

# Polikistik Over Sendromlu Hastaların Reproduktif Çağdaki Anne ve Kız Kardeşlerinde Metabolik Parametrelerin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Endocrine and Metabolic Parameters in Mothers and Sisters of Patients with Polycystic Ovary Syndrome

Dr. Volkan PEHLİVANOĞLU,<sup>a</sup>  
Dr. Arzu KOÇ BEBEK,<sup>b</sup>  
Dr. Arzu AKALIN,<sup>c</sup>  
Dr. Necdet SÜER<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Aile Hekimliği Kliniği,  
Uluborlu Devlet Hastanesi, Isparta,  
<sup>b</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
<sup>c</sup>Aile Hekimliği Kliniği,  
<sup>d</sup>3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 12.10.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 21.03.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Arzu KOÇ BEBEK  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
kocarzu@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Metabolik bir sendrom olarak kabul edilen ve üreme çağındaki kadınlarda en sık rastlanan endokrin patoloji olan polikistik over sendromu (PKOS); Diabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi uzun dönem sağlık problemlerinin de eşlik ettiği ve patogeneze genetik faktörlerin önemli rol üstlendikleri bir sendromdur. Bu çalışmada, PKOS'lu hasta ve yakınlarında ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalık (KVH) ve tip 2 DM için var olan risk faktörlerini saptanması ve prediktif yöntemlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma; Haziran 2008 ile Kasım 2008 tarihleri arasında SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran PKOS'lu hastaların 14'ü kız kardeş, 15'i anne olmak üzere toplam 29 hastalık çalışma grubu ve rastgele seçilen 30 hastalık kontrol grubu olmak üzere 59 olgu üzerinde yapılmıştır. Hastaların antropometrik ölçümleri, açlık glukoz, açlık insülin, OGTT, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, LH, FSH, östradiol, total testosteron, DHEASO4 ölçümleri alınarak her iki grup arasında ve çalışma grubunu oluşturan anne ve kız kardeşlerde KVH ve Tip 2 DM artmış risk faktörleri değerlendirildi. **Bulgular:** Polikistik over sendromlu hastaların annelerinin %46'sında, kız kardeşlerinin %14'ünde metabolik parametrelerinin bozulduğu izlenmiştir. Kız kardeşlerde açlık glikoz ve total kolesterol düzeyleri, annelerde ise bel çevresi, kilo, serum trigliserid düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. **Sonuç:** Çalışmamızda; PKOS'lu hasta yakınlarında obezite, glikoz intoleransı ve lipid metabolizması bozulduğu gösterilmiştir. Annelerde vücut kitle indeksinde bozulma ve dislipidemi ön planda iken kız kardeşlerde glikoz intoleransı dikkat çekicidir.

**Anahtar Kelimeler:** Polikistik over sendromu; hiperinsülinizm; hiperandrojenizm; hiperlipidemiler

**ABSTRACT Objective:** Polycystic ovary syndrome (PCOS), accepted as a metabolic syndrome is the most common endocrine disorder among women of reproductive age and long term health problems such as diabetes mellitus (DM) and coronary heart disease can accompany to it. There is no doubt about the important role of genetic factors in the pathogenesis of PCOS, nevertheless it seems to be a disorder resulting from interaction of multiple gene and environmental factors. In our study we aimed to achieve; the necessity of investigating metabolic parameters as a routine screening test in the first degree relatives of PCOS patients and early diagnosis and awareness of insulin resistance, hyperandrogenism and hyperlipidemia that can develop in the future. **Material and Methods:** Our study included 59 patients attending to SB Göztepe Training and Research Hospital Obstetrics and Gynecology outpatient clinics between June 2008 and November 2008. 29 of them were mothers and sisters of PCOS patients and 30 of them were in the control group. Anthropometric measurements, fasting blood glucose levels, fasting blood insulin levels, OGTT, total cholesterol, HDL, LDL, triglyceride, LH, FSH, estradiol, total testosterone, DHEASO4 levels of patients were taken. **Results:** Metabolic parameters were shown to be abnormal in 46% of mothers of polycystic ovary patients and in 14% of their sisters. **Conclusion:** Our study shows the genetic contribution of disease, however this relation increases within advancing reproductive ages. In our study body mass index and waist circumference from anthropometric measurements was found to be statistically significant in the study group compared to control group. This shows the increasing incidence of obesity in the relatives of PCOS patients.

**Key Words:** Polycystic ovary syndrome; hyperinsulinism; hyperandrogenism; hyperlipidemias

**A**novulasyona bağlı infertilitenin en önemli sebeplerinden biri olan polikistik over sendromu (PKOS); reproduktif çağdaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir. Prevalansı farklı tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte, genel olarak %6-8 civarındadır.<sup>1,2</sup>

PKOS tanısı için çelişkiler olmasına rağmen son olarak Rotterdam'da 2003 yılında "Avrupa Üreme ve Embriyoloji derneği" (ESHRE) ve "Amerika Üreme Tıbbi derneği" (ASRM) tarafından düzenlenen ortak bildiriye; düzensiz menstrüasyon ve androjen fazlalığına sebep olan diğer hastalıklar dışlandıktan sonra aşağıdaki kriterlerden ikisinin olması PKOS tanısında yeterli kabul edilmiştir: 1) Oligo-ovulasyon veya anovulasyon, 2) Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları, 3) Ultrasonografi ile belirlenmiş polikistik overler.<sup>3</sup>

İnsülin direnci ve buna bağlı olarak gelişen hiperinsülinemi ise kesin diagnostik kriterler arasında gösterilmese de PKOS patogenezinde en önemli rolü oynayan metabolik bozukluktur.<sup>4-6</sup>

Metabolik sendromun önemli bir parametresi olmaya aday olan ve üreme çağındaki kadınlarda en sık rastlanan önemli bir jinekolojik-patoloji olan PKOS, Diabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi uzun dönem sağlık problemlerini de beraberinde taşıyan ve patogeneizde insülin direnci yanında, genetik faktörler ile ailesel yığılımın önemli rol üstlendiği bir sendromdur.<sup>7-10</sup>

Bu çalışmada; PKOS'lu hasta ve yakınlarında ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalık (KVH) ve Tip 2 DM için var olan risk faktörlerini saptayarak prediktif yöntemlerin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Haziran 2008 ile Kasım 2008 tarihleri arasında SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 29'u PKOS'lu hastanın anne ve kız kardeşleri, 30'u kontrol grubu olmak üzere toplam 59 olgu üzerinde yapılmıştır. Çalışmanın yapılabilmesi için Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulundan onay alınmıştır.

PKOS tanısı Rotterdam 2003 kriterlerine uygun olarak oligo- amenore (menseslerin arasında 45 günden fazla olması veya yılda sekiz veya daha az menses görme) hiperandrojenizm, klinik hirsutizm varlığı (akne, hirsutizm, androjenik alopesi, akantosis nigrikans) veya laboratuvar bulgusu olarak androjenlerin yüksekliği (serum total ve serbest testosteron düzeylerinde artış), ultrasonografik polikistik over görüntüsü (2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (> 10 mL)) kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konulmuştur. Tüm hastaların tiroid fonksiyonları, LH/FSH oranı, prolaktin düzeyi, DHEAS, 17 OHP, total testesteron düzeylerine bakılarak tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazisi olan hastalar ve geçmiş altı ay içinde hormonal ilaçlar, ovulasyon indüksiyon ajanları, glukokortikoidler, antiandrojenler gibi ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Bu kriterlere göre tanı konulan 25 polikistik overli hastanın 15'i anne ve 14'ü kız kardeş olmak üzere 17 ile 52 yaşları arasında toplam 29 olgu çalışmaya alınmıştır. Polikliniğimize PKOS dışı bir nedenle başvuran bireylerden, 17 ile 50 yaşları arasında rastgele olarak 30 olgu seçilmiş ve kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmaya katılan tüm hastalara, Helsinki Deklarasyonu 2008 prensipleri kılavuzluğunda ayrıntılı açıklama yapılmış ve onayları alınmıştır.

## BİYOKİMYA TETKİKLERİ

Hastalardan venöz kan örnekleri, spontan veya gestagenle indüklenmiş menstrüel sikluslarının 3. ve 5. günleri arası olan erken foliküler fazda, 12 saatlik açlığı takiben alındı. Glukoz, insülin, OGTT, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, LH, FSH, östradiol, total testasteron, DHEA-S ölçümleri yapıldı. 75 g glukoz ile hastalara OGTT yapılarak 2. saat kan glukozu yine aynı yöntemle ölçüldü.

FSH, LH, E2, insülin, total testasteron, DHEA-SO4 hormon laboratuvarında elektrokemilüminesans immünolojik test Modularanalytics E170 (HITACHI) yöntemiyle Cobas® (Roche, Almanya) kitiyle çalışıldı. Glukoz, LDH, HDL, trigliserid, to-

tal kolesterol ise biyokimya laboratuvarında Olympus AU2700 cihazı ile enzimatik yöntem kullanılarak Olympus® (Olympus, Almanya) kitiyle çalışıldı.

### ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Hastaların kiloları çıplak ayakla, normal giysileri içinde, 12 saatlik açlık sonrasında standart klinik baskülü ile kilogram cinsinden ölçüldü. NAN marka stadiyometre ile boyları metre cinsinden ölçülerek kaydedildi. Ağırlık /boy<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) formülü ile beden kitle indeksi (BKİ) hesaplandı. Hastaların bel çevresi ölçümleri, 0.6 cm eninde, esnemeyen ancak bükülebilen fibreglas bir mezura ile cm cinsinden ölçülmüştür. Bel çevresi, ksifoid çıkıntı ile umblikus arasındaki mesafenin en dar olduğu yerinden horizontal planda ölçüldü.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, ABD) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p < 0.05 düzeyinde değerlendirildi.

### BULGULAR

Yirmi beş PKOS'lu hastanın 31 reproduktif çağdaki anne ve kız kardeşleri ve 30 kontrol olmak üzere çalışmaya toplam 61 olgu ile başlandı. Bunlardan ikisi OGTT'lerini yaptırmamaları nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Yirmi dokuzu çalışma, 30'u kontrol olmak üzere toplam 59 olguyla çalışma sonlandırıldı.

Olguların metabolik durumlarını tanımlamak için yapılan demografik ve antropometrik ölçümlerinde yaşları 17 ile 52 arasında (ortalama yaş 33.16 ± 10.40), boyları 1.52 ile 1.73 arasında (ortalama boy 1.62 ± 0.05 m.), kiloları 45 ile 111 kg arasında (ortalama kilo 69.77 ± 12.61 kg), bel çevresi 65 ile 112 cm arasında (ortalama bel çevresi 85.93 ± 14.51 cm) değişmekte idi (Tablo 1).

Çalışma grubu olguların bel çevresi ortalaması 93.62 ± 15.93; kontrol grubunun bel çevresi ortalaması 78.50 ± 7.7 olup grupların bel çevreleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık görülmekteydi (p= 0.001). Çalışma ve kontrol grupları arasında, bel çevresi en belirgin olmak üzere ağırlık ve BKİ, çalışma grubu lehine anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Çalışma ve kontrol grubu, Tip 2 DM ve KVH gelişimi için biyokimyasal risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde belirgin bir istatistiksel anlamlılık göstermemekle birlikte çalışma grubunda HDL ve trigliserid düzeylerinin daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir (Tablo 2).

Endokrinolojik parametreler gruplar arasında karşılaştırıldığında; çalışma grubu olgularında estradiol ortalaması 71.17 ± 44.43 pg/mL iken kontrol grubunda estradiol ortalaması 109.77 ± 60.25 olarak saptandı ve grupların estradiol ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık görülmekteydi (p= 0.008) (Tablo 3).

Çalışma grubundaki olguları kendi aralarında, anne ve kız kardeşler olarak iki gruba ayırdığımızda, PKOS'lu hastaların annelerinin %46'sında, kız kardeşlerinin %14'ünde insülin direnci (**İnsülin >24 µU**), artmış BKİ (**>25 kg/cm<sup>2</sup>**) ve artmış trigliserid (**>150 mg/dL**) ile LDL (**>130 mg/dL**) düzeyleri dikkati çekmiştir (Tablo 4).

Ayrıca, PKOS'lu hastaların kız kardeşlerinin biyokimyasal ve endokrinolojik parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında; serum açlık glukoz, total kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bu-

**TABLO 1:** Tanımlayıcı özelliklerin gruplara göre dağılımı.

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Yaş (yıl)	33.41 ± 10.84	32.93 ± 10.15	0.861
Boy (m)	1.62 ± 0.04	1.62 ± 0.05	0.958
Kilo (kg)	74.03 ± 14.36	65.66 ± 9.12	0.011**
Bel çevresi (cm)	93.62 ± 15.93	78.50 ± 7.74	0.001**
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27.84 ± 4.83	24.74 ± 3.39	0.006**

\* Student t test. BKİ: Beden kitle indeksi.

\*\* p < 0.01.

**TABLO 2:** Biyokimyasal ölçümlerin gruplara göre dağılımı.

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Glukoz (mg/dL)	89.62 ± 7.45	95.40 ± 20.06	0.151
İnsülin (µU)	11.58 ± 5.88	10.27 ± 5.96	0.398
OGTT 2. saat (mg/dL)	110.22 ± 23.68	111.17 ± 16.60	0.862
HOMA	2.60 ± 1.40	2.53 ± 1.84	0.884
Total kolesterol (mg/dL)	185.58 ± 34.84	195.50 ± 33.47	0.270
HDL (mg/dL)	51.58 ± 11.55	56.73 ± 11.68	0.094
Trigliserid (mg/dL)	142.48 ± 64.04	117.16 ± 40.00	0.073
LDL (mg/dL)	118.27 ± 29.68	114.46 ± 27.22	0.609

\* Student t test.

p &lt; 0.01.

**TABLO 3:** Gruplara göre endokrinolojik sonuçların değerlendirilmesi.

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	P
	Ort ± SS (Medyan)	Ort ± SS (Medyan)	
*E2 pg/mL	71.17 ± 44.43	109.77 ± 60.25	0.008**
*DHEASO4 ug/dL	188.96 ± 82.01	189.25 ± 73.95	0.989
†FSH mIU/mL	6.09 ± 4.75 (5.17)	5.23 ± 2.18 (4.87)	0.864
†LH mIU/mL	5.87 ± 3.60 (5.46)	8.42 ± 7.63 (5.74)	0.392
††Total Testosteron ng/mL	0.64 ± 1.92 (0.24)	0.35 ± 0.20 (0.31)	0.252

\* Student t test.

††: Mann Whitney U Test.

\*\* p &lt; 0.01.

**TABLO 4:** Anne ve kız kardeşlerin bozulmuş metabolik parametrelerinin değerlendirilmesi.

	Anneler (n= 15)	Kız kardeşler (n= 14)
Bel çevresi >88 cm	%93.33 (n= 14)	%42.85 (n= 6)
BKİ >25 kg/cm <sup>2</sup>	%93.33 (n= 14)	%21.42 (n= 3)
İnsülin >24 µU	%6.66 (n= 1)	%0.00 (n= 0)
HOMA >2.7	%40.00 (n= 6)	%21.42 (n= 3)
Glukoz >100 mg/dL	%26.66 (n= 4)	%0.00 (n= 0)
OGTT >140 mg/dL	%13.33 (n= 2)	%7.14 (n= 1)
Trigliserid >150 mg/dL	%33.33 (n= 5)	%28.57 (n= 4)
LDL >130 mg/dL	%60.00 (n= 9)	%0.00 (n= 0)
HDL <50 mg/dL	%60.00 (n= 9)	%50.00 (n= 7)

lunmuştur. LDL, kilo, bel çevresi ise istatistiksel açıdan anlamlı bulunmasa da kontrol grubu ile kıyaslandığında vurgulanmaya değer ölçüde yüksek bulunmuştur (Tablo 5).

PKOS'lu hasta annelerinin biyokimyasal ve hormonal değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı istatistik testlerinde ise bel çevresi, kilo, serum trigliserid ve total testosteron düzeyleri anlamlı bulunmuş, LDL ve E2 düzeyleri ise dikkat çekici düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 6).

## TARTIŞMA

Reprodüktif çağdaki kadınlarda en sık görülen endokrinopati olan PKOS, ovaryen hiperandrojene mi olarak da anılmakta ve heterojen bir hasta grubunu kapsamaktadır. Bu farklılıklar; klinik tablo, serum androjen düzeyleri ve ovaryen morfoloji ile ilişkili olabilir. PKOS patogeneğinde, genetik faktörlerin önemli bir rol üstlenmiş oldukları konusunda kuşku olmamakla birlikte, kalıtımın şekli ve özellikleri tam olarak anlaşılammıştır.<sup>11,12</sup> Toplumda sık görülen birçok metabolik hastalık gibi PKOS da, farklı gen ile çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen bir multifaktöryel bozukluk gibi görünmektedir.

**TABLO 5:** PKOS'lu hasta kız kardeşlerinin ve kontrol grubunun biyokimyasal ve hormonal değerleri.

	Kız kardeşler	Kontrol Grubu	p
	(n: 14)	(n: 30)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Yaş(yıl)	23.21 ± 3.827	32.93 ± 10.154	0.001*
Boy(m)	1.65 ± .050	1.63 ± .056	0.336
Kilo(kg)	69.36 ± 18.045	65.66 ± 9.12	0.037
Bel çevresi (cm)	84.79 ± 15.47	78.5 ± 7.74	0.078
Glukoz (mg/dL)	85.57 ± 5.571	95.4 ± 20.066	0.01*
İnsülin (µU)	9.57 ± 3.70	10.27 ± 5.96	0.692
OGTT 2. saat (mg/dL)	105.54 ± 18.97	111.17 ± 16.60	0.336
HOMA	1.82 ± 0.73	2.53 ± 1.84	0.212
T.kolesterol(mg/dL)	163.29 ± 23.31	195.50 ± 33.47	0.002*
HDL (mg/dL)	53.14 ± 13.76	56.73 ± 11.68	0.375
Trigliserid (mg/dL)	122.79 ± 51.003	117.16 ± 40.00	0.693
LDL (mg/dL)	98.36 ± 16.832	114.46 ± 27.22	0.021
E2 pg/mL	68.58 ± 53.28	109.77 ± 60.25	0.034
DHEASO4 ug/dL	227.64 ± 83.35	189.25 ± 73.95	0.160
FSH mIU/mL	4.68 ± 1.78	5.23 ± 2.18	0.129
LH mIU/mL	4.98 ± 2.37289	8.42 ± 7.63	0.032
T.Testosteron ng/mL	1.14 ± 2.79	0.35 ± 0.20	0.330

\*p &lt; 0.01.

Student t test.

**TABLO 6:** PKOS'lu hasta annelerinin ve kontrol grubunun biyokimyasal ve hormonal değerleri.

	Anneler	Kontrol Grubu	p
	(n: 15)	(n: 30)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Yaş (yıl)	42.93 ± 4.51	32.93 ± 10.15	0.001*
Boy (m)	1.61 ± 0.38	1.63 ± 0.56	0.245
Kilo (kg)	78.40 ± 8.26	65.66 ± 9.12	0.001*
Bel çevresi (cm)	101.87 ± 11.60	78.5 ± 7.74	0.001*
Glukoz (mg/dL)	93.4 ± 7.10	95.4 ± 20.066	0.628
İnsülin (µU)	13.45 ± 6.97	10.27 ± 5.96	0.118
OGTT 2. saat (mg/dL)	114.57 ± 27.33	111.17 ± 16.60	0.615
HOMA	2.81 ± 1.47	2.53 ± 1.84	0.285
Total kolesterol(mg/dL)	206.40 ± 31.01	195.50 ± 33.47	0.288
HDL (mg/dL)	50.13 ± 9.31	56.73 ± 11.68	0.040
Trigliserid (mg/dL)	160.87 ± 70.97	117.16 ± 40.00	0.01*
LDL (mg/dL)	136.87 ± 27.07	114.46 ± 27.22	0.130*
E2 pg/mL	73.4 ± 36.90	109.77 ± 60.25	0.030
DHEASO4 ug/dL	155.43 ± 66.5	10.35 ± 0.20	0.132
FSH mIU/mL	7.32 ± 7.32	5.23 ± 2.18	0.566
LH mIU/mL	6.64 ± 4.33	8.42 ± 7.63	0.325
T.Testosteron(ng/mL)	0.21 ± 0.21	89.25 ± 73.95	0.004*

\*p &lt; 0.01.

Student t test.

Premenopozal dönemdeki PKOS'lu kadınlarda 'metabolik sendrom (MBS)' prevalansı %33-44 arasındadır.<sup>13-17</sup> PKOS'lu hastaların %50-70'inde görülen insülin rezistansı MBS gelişimine önemli katkı sağlamakla birlikte, bu metabolik bozukluk KVH risk artışını da sinerjistik etki ile tetiklemektedir.<sup>18-21</sup> Bu sebeple PKOS'lu kadınlar KVH ve Tip 2 DM gelişimi yönünden riskli hastalardır.<sup>22</sup> 'Ulusal kolesterol eğitim programı; Erişkin tedavi paneli (NCEP ATP III)'nin hazırladığı rehberine göre MBS tanısı için aşağıdaki anormalliklerden 3 ya da daha fazlası olmalıdır.<sup>23</sup> Kadınlarda bel çevresi >88cm; açlık kan şekeri >110 mg/dL; açlık serum trigliseridi >150 mg/dL; serum HDL-C <50 mg/dL; ve kan basıncı >130/85 mmHg.

Patogenezin aydınlatılmasına yardımcı olmak için yapılan çalışmamızda PKOS'lu hastaların annelerinin %46'sında, kız kardeşlerinin %14'ünde metabolik parametrelerin bozulduğu görülmüştür (Tablo 4). PKOS'lu hastaların kız kardeşlerinde; serum açlık glukoz, total kolesterol düzeyleri, annelerinde ise bel çevresi, kilo, serum trigliserid düzeyleri istatistiki olarak kontrol grubuna göre

anlamli düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 5, 6). Kashar-Miller ve ark.nın yaptığı çalışmada ise yaklaşık olarak annelerin %35 ve kız çocuklarının %40'ının metabolik parametreleri bu hastalıktan etkilendiği gösterilmiştir.<sup>24</sup> Lunde ve ark.nın yaptığı çalışmada ise, PKOS'lu hastaların kız kardeşlerinde PKOS ile ilgili semptomlar %31.4 olarak saptanırken, erkek kardeşlerde erken yaşta kellik ve artmış saç kaybı olan olguların oranının kontrol grubuna göre anlamli olarak artmış olduğu tespit edilmiştir.<sup>25</sup> Benzer olarak; Benitez ve ark.nın, yaptığı bir çalışmada da PKOS'lu hastaların yakınlarında metabolik bozuklukların 2.7 kat arttığı bulunmuş, ayrıca bu metabolik bozuklukların anne ve büyük annelerde daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır.

Bu metabolik parametrelerden en önemlisi olan ve PKOS ile ilişkisi kanıtlanmış olan insülin direnci ve tip 2 DM gelişimi PKOS'lu olguların aile bireylerinde de daha yüksek oranda bildirilmiştir.<sup>6,26,27</sup> Bizim çalışmamızda da PKOS'lu hastaların annelerinde %46 oranında artmış insülin direnci (İnsülin >24 µU) saptanmıştır. Bu sonuçta patogeneze genetik kökeni ve insülin metabolizması bozukluğunun önemini desteklemektedir. Ehrmann ve ark.nın 122 PKOS'lu hasta üzerinde yaptığı çalışmada bu hastaların 43 (%35)'ünde bozulmuş glukoz toleransı bulunurken 12 (%10)'sinde insüline bağımsız DM bulunmuş ve bu diyabetik hastaların birinci derece yakınlarının BKİ'lerinin anlamli oranda yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>21</sup>

İnsülin doğrudan over dokusunu, dolaylı olarak da hipofizi uyararak ovaryen androjen üretimini stimule etmektedir.<sup>18,21</sup> Ancak çalışmamızda, çalışma grubu ile kontrol grubunun androjen düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamli bir fark bulunamamıştır. Sadece anneleri kontrol grubu ile karşılaştırdığımız istatistik testlerinde ise total testosteron düzeyleri kontrol grubundan anlamli düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 6). Kız kardeşlerde ise bulgular arada bir fark olmadığını göstermiştir (Tablo 5). Bu da örneklem sayısının yetersizliği ile ilişkilendirilmiştir.

PKOS'da obezite görülme sıklığı ise %40-60 olarak bildirilmektedir.<sup>28</sup> Toplumda genel obezite prevalansına bağlı olarak farklı ülkelerdeki PKOS

hastalarında obezite prevalansı farklılık gösterebilir. Obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santal obezite tipinde olup, PKOS'lu hastalara ek riskler getirmektedir.<sup>29,30</sup> Trent ve ark.nın PKOS'lu adölesanlar üzerinde yaptığı çalışmada da bu hastalarda obezite artışının varlığı ve obezite tedavisinin hastaların yaşam kalite indeksini yükseltmede en önemli faktör olduğu tespit edilmiştir.<sup>31</sup> Çalışmamızda da uyumlu olarak PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde BKİ ve bel çevrelerinde kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik tespit edilmiştir. Ayrıca çalışma grubunda yaş ilerledikçe BKİ ve bel çevresinin arttığı gösterilmiştir. BKİ; 15 annenin 14 (%93)'ünde; 14 kız kardeşin 6 (%43)'sında 25'in üzerinde saptanmıştır.

PKOS'lu hastaların annelerinin %60'ında LDL değerleri 130 mg/dL üzerinde izlenirken, kız kardeşlerin hiçbirinde patolojik LDL düzeyi ile karşılaşmamıştır. Ayrıca çalışma grubu ile kontrol grubu arasında LDL, trigliserid ve HDL düzeyleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Yılmaz ve ark.nın yaptığı çalışmada PKOS'lu hastaların yakınlarında LDL, trigliserid ve HDL düzeyleri bakılmış olup, kontrol grubuna göre çalışma grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.<sup>32,33</sup>

Yılmaz ve ark.nın yaptığı çalışmada kontrol grubu lipid parametrelerinin düşük bulunması bi-

zim çalışmamızdaki kontrol grubu lipid düzeylerinin ise yüksek olması bu sonuca sebep olabilir. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında da Türkiye'de lipid parametreleri ortalama trigliserid: 126 mg/dL, HDL: 44.9 mg/dL, LDL: 122.4 mg/dL olup bizim çalışma ve kontrol grubu sonuçlarımızla uyumludur. Dislipideminin PKOS'lu hastaların yakınlarında var olabildiğini gösterebilmek için daha fazla sayıda olguyu içeren çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; çalışmamız hastalığın genetik bağlantısının olduğunu ancak bunların da ilerleyen reproduktif yaşlarda sıklığının arttığını göstermektedir. Kız kardeşlerde açlık glukoz ve total kolesterol düzeyleri, annelerde ise bel çevresi, kilo, serum trigliserid düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu da PKOS'lu hasta yakınlarında obezite ile beraber glukoz intoleransı ve lipid metabolizmasının bozulduğunu göstermektedir

PKOS olan hastaların birinci derece akrabalarının KVH ve Tip 2 DM gelişimi yönünden risk altında oldukları dikkati çekmektedir. PKOS'lu hastaların yakınlarına, yaşam tarzı değişiklikleri, diyet ve gerekirse tıbbi tedavinin uygulanması gibi koruyucu önlemler konusunda daha fazla ilgi gerektiğini vurgulamak isteriz.

## KAYNAKLAR

- Carmina E, Lobo RA Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):1897-9.
- Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2434-8.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):19-25.
- Yıldız BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004;8(6):649-56.
- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18(6):774-800.
- Dunaif A. Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;86(Suppl 1):S13-4.
- Hague WM, Adams J, Reeders ST, Peto TE, Jacobs HS. Familial polycystic ovaries: a genetic disease? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;29(6):593-605.
- Lunde O, Magnus P, Sandvik L, Høglø S. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 1989;28(1):23-30.
- Legro RS. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: treating a phenotype without a genotype. *Mol Cell Endocrinol* 1998;145(1-2):103-10.
- Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):38-43.
- Menke MN, Strauss JF 3rd. Genetic approaches to polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(4):355-9.
- Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(2):103-11.
- Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsburg KE, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(11):2414-21.

14. Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A, Terzi T, Loi V, Vatalas IA, et al. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2740-6.
15. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F, Tauchmanová L, et al. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):2-5.
16. 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(1):141-6.
17. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365(9468):1415-28.
18. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999;340(17):1314-20.
19. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999;83(9B):25F-29F.
20. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Festa A, Bergman RN, Mykkänen L, Karter A, et al. Low insulin sensitivity (S(i) = 0) in diabetic and nondiabetic subjects in the insulin resistance atherosclerosis study: is it associated with components of the metabolic syndrome and nontraditional risk factors? *Diabetes Care* 2003;26(10):2796-803.
21. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352(12):1223-36.
22. Apridonidze T, Essah PA, Luomo MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):1929-35.
23. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
24. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001;75(1):53-8.
25. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, Høglø S. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 1989;28(1):23-30.
26. Unluturk U, Harmanci A, Kocaepe C, Yildiz BO. The Genetic Basis of the Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review Including Discussion of PPAR-gamma. *PPAR Res* 2007;2007:49109.
27. Sir-Petermann T, Angel B, Maliqueo M, Carvajal F, Santos JL, Pérez-Bravo F. Prevalence of Type II diabetes mellitus and insulin resistance in parents of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia* 2002;45(7):959-64.
28. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metab* 1962;22:325-38.
29. Björntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl* 1988;723:121-34.
30. Aktaran S, Akarsu E, Çelik A, Altunören O. [Correlation of elevated plasma homocysteine levels with insulin resistance regardless of obesity in polycystic ovary syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(4):508-12.
31. Trent M, Austin SB, Rich M, Gordon CM. Overweight status of adolescent girls with polycystic ovary syndrome: body mass index as mediator of quality of life. *Ambul Pediatr* 2005;5(2):107-11.
32. Yılmaz M, Bukan N, Ersoy R, Karakoç A, Yetkin I, Ayvaz G, et al. Glucose intolerance, insulin resistance and cardiovascular risk factors in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005;20(9):2414-20.
33. Çakır İ, Ünlühızarcı K. [Metabolic disorders in polycystic ovary syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2009;2(2):31-6.