



# Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Enflamatuvar Belirteçlerin ve Epikardiyal Adipoz Doku Kalınlığının Değerlendirilmesi

## Assesment of Inflammatory Markers and Epicardial Adipose Tissue Thickness in Women with Polycystic Ovary Syndrome

© Gamze Aslan, © Çağdaş Aslan\*

Koç Üniversitesi Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*İstanbul Tüp Bebek ve Kadın Sağlığı Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Polikistik over sendromu (PKOS) kronik enflamatuvar parametrelerin arttığı bir üreme sistemi düzensizliğidir. Bu çalışmada, PKOS hastalarında epikardiyal adipoz doku (EAD) kalınlığı, enflamatuvar parametrelerin ölçümü ve birbirleriyle olan ilişkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

**Yöntemler:** Serumda kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4) gibi parametreler ve ekokardiyografik olarak EAD ölçüldü.

**Bulgular:** Otuz iki kişi PKOS grubuna (ortalama yaş=24±6 yıl), 27 sağlıklı kişi (ortalama yaş=26±3 yıl) ise kontrol grubuna alındı (p=0,08). EAD (p=0,000), abdominal deri altı kalınlığı (p=0,000), C3 (p=0,023), C4 (p=0,039), hsCRP (p=0,026), GGT (p=0,012) ve fibrinojen (p=0,035) kontrol grubuna göre PKOS grubunda anlamlı olarak artmış bulundu. EAD ile vücut kitle indeksi (VKİ) (r=0,84, p=0,000), deri altı kalınlığı (r=0,82, p=0,000), HOMA-IR (r=0,62, p=0,000), hsCRP (r=0,58, p=0,000), C3 (r=0,52, p=0,000), C4 (r=0,44, p=0,000), fibrinojen (r=0,50, p=0,000) arasında pozitif korelasyon saptandı. Lojistik regresyon analizinde; VKİ ve deri altı kalınlığından bağımsız olarak, PKOS ile EAD arasında anlamlı ilişki bulundu. Lineer regresyon analizinde ise; C4, HOMA-IR ve hsCRP'nin EAD ile anlamlı ilişkisi saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda PKOS ile anlamlı ilişkisi bulunan EAD artışının, insülin direnci, C4, hsCRP ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir. Klinikte bu hastalarda EAD ölçümü ile birlikte enflamatuvar parametrelerin düzeyinin değerlendirilmesi, kardiyovasküler riskin belirlenmesinde yol gösterici olabilir. Bu ilişkiyi daha net gösterebilecek prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Polikistik over sendromu, epikardiyal adipoz doku, enflamasyon

### Abstract

**Aim:** Polycystic ovary syndrome (PCOS), one of the most common reproductive system disorders in women, is a clinical condition in which chronic inflammatory parameters increase. In this study, we aimed to evaluate the epicardial adipose tissue (EAT) thickness, inflammatory parameters and their relationships with each other by comparing PCOS patients and healthy controls.

**Methods:** Serum complement 3 (C3) and complement 4 (C4) levels were evaluated and EAT was measured by transthoracic echocardiography.

**Results:** Thirty-two patients with PCOS (mean age=24±6 years) and 27 healthy controls (mean age=26±3 years) were included in the study. EAT (p=0.000), abdominal subcutaneous thickness (p=0.000), C3 (p=0.023), C4 (p=0.039), hsCRP (p=0.026), GGT (p=0.012) and fibrinogen (p=0.035) levels were significantly increased in the PCOS group compared to the control group. It was found that EAT thickness was positively correlated with body mass index (BMI) (r=0.84, p=0.000), abdominal subcutaneous adipose tissue thickness (r=0.82, p=0.000), HOMA-IR (r=0.62, p=0.000), hsCRP (r=0.58, p=0.000), C3 (r=0.52, p=0.000), C4 (r=0.44, p=0.000), and fibrinogen (r=0.50, p=0.000) levels. In logistic regression analysis, Regardless of the BMI and abdominal subcutaneous thickness, EAT was found to have a significant relationship with PCOS. According to linear regression analysis; C4, HOMA-IR and hsCRP were found to have a significant relationship with EAT.

**Conclusion:** Increased EAT, which was found to be significantly associated with PCOS, was showed to have a significant relationship with insulin resistance and C4 and hsCRP levels in this study. Clinically, the evaluation of the levels of inflammatory and immune parameters together with the measurement of EAT thickness in PCOS patients may be helpful in determining the cardiovascular risk. Prospective randomized controlled trials are needed to show this relationship more clearly.

**Keywords:** Polycystic ovary syndrome, epicardial adipose tissue, inflammation

## Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS) en sık görülen üreme sistemi düzensizliğidir ve üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkilediği düşünülmektedir (1). Polikistik over sendromu, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve/veya kronik oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografik polikistik over görünümü ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanabilir (2). Bu sendromda üreme sistemindeki düzensizliklerin yanı sıra obezite, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların görülme riskinin arttığı belirtilmektedir (3). PKOS bazı araştırmalarda metabolik sendrom öncesi bir durum olarak tanımlanmıştır (4). Yine PKOS'lu hastalarda insülin direnci, metabolik sendromun bir parçası olarak görülebilmektedir (4). Metabolik sendromun vücutta kronik ve subklinik bir enflamasyona yol açtığı düşünülmektedir (5). Benzer şekilde PKOS'lu hastalarda da kronik enflamatuvar bulgular saptanmıştır (6). Vücutta kronik enflamasyon endotel hasarına yol açarak ateroskleroz görülme riskini artırabilir. Nitekim PKOS'ularda erken başlangıçlı ateroskleroz görülme riskinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7).

Kompleman, plazma enzim ve efektör proteinlerinden oluşan, patojenleri yok eden ve/veya işaretleyerek retikuloendotelial sistem elemanlarınca fagositozunu sağlayan, basamaklı bir sistemdir. C3 hem klasik hem de alternatif yollarda yer alan, plazmadaki en yüksek konsantrasyonlu kompleman komponentidir. C4 ise, klasik yolda C3'ün aktiflenebilmesi için gerekli olan C4b2b enziminin bir parçasıdır (8). Son yıllarda ateroskleroz gelişiminde enflamatuvar parametrelerin ve bu süreçte de kompleman aktivasyonunun rol aldığı belirtilmektedir (9). Kompleman faktörlerinin aterosklerotik plaklarda sağlam vasküler dokulara göre daha yüksek düzeylerde yer aldığını gösteren yayınlar vardır (10).

Epikardiyal adipoz doku, kalbin çevresinde miyokart ile visseral perikard arasında yer alan visseral yağ dokusunun bir formudur (11). Günümüzde visseral yağ dokusunun sadece yağ birikimi olmadığı; aynı zamanda vasküler, immünolojik, enflamatuvar yanıtla yol açan enerji metabolizmasında aktif rol alabilen moleküllerin salınımında rolü olduğu, bu sayede endokrin ve metabolik fonksiyonlarda yer aldığı da vurgulanmaktadır (12). Epikardiyal adipoz doku (EAD), visseral adipoz dokuya benzer şekilde hormon, sitokin ve kemokin salınımları göstermektedir (12). EAD klinikte; abdominal visseral adipozite, koroner arter hastalığı, metabolik sendrom ve subklinik ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (11).

Tüm bu nedenlerle çalışmamızda; ateroskleroz, insülin rezistansı ve metabolik sendrom oluşumunda rolleri olabilecek kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4), high sensitif C-reaktif protein (hsCRP), gama glutamil transferaz

(GGT), fibrinojen gibi belirteçlerin, kardiyovasküler risk belirteçlerinden EAD ile ilişkisini ve PKOS'lu hastalarda sağlıklı bireylere göre nasıl seyrettiklerini araştırmak hedeflenmiştir.

## Yöntemler

### Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya araştırmaya katılmaya gönüllü benzer yaşlarda, 32 PKOS'lu ve 27 sağlıklı kadın alındı. PKOS dışında daha önce tanı almış başka bir hastalığın varlığı (hipertansiyon, diabetes mellitus, guatr, Cushing sendromu, astım, koroner arter hastalığı romatolojik ve otoimmün hastalıklar gibi) ve düzenli ilaç kullanımını gerektiren tüm medikal koşullar çalışmadan dışlanma kriteri olarak alındı. PKOS tanısı 2003 Rotterdam kriterleri kullanılarak konuldu (2). Tüm katılımcıların demografik verileri kaydedildi. Kan basıncı değerleri, boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ölçüldü. Hirsutizmin değerlendirilmesinde Ferriman Gallwey skoru kullanıldı.

Çalışma için, Başkent Üniversitesi Hastanesi 2008/AP-987 sayılı onayı alınmıştır.

### Laboratuvar Ölçümleri

Biyokimyasal tetkikler, düzenli adet gören katılımcıların menstrüel sikluslarının 3.-7. günleri arasında, kanaması düzensiz olanların ise çalışmaya dahil edildikleri an itibarıyla sikluslarının kaçıncı gününde olduklarına bakılmaksızın, sabah 08:00-10:00 arasında 12 saatlik açlığı takiben kan alındı.

HsCRP latekse dayalı ileri derecede hassas turbidimetrik bir metot ile ölçüldü. Total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) enzimatik kolorimetrik metot kullanılarak serumda ölçüldü. Serum glukoz seviyeleri heksokinaz metodu kullanılarak ölçüldü. Kan sayımı testi, K3EDTA ile antikoagüle edildikten sonra test edildi.

Östradiol (e2), folikül stimulate edici hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), prolaktin, insülin seviyeleri immünometrik metot kullanılarak çalışıldı. Serbest testosteron testi radioimmünoassay (13) metodu ile serumda ölçüldü. 17-OH- Progesteron testi RIA metodu ile serumda ölçüldü. Fibrinojen Clauss pıhtılaşma metodu ile plazmada ölçüldü. C3 ve C4 immünoturbidimetrik metotlar kullanılarak, serumda ölçüldü.

İnsülin direnci homeostatik model ilişkili insülin rezistans indeksi (HOMA-IR) formülü kullanılarak hesaplandı [açlık insülin (mU/L) x açlık glukozu (mg/dL)/22.5] (14). HOMA-IR  $\geq$  2.5 olması insülin direnci göstergesi olarak alındı (14).

### Ultrasonografik Değerlendirme

Tüm ultrasonografik ölçümler Siemens Sonoline Sienna cihazı ile 3,5 mHz ve 6,5 mHz probalar kullanılarak, katılımcıların kanlarının alındığı günlerde yapıldı. Abdominal

deri altı yağ dokusu kalınlığı, umblikusun hemen altından, prob deriye temas ettirilerek-baskı uygulanmadan-deriten, rektus kılıfının ön yüzüne kadar olan bölüm imleçlerle işaretlenerek ölçüldü.

### Ekokardiyografik Değerlendirme

Transtorasik ekokardiyografik incelemeler, ikinci harmonik kabiliyetlere sahip geniş bantlı 3,5 MHz güç çevirici ile donatılmış kardiyak ultrason sistemi (Acuson Sequoia C256, Acuson Siemens, Mountain View, CA, USA) ile çift kör olarak yapıldı. Tüm katılımcılardan Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu (ASE) ve Avrupa Kardiyoloji Birliği (EAE) önerileri doğrultusunda standart 2D ve Doppler ekokardiyografik görüntüler alındı (15). EAD, 2D ekokardiyografide perikardiyal tabakalarda eko-içermeyen bir alanda izlenir. Parasternal uzun ve kısa eksen pencere B-mod görüntülerde diyastol sonunda sağ ventrikül serbest duvarında EAD kalınlığı ölçülerek bu ölçümlerin ortalamaları alındı.

### İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS istatistik programı (Statistical Package for the Social Sciences, version 15.0, SSP Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama (medium)  $\pm$  standart sapma veya median (minumum-maksimum) ve kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Shapiro-Wilk testi, dağılımın normalliğini test etmek için kullanıldı. Normal dağılıma sahip değişkenler Student's t-testi ile karşılaştırıldı. Homojen dağılımı olmayan değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Korelasyonlar Pearson korelasyon testi ile incelendi. Bağımsız değişkenleri belirlemek için lojistik ve lineer regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya alınan PKOS hastalarının (ortalama  $24 \pm 6$  yıl) ve sağlıklı kontrol grubu üyelerinin (ortalama  $26 \pm 3$  yıl) yaşları benzerdi ( $p = 0,08$ ). PKOS hastalarının kontrol grubuna göre vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, bel-kalça oranı, deri kalınlığı, Ferriman Gallwey Skoru anlamlı olarak daha fazlaydı (Tablo 1). Her iki grubun kan basıncı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon değerleri benzerdi. Ekokardiyografik olarak ölçülen EAD, PKOS grubunda [medyan 5,6 (2,7-6,1) mm] kontrol grubuna [medyan 2,6 (2,1-3,7) mm] göre anlamlı olarak artmış izlendi ( $p = 0,000$ ). Biyokimyasal ölçümlerden; total kolesterol, LDL, trigiliserid, TSH, prolaktin, serbest testesteron, DHEA-S, östrodiol, 17-OH progesteron, hemoglobin seviyelerinde her iki grup arasında fark görülmez iken; açlık kan glukozu ( $p = 0,000$ ), GGT ( $p = 0,012$ ), LH ( $p = 0,003$ ), LH/FSH oranı ( $p = 0,000$ ), insülin ( $p = 0,031$ ), HOMA-IR ( $p = 0,005$ ) seviyeleri PKOS

grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. HDL ( $p = 0,004$ ), FSH ( $p = 0,002$ ) düzeyleri PKOS grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Enflamatuvar parametrelerden; hsCRP ( $p = 0,026$ ), C3 ( $p = 0,023$ ), C4 ( $p = 0,039$ ) ve fibrinojen ( $p = 0,035$ ) seviyeleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo 1).

Korelasyon analizinde; VKİ ( $r = 0,84$ ,  $p = 0,000$ ), bel çevresi ( $r = 0,84$ ,  $p = 0,000$ ), bel-kalça oranı ( $r = 0,80$ ,  $p = 0,000$ ), abdominal deri altı kalınlığı ( $r = 0,82$ ,  $p = 0,000$ ), Ferriman Gallwey skoru ( $r = 0,40$ ,  $p = 0,000$ ), açlık kan glukozu ( $r = 0,60$ ,  $p = 0,000$ ), HOMA-IR ( $r = 0,62$ ,  $p = 0,000$ ), hsCRP ( $r = 0,58$ ,  $p = 0,000$ ), C3 ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,000$ ), C4 ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,000$ ), fibrinojen ( $r = 0,50$ ,  $p = 0,000$ ) EAD ile pozitif korelasyon gösterirken; HDL ( $r = -0,47$ ,  $p = 0,000$ ) ve FSH ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,013$ ) EAD ile negatif korelasyon gösterdi.

Ek olarak, EAD ile korelasyonu dışında C3'ün; C4 ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,010$ ), hsCRP ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,000$ ), GGT ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,003$ ), fibrinojen ( $r = 0,40$ ,  $p = 0,002$ ), HOMA-IR ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,003$ ) pozitif yönde korelasyonu; HDL ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,001$ ) ile negatif yönde korelasyonu saptandı. Ayrıca C4'ün; hsCRP ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,034$ ), fibrinojen ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,023$ ), HOMA-IR ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,031$ ) ile pozitif korelasyon, HDL ( $r = -0,25$ ,  $p = 0,049$ ) ile negatif yönde korelasyon gösterdiği bulundu.

PKOS'u etkileyebilecek VKİ, abdominal deri altı kalınlığı ve EAD eklenerek yapılan lojistik regresyon analizinde; VKİ ve abdominal deri altı kalınlığından bağımsız olarak PKOS ile EAD arasında anlamlı ilişki izlendi ( $p = 0,000$ ) (Tablo 2). EAD etkileyebilecek C3, C4, HOMA-IR, hsCRP gibi biyokimyasal parametrelerin eklenmesiyle yapılan lineer regresyon analizinde; C4 ( $p = 0,039$ ), HOMA-IR ( $p = 0,000$ ) ve hsCRP'nin ( $p = 0,006$ ) EAD ile anlamlı ilişkisi olduğu bulundu (Tablo 3).

### Tartışma

Günümüzde yapılan çalışmalar, PKOS ile metabolik sendromun birçok açıdan içi içe geçtiğini göstermektedir. Bu açıdan bakıldığında bizim çalışmamızda; PKOS grubunda bel çevresi ve açlık glukozu sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek, HDL kolesterol ise anlamlı olarak düşük bulundu. Ek olarak, PKOS grubunda bulunan hastaların %22'sinin metabolik sendrom kriterlerini karşıladığı görüldü. PKOS-metabolik sendrom-kardiyovasküler hastalıklar üçgenine dair literatürde pek çok yayın mevcuttur. Bu yayınlardan, hem Wu ve ark. (16) 'nin hem de Atiomo ve ark. (17)'nin yaptığı çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olan C- reaktif proteinin (CRP) ve fibrinojenin sağlıklı kişilere göre PKOS'lularda daha yüksek olduğunu bulunmuştur. Yine çalışmamızda iki grup arasında anlamlı fark olduğu bulunan ve antioksidan

<b>Tablo 1. Çalışma gruplarının klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları</b>			
<b>Klinik özellikler</b>	<b>PKOS (n=32)</b>	<b>Kontrol (n=27)</b>	<b>p</b>
Yaş (yıl)	24±6	26±3	0,08 <sup>¶</sup>
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27±5,4	23±3	<b>0,001<sup>¶</sup></b>
Bel çevresi (cm)	83±12,5	73±8,7	<b>0,001<sup>¶</sup></b>
Bel-kalça oranı	0,76±0,06	0,73±0,05	<b>0,009<sup>¶</sup></b>
Abdominal deri altı kalınlığı (mm)	42±14	29±8,7	<b>0,000<sup>¶</sup></b>
Ferriman Gallwey skoru	12,4±6,5	3±2,6	<b>0,000<sup>¶</sup></b>
Bazal SKB (mm Hg)	110 (100-135)	110 (100-120)	0,955*
Bazal DKB (mm Hg)	70 (60-85)	70 (60-80)	0,622*
<b>Laboratuvar sonuçları</b>			
Açlık serum glukozu (mg/dL)	88±7,8	79±8,0	<b>0,000<sup>¶</sup></b>
Total kolesterol (mg/dL)	170±32	166±28	0,576 <sup>¶</sup>
HDL (mg/dL)	47±8,7	56±14	<b>0,004<sup>¶</sup></b>
LDL (mg/dL)	94±26	86±24	0,215 <sup>¶</sup>
Trigliserid (mg/dL)	91±44	74±37	0,103 <sup>¶</sup>
TSH (µIU/mL)	1,46 (0,5-4)	1,5 (0,3-3)	1,00*
Gamma glutamil transferaz (U/L)	14,5 (7-34)	12 (4-48)	<b>0,012*</b>
FSH (mIU/mL)	5,0 (0,7-7)	6,5 (0,8-10)	<b>0,002*</b>
LH (mIU/mL)	6,5 (0,8-21)	4,3 (0,7-12)	<b>0,003*</b>
LH/FSH	1,3 (0,3-5)	0,7 (0,09-3)	<b>0,000*</b>
Prolaktin (ng/mL)	12 (5-65)	16,7 (5-48)	0,121*
Serbest testosteron (pg/mL)	1,1 (0,2-3,1)	0,7 (0,2-3,1)	0,074*
DHEA-S (µg/dL)	256 (73-599)	251 (114-723)	0,939*
Östradiol (pg/mL)	45 (20-374)	42 (20-134)	0,503*
17-OH-progesteron (µgr/mL)	1,1 (0,4-6,8)	1,1 (0,6-2,2)	0,849*
İnsülin (µIU/mL)	5,8 (2,9-51)	5,0 (2-12)	<b>0,031*</b>
HOMA-IR değeri	1,4 (0,5-12)	0,9 (0,3-3)	<b>0,005*</b>
High sensitif C-reaktif protein (mg/L)	2,0 (0,1-9)	0,7 (0,1-3,4)	<b>0,026*</b>
Kompleman 3 (g/L)	1,3±0,2	1,1±0,2	<b>0,023<sup>¶</sup></b>
Kompleman 4 (g/L)	0,3 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,3)	<b>0,039*</b>
Fibrinojen (mg/dL)	297 (197-528)	252 (199-382)	<b>0,035*</b>
Hemoglobin (g/dL)	13±1	13±1	0,621 <sup>¶</sup>
<b>Ekokardiyografik veriler</b>			
EF (%)	55±2,4	58±4,8	0,663 <sup>¶</sup>
Epikardiyal adipoz doku kalınlığı (mm)	5,6 (2,7-6,1)	2,6 (2,1-3,7)	0,000*
Median (interquartile aralık) veya görülme sıklığı (yüzde) olarak belirtilmiştir. <sup>¶</sup> t-test, *Mann-Whitney U test. PKOS: Polikistik over sendromu, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TSH: Tiroit stimüle edici hormon, FSH: Foliküler uyarıcı hormon, LH: Luteinize edici hormon, DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat, HOMA-IR: Homeostaz modeli değerlendirilmesiyle insülin direnci indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu			

<b>Tablo 2. Polikistik over sendromunu etkileyebilecek bazı değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılması</b>			
<b>Lojistik regresyon analizi (backward stepwise metodu) (sabit Odds oranı=0,516, p=0,000) (n=59)</b>			
<b>Parametreler</b>	<b>Odds oranı</b>	<b>%95 Güven aralığı</b>	<b>p</b>
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	1,539	(0,938-2,526)	0,088
Abdominal deri altı kalınlığı (mm)	0,903	(0,765-1,066)	0,230
<b>Epikardiyal adipoz doku kalınlığı (mm)</b>	<b>0,013</b>	<b>(0,001-0,142)</b>	<b>0,000</b>

**Tablo 3. Epikardiyal adipoz doku kalınlığını etkileyebilecek bazı değişkenlerin lineer regresyon analizi ile karşılaştırılması**

Lineer regresyon analizi (n=59)					
Parametreler	$\beta$ katsayısı	Standart hata ( $\beta$ )	t	p	%95 Güven aralığı
C3 kompleman (g/L)	0,152	0,497	1,429	0,139	(-0,28-1,70)
C4 kompleman (g/L)	0,199	1,419	2,112	0,039	(0,15-5,84)
HOMA-IR	0,392	0,060	3,980	0,000	(0,11-0,35)
High sensitif C-reaktif protein (mg/L)	0,302	0,057	2,876	0,006	(0,05-0,27)

HOMA-IR: Homeostaz modeli değerlendirilmesiyle insülin direnci indeksi

olarak glutatyonun ekstraselüler katabolizmasında rol alan GGT'nin insülin rezistansı, enflamasyon, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (18). PKOS hastalarında yapılan bir başka çalışma ile abdominal obezitenin serbest yağ asiti üretimini artırarak insülin aktivitesini etkilediği ve insülin direnci oluşumuna katkıda bulunduğu belirtilmektedir (19). Bizim çalışmamızda insülin rezistansını gösteren HOMA-IR değeri, bel çevresi ve abdominal deri altı kalınlığı sağlıklı kontrollere göre PKOS hastalarında daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda değerlendirilen diğer parametrelerden kompleman faktörlerinin, aterosklerotik süreçte (20), insülin rezistansında (21) ve diyabet gelişiminde (22) rol aldığı belirtilmektedir. Bu durum normalde kompleman sisteminin, membran atak kompleksi oluşturarak patojen hücreyi öldürmek yerine vücudun kendi endotel sistemine de zarar vermesiyle açıklanmaktadır. Yine CRP'nin kompleman sistemini de aktive edip aterosklerotik süreç oluşumunu artırdığı da *in vivo* olarak gösterilmiştir (23). Çalışmamızdaki C3 değerlerinin HOMA-IR ile pozitif korelasyon göstermesi insülin rezistansını desteklemekte, yine enflamatuvar parametrelerden hsCRP, GGT ve fibrinojen ile pozitif korelasyonu ise; enflamatuvar ve immün yanıtın birlikte hareket edebileceğini de desteklemektedir. Snyder ve ark. (24) tarafından yapılmış bir başka çalışmada, C3 değerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark izlenmez iken, ölçülen koroner kalsiyum skoru ile C3 değeri ilişkili bulunmuştur. Yine, Yang ve ark. (25) yaptığı bir başka çalışmada hsCRP'ye göre C3 değerinin, regresyon analizi verilerine göre PKOS hastalarında insülin rezistansını göstermede daha güçlü bir enflamatuvar parametre olduğu bulunmuştur. Buna karşın; bu çalışmadan daha önce, daha az sayıda hasta ile yapılmış bir başka çalışmada, CRP seviyelerinin PKOS hastalarında anlamlı artışının korelasyon analizine göre insülin rezistansı ile ilişkili olduğu, ancak C3 ile bir ilişkisinin saptanmadığı belirtilmiştir (26). Bizim çalışmamızda hem C3 hem de C4, PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmış ve ölçülen diğer enflamatuvar parametreler ile pozitif korele olarak izlenmiştir.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz EAD daha önce de PKOS hastalarında bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir.

Bu çalışmalardan Sahin ve ark. (27) yaptığı çalışmada; nötrofil gelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) seviyeleri ve EAD, PKOS hastalarında değerlendirilmiştir. PKOS ve kontrol grubu arasında NGAL seviyeleri arasında fark görülmez iken; EAD kalınlığının PKOS hastalarında anlamlı olarak arttığı belirtilmiştir (27). Bunun dışında Arpacı ve ark. (28)'nin yaptıkları bir başka çalışmada, PKOS hastalarında EAD kalınlığının arttığı ve VKİ, lipit parametreleri, visseral adipoz doku kalınlığı ile korele olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da EAD kalınlığı kontrol grubuna göre PKOS hastalarında anlamlı olarak artmış ve VKİ, visseral adipoz doku belirteçleri (abdominal deri altı kalınlığı, bel-kalça oranı), hsCRP, C3, C4 değerleriyle pozitif olarak korele bulunmuştur. Bahsedilen bu çalışmalardan farklı olarak ise; çalışmamızda PKOS hastalarında C3, C4 ve EAD ilişkisi ilk kez incelenmiştir.

Yine bizim çalışmamızda PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanan fibrinojen seviyelerinin, metabolik sendromlu kişilerde yapılmış bir çalışmada artmış hiperkoagülopatiyle ilişkili olabileceği ve koroner arter hastalığının prediktörlerinden biri olduğu belirtilmiştir (29). PKOS ve metabolik sendrom ilişkisi nedeniyle fibrinojen seviyesi çalışmamızda yüksek saptanmış olabilir.

Yaptığımız çalışmanın kısıtlılıkları; araştırmanın küçük bir örnekleme yapılması ve tanımlayıcı nitelikte olmasıdır. Çalışmamızdaki bulguların etkinliğini göstermek için, daha büyük ölçekli ve prospektif bir çalışma yapılması gerekmektedir.

## Sonuç

Tüm bu çalışmalarında desteklediği gibi bizim çalışmamızda da özellikle VKİ artmış ve metabolik sendrom kriterlerini barındıran PKOS hastalarında artan enflamatuvar ve immün yanıtın katkısıyla kardiyovasküler hastalık riskinin artabileceğine dair kanıtlar saptandı. Klinikte karşılaşılabileceğimiz bu gruptaki hastalara karbonhidrat ve lipit fakir diyet, kilo verme, egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerileri bu hastaların kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilir. Aynı şekilde, kardiyovasküler risk belirteçlerinden C3, C4, GGT, fibrinojen, hsCRP değerlerinin yüksekliği ve epikardiyal



yağ dokusu kalınlığının artması, bu grup hastalarda daha sıkı yaşam tarzı değişikliği ve medikasyonların gerekebileceğini bize söyleyebilmeleri açısından önemli olabilirler. Bu çalışmanın örneklem büyüklüğünün küçük olması kısıtlılıklarındandır. PKOS hastalarında kardiyovasküler riskin değerlendirilebilmesi ve alınabilecek önlemler açısından daha büyük örneklemelerde yapılacak prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **Yazarlık Katkıları**

Konsept: G.A, Ç.A Dizayn: G.A, Ç.A Veri Toplama veya İşleme: G.A Analiz veya Yorumlama: G.A Literatür Arama: G.A Yazan: G.A

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Başkent Üniversitesi Hastanesi tarafından desteklenmiştir.

#### **Kaynaklar**

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-61.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
3. 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.
4. Lorenz LB, Wild RA. Polycystic ovarian syndrome: an evidence-based approach to evaluation and management of diabetes and cardiovascular risks for today's clinician. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:226-43.
5. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:443-9.
6. Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Turemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5592-6.
7. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2414-21.
8. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *TIETZ Textbook of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics*. 4 ed; 2006.
9. Buono C, Come CE, Witztum JL, et al. Influence of C3 deficiency on atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:3025-31.
10. Hollander W, Colombo MA, Kirkpatrick B, Paddock J. Soluble proteins in the human atherosclerotic plaque. With spectral reference to immunoglobulins, C3-complement component, alpha 1-antitrypsin and alpha 2-macroglobulin. *Atherosclerosis* 1979;34:391-405.
11. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1311-9;quiz 417-8.
12. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev* 2007;8:253-61.
13. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-6.
14. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47:1643-9.
15. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
16. Wu Y, Zhang J, Wen Y, Wang H, Zhang M, Cianflone K. Increased acylation-stimulating protein, C-reactive protein, and lipid levels in young women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009;91:213-9.
17. Atiomo WU, Bates SA, Condon JE, Shaw S, West JH, Prentice AG. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998;69:236-41.
18. Lee MY, Koh SB, Koh JH, et al. Relationship between gamma-glutamyltransferase and metabolic syndrome in a Korean population. *Diabet Med* 2008;25:469-75.
19. Toscani M, Migliavacca R, Sisson de Castro JA, Spritzer PM. Estimation of truncal adiposity using waist circumference or the sum of trunk skinfolds: a pilot study for insulin resistance screening in hirsute patients with or without polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2007;56:992-7.
20. Oksjoki R, Kovanen PT, Pentikainen MO. Role of complement activation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:477-82.
21. Muscari A, Antonelli S, Bianchi G, et al. Serum C3 is a stronger inflammatory marker of insulin resistance than C-reactive protein, leukocyte count, and erythrocyte sedimentation rate: comparison study in an elderly population. *Diabetes Care* 2007;30:2362-8.
22. Engstrom G, Hedblad B, Eriksson KF, Janzon L, Lindgarde F. Complement C3 is a risk factor for the development of diabetes: a population-based cohort study. *Diabetes* 2005;54:570-5.
23. Wolbink GJ, Brouwer MC, Buysmann S, ten Berge IJ, Hack CE. CRP-mediated activation of complement in vivo: assessment by measuring circulating complement-C-reactive protein complexes. *J Immunol* 1996;157:473-9.

24. Snyder ML, Shields KJ, Korytkowski MT, Sutton-Tyrrell K, Talbott EO. Complement protein C3 and coronary artery calcium in middle-aged women with polycystic ovary syndrome and controls. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:511-5.
25. Yang S, Li Q, Song Y, et al. Serum complement C3 has a stronger association with insulin resistance than high-sensitivity C-reactive protein in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011;95:1749-53.
26. Dehdashtihaghighat S, Mehdizadehkashi A, Arbabi A, Pishgahroudsari M, Chaichian S. Assessment of C-reactive Protein and C3 as Inflammatory Markers of Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Case-Control Study. *J Reprod Infertil* 2013;14:197-201.
27. Sahin SB, Cure MC, Ugurlu Y, et al. Epicardial adipose tissue thickness and NGAL levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res* 2014;7:24.
28. Arpaci D, Gurkan Tocoglu A, et al. The relationship between epicardial fat tissue thickness and visceral adipose tissue in lean patients with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res* 2015;8:71.
29. Durina J, Remkova A. Prothrombotic state in metabolic syndrome. *Bratisl Lek Listy* 2007;108:279-80.