci E, Moscarini M. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: an intriguing overlapping. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 397-402.
- Ebejer K, Calleja-Agius J. The role of cytokines in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 536-40.
- Spritzler PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction* 2015; 149: R219-27.
- Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2011; 95: 1048-58.
- Kim JW, Han JE, Kim YS, Won HJ, Yoon TK, Lee WS. High sensitivity C-reactive protein and its relationship with impaired glucose regulation in lean patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 259-63.
- Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 741-60.
- Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest* 1994; 94: 1543-9.
- Stephens JM, Pekala P. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem* 1991; 266: 21839-45.
- Canpolat U, Çetin EH, Cetin S, et al. Association of monocyte-to-HDL cholesterol ratio with slow coronary flow is linked to systemic inflammation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; 22: 476-82.
- Ossoli A, Remaley AT, Vaisman B, Calabresi L, Gomaschi M. Plasma-derived and synthetic high-density lipoprotein inhibit tissue factor in endothelial cells and monocytes. *Biochem J* 2016; 473: 211-9.
- Vahit D, Akboga MK, Samet Y, Hüseyin E. Assessment of monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with metabolic syndrome. *Biomark Med* 2017; 11: 535-40.
- ESHRE TR, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91: 456-88.
- Vilcek J. First demonstration of the role of TNF in the pathogenesis of disease. *J Immunol* 2008; 181: 5-6.
- Spaczynski RZ, Arici A, Duleba AJ. Tumor necrosis factor-alpha stimulates proliferation of rat ovarian theca-interstitial cells. *Biol Reprod* 1999; 61: 993-8.
- Gao L, Gu Y, Yin X. High serum tumor necrosis factor-alpha levels in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: 10. e0164021.
- Oh JY, Lee J-A, Lee H, Oh J-Y, Sung Y-A, Chung H. Serum C-reactive protein levels in normal-weight polycystic ovary syndrome. *Korean J Intern Med* 2009; 24: 350.
- Makedos A, Goulis D, Arvanitidou M, et al. Increased serum C-reactive protein levels in normal weight women with polycystic ovary syndrome. *Hippokratia* 2011; 15: 323.
- Usta A, Avci E, Bulbul CB, Kadi H, Adali E. The monocyte counts to HDL cholesterol ratio in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16: 34.
- Dincgez Cakmak B, Dundar B, Ketenci Gençer F, Aydın BB, Yildiz DE. TWEAK and monocyte to HDL ratio as a predictor of metabolic syndrome in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35: 66-71.
- Çadırcı K, İsra O, Tuba U, Keskin H, Çarlioğlu A, Arıkan Ş. Monocyte to HDL-Cholesterol Ratio in Male with Hypogonadotropic Hypogonadism. *Ankara Eğt Arş Hast Derg* 2019; 52: 128-32.
- Gunes H, Duksal F, Parlak M. Can monocyte to HDL ratio be used as an inflammatory marker in children with familial mediterranean fever? *Ann Med Res* 2019; 26: 1453-7.