

Polikistik Over Sendromu Olan Ergenlerde Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Oxidative Stress Parameters in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome

Demet Aygün Arı* (0000-0002-8701-6085), Melis Pehlivan Türk Kızıllıkan** (0000-0002-0637-050X),

Ayşe Gül Güven*** (0000-0003-3129-4315), Nuray Kanbur**** (0000-0001-5767-7926),

Orhan Derman** (0000-0003-4618-1110), Özcan Erel***** (0000-0002-2996-3236), Sinem Akgül** (0000-0001-8203-2337)

*Ankara Etilik Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Ergen Sağlığı Kliniği, Ankara, Türkiye

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

***Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

****Ottawa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı, Ottawa, Kanada

*****Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Ankara, Türkiye

Cite this article as: Aygün Arı D, Pehlivan Türk Kızıllıkan M, Güven AG, Kanbur N, Derman O, Erel Ö, et al. Evaluation of oxidative stress parameters in adolescents with polycystic ovary syndrome. J Curr Pediatr. 2025;23:30-8



Öz

Giriş: Polikistik over sendromu (PKOS) etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Tartışılan mekanizmalardan biri de oksidatif stres artışıdır. Ancak literatürde, ergenlerde oksidatif stres artışına ilişkin bulgular tutarsızdır. Bu çalışmada PKOS'lu ergenlerde oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz Ergen Sağlığı polikliniğine Eylül 2021-Mart 2023 tarihleri arasında başvuran ergenlerden, 12-18 yaş arasında olan ve en az 2 yıl önce menarş olan kız ergenler değerlendirilmiştir. PKOS tanısı alan ergenler çalışma grubuna, çalışma grubu ile yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) eşleştirilmiş sağlıklı ergenler kontrol grubuna dahil edilmiştir. Tüm katılımcılardan tıbbi ve menstrual öykü alınmış, fizik muayeneleri yapılmıştır. Katılımcılardan PKOS tanısı ve hiperandrojenizmi değerlendirmek üzere hormon tetkiki, inflamasyonu değerlendirmek için C-reaktif protein (CRP) ve oksidatif stres parametrelerini değerlendirmek için native tiyol, total tiyol ve iskemi modifiye albumin (İMA) düzeyleri çalışılmış; disülfid düzeyi, disülfid/native tiyol oranı, disülfid/total tiyol oranı ve native tiyol/total tiyol oranı hesaplanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 33 PKOS olan ve 43 sağlıklı ergen dahil edilmiştir. PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında oksidatif stres verileri ve İMA açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Korelasyon analizinde, native tiyol ve total tiyol ile VKİ, bel çevresi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve CRP arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda, PKOS ile kontrol grubu arasında oksidatif stres parametreleri açısından anlamlı bir fark saptanmazken, antioksidan kapasite ile metabolik ve inflamatuvar parametreler arasında ters yönlü bir ilişki bulunmuştur. Bu sonuçlar, erişkin çalışmalarında bildirilen PKOS ile artmış oksidatif stres arasındaki anlamlı ilişki göz önünde bulundurulduğunda, bu ilişkinin PKOS etiyolojisinden çok, yaşın ilerlemesiyle birlikte belirgin hale gelen bir sonucu olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Anahtar kelimeler

Polikistik over sendromu, oksidatif stres, ergenlik

Keywords

Polycystic ovary syndrome, oxidative stress, adolescence

Geliş Tarihi/Received : 07.02.2025

Kabul Tarihi/Accepted : 12.03.2025

Yayınlanma Tarihi/

Published Date : 09.04.2025

DOI:10.4274/jcp.2025.65768

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Demet Aygün Arı
Ankara Etilik Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Ergen Sağlığı Kliniği,
Ankara, Türkiye

E-posta: demetaygunari@gmail.com



Abstract

Introduction: Although the etiology of polycystic ovary syndrome (PCOS) has not yet been fully elucidated, it is thought to be multifactorial. One of the debated mechanisms is the increase in oxidative stress. However, findings regarding oxidative stress increase in adolescents are inconsistent in the literature. This study aimed to evaluate oxidative stress parameters in adolescents with PCOS.

Materials and Methods: Adolescent girls aged 12-18 years, who presented to our Adolescent Health Outpatient Clinic between September 2021 and March 2023 and had menarche at least two years prior, were included in the study. Adolescents diagnosed with PCOS were included in the study group, while age- and body mass index (BMI)-matched healthy adolescents were included in the control group. A medical and menstrual history was obtained from all participants, and physical examinations were performed. Hormonal tests were conducted to assess PCOS diagnosis and hyperandrogenism, C-reactive protein (CRP) levels were measured to evaluate inflammation, and oxidative stress parameters were assessed by measuring native thiol, total thiol, and ischemia-modified albumin (IMA) levels. Additionally, disulfide levels, disulfide/native thiol ratio, disulfide/total thiol ratio, and native thiol/total thiol ratio were calculated.

Results: The study included 33 adolescents with PCOS and 43 healthy adolescents. No significant differences were found between the PCOS and control groups in terms of oxidative stress parameters or IMA levels. Correlation analysis revealed negative correlations between native thiol-total thiol levels and BMI, waist circumference, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and CRP.

Conclusion: In our study, no statistically significant difference was found in oxidative stress parameters between the PCOS and control groups. On the other hand, an inverse relationship was observed between antioxidant capacity and metabolic and inflammatory parameters. Considering the significant association reported in adult PCOS studies, these findings suggest that increased oxidative stress may be a consequence that becomes more pronounced with aging rather than a primary factor in the etiology of PCOS.

Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS); hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon ile karakterize, kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur (1). Ergenlerde PKOS prevalansı Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health, NIH) kriterlerine göre %3,39, Rotterdam kriterlerine göre %11,04, Androgen Excess Society (AES) kriterlerine göre %8,03 olarak bildirilmiştir (2).

PKOS patogeneğinde hiperandrojenizm, insülin direnci, nöroendokrin değişiklikler, genetik, sempatik sinir sistemindeki değişiklikler, ovarian follikülogenezde bozulma ve overlerde oksidatif stres artışının yer aldığı düşünülmektedir (3). Oksidatif stres vücutta antioksidanların nötralize etme kapasitesini aşan düzeyde serbest radikal oluştuğunu gösteren bir dengesizlik durumudur. Süperoksit anyon radikalleri, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi çeşitli moleküllerden oluşan reaktif oksijen türleri, protein sentezi ve mitokondriyal metabolizma gibi metabolik süreçler sırasında hücreler tarafından üretilir. Reaktif oksijen türleri, reaktif nitrojen türleri ve diğer reaktif metabolik araçlar, antioksidan sistemlerin kapasitesini aşacak kadar artarsa, oksidatif strese neden olurlar. Oksidatif stres DNA, RNA, proteinler ve lipidleri içeren hücre komponentlerine toksik etki göstererek yaşlanma, hücre ölümü, metabolik sendrom ve pek çok bozukluğa neden olur (4-6).

Tiyoller, karbon atomuna sülfür (S) ve hidrojen (H) atomunun bağlanması ile oluşan sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşiklerdir ve -SH grupları nedeniyle oksidasyona karşı hassas antioksidanlardır. Reaktif oksijen türlerinin enzimatik olmayan eliminasyonunda rol oynarlar (6). Tiyoller, oksidasyon reaksiyonuna girer ve disülfid bağları oluştururlar. Disülfidler (-S-S-), iki tiyol grubu arasında oluşan en önemli dinamik, redoks duyarlı kovalent bağ sınıfıdır. Oluşan disülfid bağları yeniden tiyol gruplarına indirgenebilir; böylece dinamik tiyol-disülfid homeostazı korunur (7). Dinamik tiyol-disülfid homeostazı antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi, apoptoz, bazı transkripsiyon faktörlerinin işlevi ve bazı hücrel sinyal mekanizmalarında önemli rol oynar (6).

İskemi modifiye albümin (İMA), albüminin iskemi nedeniyle yapısal değişikliğe uğramış formudur. İskemi ve oksidatif stres albüminin N-terminal bölgesinin kobalt, bakır ve nikel için bağlanma kapasitesini azaltır ve İMA'yı oluşturur. İMA'nın özellikle vasküler iskemiyle direk ilişkili hastalıklarda belirgin olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (8).

PKOS'ta kronik düşük dereceli bir inflamasyon olduğu gösterilmiştir. Bu inflamasyonun göstergelerinden biri olan C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü- α tarafından uyarıldıktan sonra karaciğer tarafından üretilen bir

akut faz proteinidir. CRP aynı zamanda doğrudan yağ dokusu tarafından da üretilir. CRP'nin intravasküler inflamatuvar sürecin bir belirteci olabileceği ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için en önemli belirteçlerden biri olduğu düşünülmektedir (9).

PKOS'ta görülen anovulasyondan veya oosit değişikliklerinden, oksidatif stres ve düşük düzeyde inflamasyonu içeren pek çok mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Fenkeci ve ark. (10) PKOS'lu erişkin kadınlarda antioksidan kapasitenin azaldığını ve oksidatif stresin arttığını göstermişlerdir. Bir sistematik gözden geçirme ve meta-analizde, 2 tanesi ergenlerde yapılmış toplamda 68 çalışma değerlendirilmiş ve PKOS'ta oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir. Ancak bu artışların çok yüksek olmadığı; PKOS için farklı tanı kriterlerinin kullanılması, farklı etnik köken ve ırktan hastaların dahil edilmesi, oksidatif stres değerlendirilmesinde farklı test yöntemleri ile farklı örneklerin kullanılması gibi nedenlerle dahil edilen çalışmaların heterojen olduğu vurgulanmıştır (11). Bu meta-analizde yer alan, ergenlerde yapılan 2 çalışmada ise oksidatif stres artışı gösterilememiştir. Bir çalışmada oksidatif stresle ilişkili olarak okside düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve asimetric dimetil-arjinin düzeyleri, diğer çalışmada ise homosistein düzeyleri PKOS ve kontrol grubundaki ergenlerde karşılaştırılmış ve gruplar arasında fark saptanmamıştır (12,13).

Genç erişkinlerin dahil edildiği bir çalışmada ise oksidatif stres belirteçleri açısından, PKOS ve kontrol grupları arasında fark olmadığı gösterilmiş, bu sonuç hastaların genç, non-obeze ve yeni tanı almış hastalar olmasına bağlanmıştır (14). Literatürde farklı sonuçları olan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle günümüzdeki bilgiler ışığında oksidatif stresin rutin olarak ölçülmesi ve antioksidan tedavi verilmesi önerilmemektedir (11).

Bu çalışmada, PKOS olan ergenlerde oksidatif stres parametreleri ölçülmüştür. Çalışmanın amacı, PKOS'lu ergenlerde oksidatif stresin artıp artmadığının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Araştırmaya Eylül 2021-Mart 2023 tarihleri arasında hastanemiz Ergen Sağlığı polikliniğine başvuran, 12-18 yaş arasındaki ergenlerden, en az 2 yıl önce menarş olan, çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmaları için kendilerinden

ve ailelerinden onam alınan 2 grup dahil edilmiştir. PKOS tanısı almış olan ergenler çalışma grubuna, PKOS grubu ile yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) eşleştirilmiş, düzenli adet gören ve hirsutizmi olmayan sağlıklı ergenler ise kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri ise şunlardır: Aile ya da ergenin çalışmaya katılmak istememesi; sigara kullanımı öyküsü; gebelik varlığı; kronik hastalık, hipertansiyon, diyabet, tiroid fonksiyonlarında bozukluk, Cushing sendromu, androjen sekrete eden tümör, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi varlığı; oral kontraseptif kullanımı.

PKOS tanısı 2015 Pediatrik Endokrin Derneği'nin kriterlerine uygun olarak, oligo/anovulasyon ve klinik ve/veya biokimyasal hiperandrojenizm varlığında, bu iki duruma neden olabilecek diğer nedenler ekarte edilerek konulmuştur (15). Çalışmaya menarştan sonra 2 yıl veya daha fazla zaman geçen katılımcılar dahil edildiğinden, ovulatuvar disfonksiyon için menstrual siklusun sürekli olarak 21 günden kısa veya 45 günden uzun aralarla olması kriteri kabul edilmiştir.

Çalışma Protokolü

Tüm katılımcılardan ayrıntılı tıbbi öykü alınmış, menstrual öykü kapsamında hastaların menarş yaşı, menstrual siklus süresi ve adet kanama süresi öğrenilmiştir. Tüm katılımcıların sistemik fizik muayeneleri yapılmıştır. Her katılımcının vücut ağırlığı ve boyu ölçülerek VKİ hesaplanmıştır. VKİ (kg/m^2) vücut ağırlığı (kg), boyun karesine (m^2) bölünerek hesaplanmıştır. VKİ değerinin kaçınıcı persentilde olduğu ve z skorları Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) yaş ve cinsiyete göre VKİ eğrileri kullanılarak değerlendirilmiştir. Bel çevresi, göbek deliğinden geçecek şekilde, 10. kosta alt sınırı ile iliak kemiğin en üst kısmının ortasından ölçülmüştür. Kalça çevresi, kalçanın en geniş yerinden ölçülmüştür. Bel/kalça oranı hesaplanmıştır. Tüm katılımcıların kan basıncı hastanın ayakları yere basar pozisyonda otururken ölçülmüştür. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemine göre, vücudun 9 bölgesindeki kıllanma miktarı 0-4 arasında skorlanmıştır. Toplam modifiye Ferriman-Gallwey skoru 8 ve üzerindeyse hirsutizm olarak kabul edilmiştir (16,17).

Çalışmaya katılan tüm ergenlerden PKOS ayırıcı tanısı için, hiperandrojenizmi ve inflamasyonu

değerlendirmek üzere kan alınmıştır. Total testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), folikül stimulan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), estradiol (E_2), prolaktin, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4 (sT4), 17-hidroksiprogesteron, CRP tetkikleri çalışılmak üzere kan alınmıştır.

Kan örnekleri foliküler fazın başında veya 3 aydır adet görmüyorsa herhangi bir zamanda sabah saat 09.00'da 12 saat açlık sonrası alınmıştır. FSH, LH, E_2 , prolaktin, TSH ve sT4 iki basamaklı kemiluminesans mikropartikül immunoassay metodu ile; total testosteron, DHEAS kemiluminesans immunoassay metodu ile; SHBG ve 17-hidroksiprogesteron radyoimmunoassay metodu ile çalışılmıştır. CRP nefelometrik yöntemle çalışılmıştır. Biyokimyasal hiperandrojenizmi değerlendirmek için total testosteron düzeyi ve Serbest Androjen İndeksi (SAİ) kullanılmıştır. Total testosteron 55 ng/dL üzerindeyse veya SAİ 3,5 üzerindeyse hiperandrojenizm olarak kabul edilmiştir. SAİ, total testosteronu (nmol/L) SHBG'ye (nmol/L) bölüp 100 ile çarparak hesaplanmıştır (18,19).

Oksidatifstresi değerlendirmek amacıyla, çalışmaya katılan tüm ergenlerden native tiyol, total tiyol, disülfid ve İMA ölçümü için kan alınmıştır. Tüm katılımcılardan 5 mL açlık kan örneği sarı kapaklı biyokimya tüplerine alınmış, en geç yarım saat içinde 1600 g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları eppendorfa ayrılmış ve örnekler çalışılacağı zamana kadar derin dondurucuda -80 °C'de saklanmıştır. Tüm örneklerin alınması tamamlandığında, dondurulmuş serum örnekleri Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'na çalışılmak üzere götürülmüştür. Tiyol-disülfid homeostazi testleri, Erel ve Neselioğlu tarafından tanımlanan otomatik spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür (7). Bu yöntemde, kanda hem tiyol hem de disülfid seviyeleri ölçülmektedir. Dinamik disülfid miktarı, total tiyol ve native tiyol arasındaki farkın yarısıdır. Native tiyol ve total tiyol ölçümleri yapıldıktan sonra dinamik tiyol-disülfid homeostazını değerlendirmek için disülfid miktarı, disülfidin native tiyole oranı, disülfidin total tiyole oranı ve native tiyolün total tiyole oranı hesaplanmıştır. Disülfid artışı ve disülfid lehine artan oranlar oksidatif stresi göstermektedir. Tiyol artışı ve tiyol lehine artan oranlar ise tiyol-disülfid homeostazının antioksidan yöne kaydığını göstermektedir (5). İMA varlığını

tespit etmek için Albümin Kobalt Bağlama Testi kullanılmıştır. Sonuçlar absorbans birimleri (ABSU) olarak ifade edilmiştir (20).

İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler sayı ve % ile tanımlanırken, sürekli değişkenler (yaş vb.) aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanılarak tanımlanmıştır.

Sürekli değişkenler PKOS ve Kontrol gruplarında parametrik test varsayımları sağlanıyorsa Student's t testi, sağlanmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Parametrik test varsayımlarından en önemlisi normal dağılıma uygunluk olup verilerin gruplarda normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. En az bir grupta verilerin normal dağılıma uygunluğu sağlanmıyorsa parametrik olmayan test tercih edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişki, Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Pearson korelasyon katsayısı (r) 0 ile 1 arasında değişen bir sayıdır. 0'a yakın olan değerler düşük korelasyonu, +1'e yakın olan değerler pozitif ve yüksek korelasyonu, -1'e yakın değerler ise negatif ve yüksek korelasyonu gösterir. R katsayısı şu şekilde yorumlanabilir:

0,01-0,29: düşük düzeyde ilişki

0,30-0,70: orta düzeyde ilişki

0,71-0,99: yüksek düzeyde ilişki

Verilerin analizi SPSS 20.0 paket programı kullanılarak yapılmış olup $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı düzey olarak alınmıştır. İstatistiksel analizler %95 güven aralığı ile gerçekleştirilmiş olup, sonuçlar buna göre raporlanmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 33 tane PKOS, 43 tane kontrol olmak üzere toplam 76 ergen dahil edilmiştir.

Antropometrik ve Menstrual Veriler

Yaş, antropometrik ölçüm, ve menstrual bilgilerin PKOS ve kontrol gruplarında karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir. PKOS grubunda boy ortalaması (163,8±6,4 cm) kontrol grubundan (160,9±5,2 cm) yaklaşık olarak 3 cm daha uzun olmakla birlikte, vücut ağırlığı, VKİ ve VKİ persentil değeri ortalaması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (sırasıyla $p < 0,05$, $p = 0,112$, $p = 0,297$, $p = 0,504$). Bel/kalça oranı PKOS grubunda daha yüksek

bulunmuştur ($p<0,01$), ancak bel ve kalça çevresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,055$, $p=0,352$).

Sistemik İnflamasyon Verisi

CRP değeri ortancası PKOS grubunda $0,2(0,1-0,8)$ mg/dL ve kontrol grubunda $0,2(0,1-0,8)$ mg/dL olarak bulunmuştur ($p=0,507$).

Oksidatif Strese İlişkin Veriler

Oksidatif stres parametrelerine bakıldığında, antioksidan etkisi olan native ve total tiyol ortalamasının PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (sırasıyla $p=0,210$, $p=0,154$). PKOS ve kontrol gruplarının, oksidatif stres parametreleri ve İMA açısından karşılaştırması Tablo 2’de verilmiştir.

Korelasyon Analizi

Korelasyon analizinde, native tiyol ile VKİ ($r=-0,325$, $p<0,01$), bel çevresi ($r=-0,319$, $p<0,01$), sistolik

kan basıncı ($r=-0,237$, $p<0,05$), diyastolik kan basıncı ($r=-0,275$, $p<0,05$) ve CRP ($r=-0,384$, $p<0,01$) arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Total tiyol ile VKİ ($r=-0,356$, $p<0,01$), bel çevresi ($r=-0,339$, $p<0,01$), sistolik kan basıncı ($r=-0,239$, $p<0,05$), diyastolik kan basıncı ($r=-0,310$, $p<0,01$) ve CRP ($r=-0,379$, $p<0,01$) arasında da negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 3).

Tartışma

PKOS, etiopatogenezinde pek çok nedenle birlikte oksidatif stres artışının yer aldığı düşünülen kompleks bir bozukluktur. Çalışmamızda oksidatif stres parametreleri açısından PKOS ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır; ancak antioksidan etkisi olan native ve total tiyollerin PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür. Erişkin çalışmalarında ve meta-analizlerinde oksidatif stres artışı gösterilmesine karşın (4,10,11,21), bizim çalışmamızda olduğu gibi, ergenlerde ve genç erişkinlerde yapılan kısıtlı sayıda çalışmada oksidatif stresin arttığı gösterilememiştir (12,13,22,23).

Tablo 1. PKOS ve kontrol gruplarında yaş, antropometrik ölçüm, kan basıncı ve menstrual bilgilerin karşılaştırılması

	PKOS (n=33)		Kontrol (n=43)		
	Ortalama ± Standart sapma	Güven aralığı %95	Ortalama ± Standart sapma	Güven aralığı %95	p-value
Yaş (yıl)	15,7±0,8	[15,427-15,973]	15,4±1,3	[15,011-15,789]	0,215
Vücut ağırlığı (kg)	69,9±19,4	[63,281-76,519]	63,6±14,8	[59,176-68,024]	0,112
Boy (cm)	163,8±6,4	[161,616-165,984]	160,9±5,2	[159,346-162,454]	<0,05
VKİ (kg/m ²)	25,9±6,4	[23,716-28,084]	24,5±5,2	[22,946-26,054]	0,297
VKİ persentili	74,7±27,2	[65,420-83,980]	70,4±28,0	[62,031-78,769]	0,504
VKİ z skoru	0,95±1,01	[0,605-1,295]	0,79±1,02	[0,485-1,095]	0,500
Bel çevresi (cm)	81,4±15,5	[76,112-86,688]	75,2±12,3	[71,524-78,876]	0,055
Kalça çevresi (cm)	102,1±12,4	[97,869-106,331]	99,7±10,0	[96,711-102,689]	0,352
Bel/kalça oranı	0,79±0,06	[0,770-0,810]	0,75±0,06	[0,732-0,768]	<0,01
SKB (mmHg)	117,7±9,8	[114,356-121,044]	116,4±7,6	[114,128-118,672]	0,505
DKB (mmHg)	78,0±7,0	[75,612-80,388]	75,3±5,9	[73,537-77,063]	0,074
Menars yaşı (yıl)	12,2±1,1	[11,825-12,575]	11,7±1,2	[11,341-12,059]	0,057
Adet kanama süresi (gün)	6,1±1,3	[5,656-6,544]	5,7±1,2	[5,341-6,059]	0,145
	Ortanca (min-maks)		Ortanca (min-maks)		
Menstrual siklus süresi (gün)	90 (45-365)	[90-135]	30 (25-40)	[30-32]	<0,001
mFG skoru	11 (2-19)	[9-12]	2 (0-5)	[0-2]	<0,001

DKB: Diyastolik kan basıncı, mFG: Modifiye Ferriman-Gallwey, SKB: Sistolik kan basıncı, PKOS: Polikistik over sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 2. PKOS ve kontrol grubunda oksidatif stres verilerinin karşılaştırılması

	PKOS (n=33)		Kontrol (n=43)		
	Ortalama ± Standart sapma	Güven aralığı %95	Ortalama ± Standart sapma	Güven aralığı %95	p-value
Native tiyol	604,1±61,6	[583,083-625,117]	621,2±55,5	[604,612-637,788]	0,210
Total tiyol	645,2±55,3	[626,332-664,068]	663,4±53,9	[647,290-679,510]	0,154
Disülfid	20,6±6,1	[18,519-22,681]	21,1±5,4	[19,486-22,714]	0,676
Disülfid/native Tiyol x100	3,5±1,3	[3,056-3,944]	3,4±0,9	[3,131-3,669]	0,816
Disülfid/total tiyol x 100	3,2±1,1	[2,825-3,575]	3,2±0,8	[2,961-3,439]	0,858
Native tiyol/total tiyol x 100	93,5±2,2	[92,749-94,251]	93,6±1,7	[93,092-94,108]	0,861
	Ortanca (min-maks)		Ortanca (min-maks)		
İMA	0,67(0,66-0,70)	[0,67-0,68]	0,67(0,64-0,70)	[0,67-0,68]	0,983

İMA: İskemi modifiye albumin, PKOS: Polikistik over sendromu

PKOS kronik inflamasyon ve doku düzeyinde oksidatif stres artışı ile ilişkilendirilmektedir. Ancak bu ilişkinin laboratuvar yöntemleri ile gösterilmesi, örnek alınma zamanı ile de ilgili olabilir. Çünkü antioksidan kapasitenin başlangıçta reaktif oksijen türleri tarafından aşılabileceği, ancak devam eden oksidatif strese yanıt olarak zamanla artabileceği düşünülmektedir (24).

Yetişkin bireylerde, özellikle yaş ve hastalık süresi arttıkça oksidatif stres düzeylerinde belirgin bir artış gözlenirken, ergen bireylerde ve hastalık tanısı alındığı ilk dönemde bu artışın gözlemlenmemesi, oksidatif stresin hastalığın etiyolojik bir faktöründen ziyade, hastalık süresi ve komorbiditelerin artışıyla ilişkili sekonder bir süreç olabileceğini düşündürmektedir. Ergenlerin ve genç yetişkinlerin dahil edildiği bir çalışmada, PKOS ve kontrol grupları arasında tiyol, disülfid ve İMA düzeyleri açısından fark olmadığı gösterilmiştir. Öte yandan serum CRP düzeyleri ile native tiyol, total tiyol düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (22). PKOS'a bağlı değişiklikler ve komorbiditeler, vücutta oksidanların artışına ve antioksidan kapasitenin yetersiz kalarak vücutta oksidatif stresin artışına neden olabilir. Bizim çalışmamızda da yeni tanı almış, yaş ortalaması küçük bir hasta grubu değerlendirildiğinden gruplar arasında fark saptanmamış olabilir. PKOS'ta hastalık süresi uzadıkça komorbiditeler arttığı için oksidatif stres de yaşla ve hastalık süresi ile artıyor gibi görünmektedir. Ayrıca VKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı gibi metabolik sendrom bulguları ve CRP gibi

inflamasyon belirteçleri ile antioksidan seviyelerinin, yani native ve total tiyol seviyelerinin, negatif korelasyonu da bu düşüncüyü desteklemektedir.

PKOS ve oksidatif stres belirteçleri arasındaki ilişkinin VKİ ve adiposite ilişkili olabileceği de öne sürülmüştür. Fazla kilolu genç erişkin PKOS ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, gruplar arasında oksidan ve antioksidan kapasite açısından fark olmadığı gösterilmiştir (23). Hastaların VKİ'ye göre 4 gruba ayrıldığı, genç erişkinleri kapsayan başka bir çalışmada, antioksidan düzeyinin göstergesi olan tiyollerin obez PKOS grubunda obez kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, oksidan düzeyinin göstergesi olan disülfidin ise obez PKOS grubunda obez kontrollerden düşük olduğu gösterilmiştir. Obez olmayan PKOS ve kontrol gruplarında da benzer sonuçlar gözlenmiştir. Yazarlar beklenenin aksine, yüksek oksidatif stres yerine yüksek antioksidan seviyelerinin, PKOS'un etiyopatogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Yüksek serum tiyol seviyelerinin, özellikle obez PKOS hastalarında belirgin olduğunu ve bu durumun, anovülasyon, çoklu folikül gelişimi ve apoptoz gibi mekanizmalardan veya obeziteden kaynaklanan oksidatif yüke karşı bir kompensasyon yanıtı olabileceğini vurgulamışlardır (25). Yine katılımcıların 4 grupta incelendiği, ergenlerde yapılan bir çalışmada farklı olarak native ve total tiyolün fazla kilolu PKOS grubunda, normal kilolu PKOS ve kontrollere göre daha düşük olduğu ancak fazla kilolu kontrolle arada anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.

Tablo 3. Oksidatif stres ile antropometrik ölçüm, kan basıncı, androjen ve inflamatuvar belirtecin korelasyon analizi

	Ort.	SS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1 VKİ	25,12	5,75	1										
2 Bel çevresi	77,86	14,04	0,939**	1									
3 Bel/kalça oranı	0,77	0,064	0,715**	0,862**	1								
4 SKB	116,97	8,57	0,685**	0,699**	0,622**	1							
5 DKB	76,51	6,48	0,678**	0,704**	0,658**	0,822**	1						
6 T.testosteron	36,84	19,93	0,221	0,358**	0,393**	0,183	0,271*	1					
7 CRP	0,305	0,2	0,373**	0,328**	0,331**	0,299*	0,323**	0,054	1				
8 Native tiyol	613,78	58,45	-0,325**	-0,319**	-0,188	-0,237*	-0,275*	-0,181	-0,384**	1			
9 Total tiyol	655,51	54,89	-0,356**	-0,339**	-0,202	-0,239*	-0,310**	-0,193	-0,379**	0,982**	1		
10 Disülfid	20,87	5,7	-0,045	0	-0,005	0,063	-0,082	-0,001	0,14	-0,400**	-0,219	1	
11 İMA	0,67	0,011	-0,07	-0,075	-0,085	-0,036	-0,171	-0,056	0,089	-0,404**	-0,378**	0,25*	1

**p<0,01, *p<0,05. CRP: C-reaktif protein, DKB: Diyastolik kan basıncı, İMA: İskemik modifiye albümin, Ort: Ortalama, SKB: Sistolik kan basıncı, SS: Standart sapma, T: Total, VKİ: Vücut kitle indeksi

Disülfid düzeyi, disülfid/native tiyol oranı, disülfid/total tiyol oranı ve native tiyol/total tiyol oranları arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır (26). Bizim çalışmamızda da native tiyol ve total tiyol ile VKİ ve bel çevresi, arasında orta güçte ters yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular adiposite artışı ile antioksidan kapasitenin azaldığı yönünde yorumlanabilir. Literatürde farklı tanı kriterlerine göre PKOS tanısı konulan hastalarda, farklı testlerle değerlendirilen oksidatif stres parametreleri ölçümü tutarsız sonuçlar vermektedir. Yaş, tanı ve oksidatif stres ölçüm zamanı, eşlik eden obezite veya PKOS komorbiditeleri varlığı da sonuçları değiştirmektedir. Sonuçlardaki bu farklılık, çalışmaların heterojen olmasından kaynaklanabileceği gibi, doku düzeyinde etkili olan oksidatif stresin dolaşımında iyi ifade edilmemesi veya gösterilememesi nedeniyle olabilir.

Çalışmamızda PKOS ve kontrol grupları arasında, sistemik inflamasyonu gösteren CRP değerinde farklılık saptanmamıştır. PKOS'lu erişkin kadınlarda inflamasyon belirteçlerinin değerlendirildiği ve 31 çalışmanın dahil edildiği bir sistematik gözden geçirme ve meta-analizde, PKOS'lu kadınlarda ortalama serum CRP düzeyleri kontrol grubuna kıyasla %96 daha yüksek bulunmuştur ve PKOS'taki CRP artışının obeziteden bağımsız olduğu belirtilmiştir (27). PKOS grubunun metabolik sendrom varlığına ve normal kilolu veya fazla kilolu olma durumuna göre 4 alt gruba ayrılıp kontrol grubu ile kıyaslandığı, ergenlerde yapılan bir çalışmada; fazla kilolu olan PKOS'lularda normal kilolu PKOS grubuna göre CRP'nin metabolik sendrom olsun veya olmasın daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kontrol grubunda ise CRP düzeyi, sadece fazla kilolu ve metabolik sendromu olan PKOS'lu gruba göre düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada PKOS veya metabolik sendromun, CRP artışında bağımsız faktör olmadığı, sadece VKİ için bağımsız bir etkinin gösterildiği vurgulanmıştır. Diğer sonuçlarla birlikte, visseral yağlanma ve insülin direnci ile komplike olmuş PKOS'lu ergenlerde, sistemik inflamasyonun arttığı sonucuna varmışlardır (28). Ergen ve genç erişkinlerde yapılan başka bir çalışmada, PKOS ve kontrol grupları karşılaştırılmış, gruplar arasında CRP değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak PKOS grubunda CRP ile VKİ arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur (29). Çalışmamızda da CRP ile bel çevresi, bel/kalça oranı, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Ergen çalışmaları ve çalışmamızın verileri birlikte değerlendirildiğinde, ergen yaş grubunda CRP'nin tek başına PKOS nedeniyle artmayabileceği, ancak özellikle visseral yağlanmanın ve VKİ artışının CRP artışıyla paralel olduğu söylenebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın örneklem büyüklüğünün sınırlı olması sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca örneklem büyüklüğü sınırlı olduğundan, hastalar VKİ'ye göre alt gruplara ayrılıp analiz yapılamamıştır. Bu çalışmada, yalnızca tanı anında ölçüm yapılmıştır. Bu nedenle, değişkenler arasındaki nedensel ilişkiyi doğrulamak mümkün değildir. Ayrıca hastalar bir kez tanı anında değerlendirildiğinden, PKOS'ta hastalık süresi ve yaş arttıkça ortaya çıkabileceğini düşündüğümüz oksidatif stres artışı görülmemiş olabilir. Bu nedenle ileride yapılacak boylamsal izlem çalışmaları değerli olacaktır. Oksidatif stres pek çok faktörden etkilenmektedir. Kronik hastalığı ve sigara kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyerek bu etki azaltılmaya çalışılsa da, diğer değişkenler kontrol edilememiştir. Hastaların tanı anında oral kontraseptif gibi herhangi bir tedavi almadan, değerlendirilmiş olması etiyolojik ilişkinin kurulması açısından araştırmanın güçlü yönlerindedir.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda oksidatif stres parametreleri açısından, PKOS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Günümüzde var olan teknikleri kullanarak yapılan çalışmalarda, serumda ölçülebilen düzeyde oksidatif stres artışı daha çok erişkinlerde gösterildiğinden; oksidatif stres ve PKOS arasındaki ilişkinin yaş ve hastalık süresi arttıkça ve hastalık komorbiditeleri ortaya çıktıkça belirgin hale geldiğini düşünmekteyiz. Bu ilişkinin gösterilebilmesi için daha büyük örneklem ile yapılacak, uzun süreli boylamsal çalışmalara gereksinim vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma 19.01.2021 tarihli GO 21/67 proje numarası, 2021/02-47 karar numarası ile Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Dipnot

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97:28-38.
2. Naz MSG, Tehrani FR, Majd HA, Ahmadi F, Ozgoli G, Fakari FR, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed.* 2019;17:533-42.
3. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017;88:371-95.
4. Bahreiny SS, Ahangarpour A, Saki N, Dabbagh MR, Ebrahimi R, Mahdizade AH, et al. Association of free radical product and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Sci.* 2024;31:1486-95.
5. Erel Ö, Erdoğan S. Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turk J Med Sci.* 2020;50:1728-38.
6. Mengen E, Uçaktürk SA, Kocaay P, Kaymaz Ö, Neşelioğlu S, Erel Ö. The significance of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels in assessing oxidative stress in obese children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12:45-54.
7. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;47:326-32.
8. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2009;24:333-41.
9. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci.* 2021;22:3789.
10. 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.
11. Murri M, Luque-Ramírez M, Insenser M, Ojeda-Ojeda M, Escobar-Morreale HF. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013;19:268-88.
12. Demirel F, Bideci A, Cinaz P, Camurdan MO, Biberoğlu G, Yesilkaya E, et al. Serum leptin, oxidized low density lipoprotein and plasma asymmetric dimethylarginine levels and their relationship with dyslipidaemia in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67:129-34.
13. Fulghesu A, Magnini R, Portoghese E, Angioni S, Minerba L, Melis GB. Obesity-related lipid profile and altered insulin increment in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Adolesc Health.* 2010;46:474-81.
14. Karadeniz M, Erdoğan M, Tamsel S, Zengi A, Alper GE, Çağlayan O, et al. Oxidative stress markers in young patients with polycystic ovary syndrome, the relationship between insulin resistances. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116:231-5.
15. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2015.

16. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1233-57.
17. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Hum Reprod Update.* 2012;18:146-70.
18. Ibáñez L, de Zegher F. Adolescent PCOS: a postpubertal central obesity syndrome. *Trends Mol Med.* 2023;29:354-63.
19. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:201.
20. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med.* 2000;19:311-5.
21. Sen B, Gonultas S, Albayrak C, Temur S, Acar I, Ozkan BN, et al. Evaluation of oxidative stress and inflammation in patients with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci.* 2024;67:414-20.
22. Laleli B, Timur B. Examination of oxidative stress level in adolescents with polycystic ovary syndrome by biochemical parameters. *Gümüşhane Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2021;10:935-42.
23. Aydın GA, Turan Özsoy HG, Ankaralı H, Özgen G, Neşelioğlu S. The association of dynamic thiol-disulfide homeostasis and inflammatory markers in patients with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59:79-84.
24. Siemers KM, Klein AK, Baack ML. Mitochondrial dysfunction in PCOS: insights into reproductive organ pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2023;24:13123.
25. Yildirim M, Turkyilmaz E, Neselioglu S, Alisik M, Avsar AF. Dynamic thiol-disulphide status in polycystic ovary syndrome and its association with the pathogenesis of the disease. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82:54-9.
26. Ozler S, Oztas E, Tokmak A, Ergin M, Isci E, Eren F, et al. The association of thiol/disulphide homeostasis and lipid accumulation index with cardiovascular risk factors in overweight adolescents with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84:516-23.
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.
28. Khashchenko E, Vysokikh M, Uvarova E, Krechetova L, Vtorushina V, Ivanets T, et al. Activation of systemic inflammation and oxidative stress in adolescent girls with polycystic ovary syndrome in combination with metabolic disorders and excessive body weight. *J Clin Med.* 2020;9:1399.
29. Ganie MA, Hassan S, Nisar S, Shamas N, Rashid A, Ahmed I, et al. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels and its relationship with components of polycystic ovary syndrome in Indian adolescent women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol.* 2014;30:781-4.