



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. ZEKAI TAHIR BURAK KADIN SAğLIğI
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
Başhekim: Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN

NORMAL VE AşIRI KİLOLU/OBEZ POLİKİSTİK OVER
SENDROMLU HASTALARDA SERUM PROPROTEİN
CONVERTASE SUBTİLİSİN-KEXİN TİP 9 (PCSK-9)
DÜZEYLERİ

Dr. Sinem ELDEM
UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. ZEKAI TAHİR BURAK KADIN SAğLIğI
EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Başhekim: Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN

NORMAL VE AŞIRI KİLOLU/OBEZ POLİKİSTİK OVER
SENDROMLU HASTALARDA SERUM PROPROTEİN
CONVERTASE SUBTİLİSİN-KEXİN TİP 9 (PCSK-9)
DÜZEYLERİ

Dr. Sinem ELDEM
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Yasemin TAŞCI

ANKARA/2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3.MATERYAL VE METOD.....	26
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKÇA.....	48
8. EKLER.....	57

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi aldığım Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ni ülkemizde bilime yön veren bir merkez haline getirmek için emek harcayan ve her zaman bizleri dinleyip daha iyisini hedeflememiz için bize yol gösteren hastane yöneticisi Sayın Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN'e

Uzmanlık eğitimimde hekimlik sanatının inceliklerini öğreten, şartlar ne olursa olsun kadın doğumu ve cerrahiye bize sevdiren, tutkuyla çalışan, öğrenen ve öğreten başta tez hocam Doç. Dr. Yasemin TAŞCI olmak üzere değerli klinik şeflerimize, başasistanlarımıza ve uzmanlarımıza,

Uzmanlık tezimde destekleri ve emekleriyle ile bana yardımcı olan Doç. Dr. Rahime Bedir FINDIK ve Dr. Almıla Şenat AYDIN'a,

Tezimin istatistiksel analizlerinde tecrübelerini benimle paylaşan Doç. Dr. Recep BİNDAK'a,

Büyük ve güzel bir aile haline geldiğimiz sevgili eş kıdemlilerime,
Beraber çalışma fırsatı bulduğum değerli asistan arkadaşlarıma,
Ekip çalışmasının önemini bize hatırlatan hastanemizin değerli personel ve hemşirelerine,

Sevgileri, emekleri ve destekleriyle her zaman yanımda olan, varlıklarından güç aldığım beni bugünlere getiren değerli aileme,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sinem ELDEM

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AE-PCOS	: Androgen Excess and PCOS Society
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
AMH	: Anti-Müllerian Hormon
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DM	: Diabetes Mellitus
E2	: Östradiol
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
HDL-K	: High Density Lipoprotein (Yüksek dansiteli lipoprotein) Kolesterol
HOMA	: Homeostasis Model Assesment
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL-K	: Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein) Kolesterol
LDL-R	: Düşük Dansiteli Lipoprotein Reseptörü
LH	: Luteinizan Hormon
mFG	: Modifiye Ferriman Gallwey Skoruması
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PCSK9	: Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL-K	: Very Low Density Lipoprotein (Çok düşük dansiteli lipoprotein) Kolesterol

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. PKOS Tanı Kriterleri	10
Tablo 2. Adölesanda PKOS	11
Tablo 3. PKOS’da Fenotipik Sınıflama	11
Tablo 4. PKOS Ayırıcı Tanı.....	12
Tablo 5. Menstrüel Düzensizlik Tanımlaması	13
Tablo 6. 75 gr OGTT Yorumlanması (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus Kılavuzu- 2018)	16
Tablo 7. PKOS Risk Faktörleri ve Hedef Lipit Değerleri.....	18
Tablo 8. ‘International Diabetes Federation-2005 yılı’ Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	19
Tablo 9. Framingham Risk Skorlaması.....	22
Tablo 10. Olguların Demografik ve Antropometrik Özellikleri	30
Tablo 11. Olguların Framingham Kardiyovasküler Hastalık Risk Skorlarının Karşılaştırılması.....	30
Tablo 12. Olguların Metabolik Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	31
Tablo 13. Olguların Metabolik ve Hormonal Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	32
Tablo 14. PKOS Olgularının Serum PCSK9 Seviyelerinin Karşılaştırılması.....	32
Tablo 15. Normal, Aşırı Kilolu ve Obez Olguların Serum PCSK9 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	34
Tablo 16. PKOS Olgularının Antropometrik Parametrelerinin Serum PCSK9 ile Korelasyonu.....	34
Tablo 17. PKOS Olgularının Metabolik Parametrelerinin Serum PCSK9 ile Korelasyonu.....	35

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Fetal Androjen Fazlalığının PKOS Patolojisindeki Yeri	5
Şekil 2. PKOS- İnsülin Direnci	6
Şekil 3. Proprotein Konvertaz Subtilisin/Keksin Tip 9 (PCSK9)	23
Şekil 4. PCSK9- LDL-R Etkileşimi	24
Şekil 5. Normal Kilolu ve Aşırı Kilolu/Obez PKOS Olgularının Serum PCSK9 Düzeyleri.....	33



ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı lipit metabolizması ile ilişkili metabolik bir belirteç olan serum Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Tip 9 (PCSK9) düzeylerinin normal ve aşırı kilolu/obez polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarda karşılaştırılması; ayrıca serum PCSK9 seviyelerinin kardiyovasküler hastalık riskini ortaya koymakta kullanılan Framingham risk skorlarıyla ve metabolik parametrelerle ilişkisinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Bu prospektif gözlemsel çalışmaya Nisan 2017 – Ekim 2017 tarihleri arasında Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Reprodüktif Endokrinoloji Bölümüne başvuran 16-36 yaşları arasında Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromlu toplam 80 olgu dahil edildi. Vücut kütle indeksi (VKİ) $< 25 \text{ kg/m}^2$ olan 40 PKOS olgusunun normal kilolu grubu, VKİ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan 40 PKOS olgusunun aşırı kilolu/obez grubu oluşturması planlandı. Hastaların bel / kalça ölçümleri ve kan basıncı değerleri kaydedildi. Menstruasyonun 2. ve 3. günleri, gece açlığını takiben tüm hastaların açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri/ 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT), insülin ve lipid düzeyleri ölçüldü. Homeostatic Model Assessment-Insulin Rezistans (HOMA-IR) hesaplandı. Serum PCSK9 düzeyleri ticari kit kullanılarak ELISA tekniğiyle ölçüldü. 30 yaş üstü hastalar için 10 yıllık ve tüm hastalar için 30 yıllık Framingham kardiyovasküler hastalık risk skorları hesaplandı.

BULGULAR: VKİ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan PKOS grubunun serum PCSK9 düzeyi (27,57 ng/ml) VKİ $< 25 \text{ kg/m}^2$ olan gruba (9,45 ng/ml) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p= 0,009$). Serum PCSK9 seviyesiyle 10 yıllık Framingham risk skoru, açlık insülin, HOMA-IR, VLDL-K, HDL-K, trigliserid ve total testesteron düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Serum PCSK9 düzeyi ile LDL-K, total kolesterol, 30 yıllık Framingham risk skoru ve Anti-Müllerian Hormon (AMH) düzeyleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı, AKŞ ve 75 gr OGTT değerleriyle ise negatif korele olduğu izlendi.

SONUÇ: Bu prospektif çalışma ile serum PCSK9 düzeyinin 30 yıllık Framingham risk skorları, LDL-K ve total kolesterolle olan korelasyonu nedeniyle PCSK9'un PKOS olgularında bir kardiyovasküler hastalık risk belirteci olarak

kullanılabileceği gösterilmiştir. Reprodüktif dönemdeki PKOS olgularında serum PCSK9 seviyesine göre PKOS ile ilişkili metabolik hatta reprodüktif bozuklukların tedavisinde PCSK9 antikorlarının kullanılıp kullanılmayacağı ileride planlanan geniş kapsamlı çalışmalarla açığa kavuşturulabilir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Tip 9 vücut kitle indeksi, Kardiyovasküler hastalık risk skoru



ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study is to compare serum Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Tip 9 (PCSK9) levels between the polycystic ovary syndrome (PCOS) patients with normal weight and overweight/obese, also to investigate relationship between the PCSK9 levels, Framingham cardiovascular risk score and metabolic parameters.

MATERIAL and METHODS: Between April 2017 and October 2017, 80 patients with PCOS between the ages 16-36 years who were admitted to the Reproductive Endocrinology Unit of Zekai Tahir Burak Education and Research Hospital were included in the study. Of a total of 80 participants, 40 patients with BMI < 25 kg/m² were normal weight group and 40 patients with BMI ≥ 25 kg/m² were overweight/obese group. PCOS was defined in according to Rotterdam criteria. Anthropometric features of all cases were recorded. On days 2 and 3 of the menstruation, after the 12 hours hunger; fasting insulin, blood glucose levels, 75 gr oral glucose tolerance test (OGTT) and lipid parameters were measured. HOMA-IR was calculated. Serum PCSK9 level was measured by ELISA technique. Patients who are older than 30 years the 10 years Framingham cardiovascular risk score and for all patients 30 years Framingham cardiovascular risk score was calculated.

RESULTS: Serum PCSK9 levels were significantly higher in PCOS patients whose BMI was 25 kg/m² ≥ (27,57 ng/ml) compare to BMI 25 kg/m² < group (9,45 ng/ml) (p=0,009). There are no relationship between PCSK9 levels and 10 years Framingham score, fasting insulin, HOMA-IR, VLDL-K, HDL-K, triglyceride and total testosterone levels. There are positive correlation between PCSK9 and LDL-K, total cholesterol, 30 years Framingham risk score and anti-müllerian hormone (AMH). On the other hand there is negative correlation between PCSK9 and fasting glucose and 75 gr OGTT.

CONCLUSION: With this prospective study according to correlation between serum PCSK9 level and 30 years Framingham risk score, LDL and total cholesterol, PCSK9 can be used for cardiovascular risk marker in PCOS patients. According to the serum PCSK9 level detected in the reproductive periods of PCOS

patients PCSK9 antibodies can be used for the treatment of metabolic and reproductive diseases in PCOS and this can be investigated in the future studies.

Key words: Polycystic ovary syndrome, Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9, body mass index, Cardiovascular disease risk score



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların yaklaşık % 6 - 10' unda görülen bir hastalıktır (1). PKOS oligomenore, hiperandrojenizm ve ultrasonografide saptanmış polikistik yapıda overlerle karakterize bir patolojidir. PKOS hastalık tablosunu oluşturan nedenler konusunda birçok mekanizma ve teori öne sürülmüştür; ancak halen patofizyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. PKOS hastaları reproduktif (adet düzensizliği, hirsutizm, infertilite ve gebelik komplikasyonları), metabolik (insülin direnci, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler risk faktörleri) ve psikolojik (anksiyete, depresyon, bedensel imaj) sorunlarla karşımıza çıkmaktadırlar.

PKOS'u olan hastalarda kardiyovasküler ve metabolik risklerin önceden belirlenmesi uzun dönemde gelişecek komplikasyonları önlemek için önemlidir. Hastanın vücut kitle indeksi, bel kalça oranı, kan basıncı, glukoz, lipit değerleri izlenmelidir. PKOS hastalarında yapılan birçok çalışmada C-reaktif protein (CRP), homosistein, iskemi modifiye albümin (İMA), apoprotein B/A1 oranı, plazminojen aktivatör inhibitör-1, interlökinler, tümör nekrozis faktör (TNF- α) gibi bazı belirteçlerin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir (2). Bunun dışında ultrasonografik olarak karotis arter intima-media kalınlık ölçümü, epikardiyal yağ kalınlık ölçümü, koroner ve aortik kalsifikasyon, aort çapının ölçümü PKOS' da artmış olarak bulunan kardiyovasküler risk belirteçleridir (3).

PCSK9 2003 yıllarının başında polimeraz zincir reaksiyonu tekniğiyle proprotein konvertaz ailesinin 9. üyesi olarak tanımlanmıştır (4) PCSK9 seviyelerinin yüksek olması veya PCSK9'un fonksiyon kazandıran mutasyonları durumunda hem intraselüler hem ekstraselüler yollardan LDL reseptörlerine bağlanıp, PCSK9-LDLR kompleksinin lizozomlarda yıkılmasına neden olur (5). Bu durum LDL-R sayısının hücre yüzeyinde azalmasına ve bunun sonucunda da LDL-K seviyesinin artmasına neden olmaktadır. PCSK9 yüksekliğinin kardiyovasküler hastalık risk artışına neden olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (6, 7). Henüz faz 3 klinik çalışma safhasında olmasına rağmen Anti-PCSK9 monoklonal antikorlar (mAb) ile LDL-K seviyelerinin %70 oranında azaltılabilmesi dislipidemi tedavisinde yeni bir yol açmaktadır (8).

Teka ve granüloza hücreleri LDL-K'ü hücre içine LDL-R ile direk alırken, LDL-K ovaryan folikül sıvısına kan-folikül bariyerinden geçerek girmektedir. Bu nedenle lipid metabolizmasındaki bozuklukların ovaryan steroid hormon sentezini bozmak suretiyle foliküllerin gelişmesini ve fonksiyonunu göstermesini engellediği bilinmektedir (9, 10). Bu bilgiler doğrultusunda PKOS'daki ovaryan disfonksiyon ve dislipideminin patogenezinde PCSK9'un rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmanın amacı; normal kilolu ve KVH riski yüksek olan aşırı kilolu/obez polikistik over sendromlu hastalarda, serum PCSK9 düzeylerinin karşılaştırılmasıdır. Sekonder amaç; PCSK9 düzeyinin, metabolik parametreler ve Framingham kardiyovasküler hastalık risk skorlarıyla ilişkisinin araştırılmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Polikistik over sendromu reproduktif yaş grubundaki kadınlarda en sık görülen endokrin ve metabolik bozukluklardandır. PKOS oligomenore, hiperandrojenizm ve ultrasonografide saptanmış polikistik yapıda overlerle karakterize bir patolojidir. PKOS hastaları reproduktif (adet düzensizliği, hirsutizm, infertilite ve gebelik komplikasyonları), metabolik (insülin direnci, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler risk faktörleri) ve psikolojik (anksiyete, depresyon, bedensel imaj) sorunlarla karşımıza çıkarlar. Avrupa, Avustralya, Asya ve Amerika Birleşik Devletlerinden yapılan populasyon çalışmalarında PKOS prevalansı; National Institutes of Health (NIH) kriterlerine göre % 6, Rotterdam kriterlerine göre % 10, Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) kriterlerine göre % 10 olarak saptanmıştır (1). Etnik ve coğrafi farklılıkların prevalansını etkilediği bilinmekte olup ülkemizden yapılan bir çalışmada NIH, Rotterdam ve AE-PCOS kriterlerine göre PKOS prevalansı sırasıyla % 6.1, %19.9 ve %15.3 olarak saptanmıştır (11).

2.2. TARİHÇE

PKOS tablosu tarihte ilk kez Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Hipokrat (M.Ö. 460 – M.Ö. 377) kendi yazdığı kadın hastalıkları kitabında şöyle der: *“Menstrüasyonları üç günden az olan ya da yetersiz olan kadınlar sağlam ve erkeksi bir görünüm sergiliyor; Ancak çocuk sahibi olma konusunda endişe etmiyorlar ve hamile kalmıyorlar.”* Efesli Soranus (M.S. 98-138) ise jinekoloji kitabında şunları belirtir: *“bazen menstruasyonun gerçekleşmemesi de doğaldır ... Bedenleri maskülen tipte olan kişiler için de doğaldır ... Menstruasyon görmeyenlerin çoğunun maskülen ve steril kadınlar gibi oldukça sağlıklı olduklarını görmekteyiz.”* (12). İnfertil bir olguda bilateral kistik dejenerasyon gösteren büyük overler ilk kez 17.yüzyılın sonunda Vallisneri tarafından rapor edilmiştir. 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından amenoreesi olan, hirsutizmi ve polikistik overleri bulunan 7 olgu bildirilmiş ve hastalık “Stein- Leventhal Sendromu” olarak tanımlanmıştır (13). Bu araştırmacılar over yüzeyindeki kalınlaşmanın ovulasyonu engellediğini düşünmüşler ve ovaryan biyopsi yaptıkları hastalarda menstrasyonun yeniden başladığını gözlemlemeleri

üzerine ovaryan wedge rezeksiyonu operasyonunu bulmuşlardır. Wedge rezeksiyon operasyonu sonrasında tüm olgularda menstruel siklusların düzenli hale geldiği ve iki tanesinin gebe kaldığı belirtilmiştir (14). Pek çok araştırmacı kistik overlerin etyolojisini açıklamaya çalışmıştır. Fogoue ve Massabuau 3 potansiyel mekanizmadan bahsetmiştir: inflamasyon, konjesyon ve distrofi. 1958 yılında ise Mc Arthur ve arkadaşları PKOS'lu hasta grubunda idrarda Luteinleştirici Hormon (LH) yüksekliğini göstermişlerdir (15).

2.3. PATOFİZYOLOJİ

Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, kompleks bir hastalıktır. Androjen fazlalığı PKOS hastalarının % 60-80'inde gözükmektedir ve bu hastalığın patofizyolojisinin merkezinde yer almaktadır. Genetik, metabolik ve çevresel faktörler, intrauterin dönem ve nöroendokrin sistemle ilgili patolojiler hiperandrojenizme yol açarak PKOS tablosunun oluşmasına neden olmaktadır.

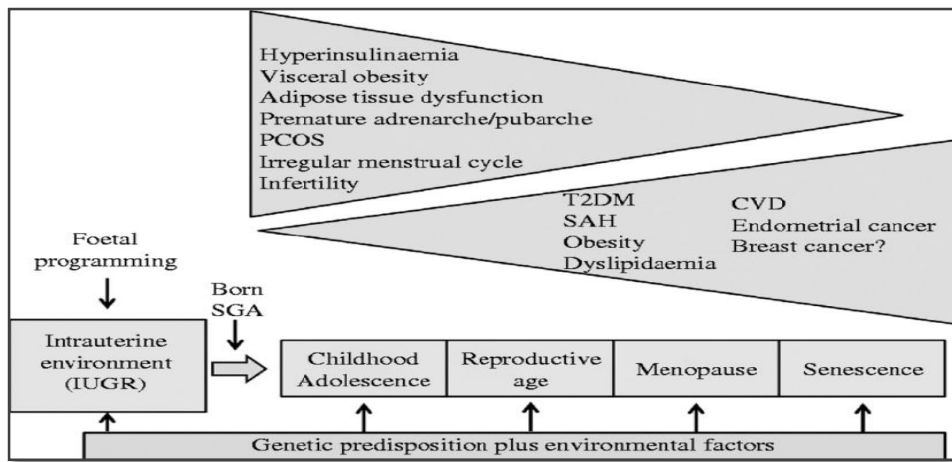
2.3.1. Genetik

PKOS'ta genetik geçişe dair bulgular gittikçe artmaktadır. Birçok çalışma otozomal olarak taşınan dominant bir durumu ifade etmektedir. PKOS'lu kadınların kız kardeşlerinin yaklaşık % 50'sinde total ve serbest testesteron artmış olup, annelerin % 35'i de etkilenmiş olarak saptanmıştır(16). PKOS bulunan ailelerde insülin direnci durumu çok daha sık görülmektedir ve bu durumdan erkekler de etkilenmektedir. PKOS bulunan kadınların annelerinde dislipidemi, yüksek androjen ve insülin direncinin serum markerleri yüksek saptanmıştır PKOS'lu kadınların ailelerinde β -hücresinin az çalışmasının genetik geçişli olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. PKOS gelişimi ile ilgili olduğu düşünülen genler sitokrom P450c-17 α enzimini kodlayan CYP17A (sitokrom P450, aile 17, altaile A) geni, P450 yan zincir kırılma enzimini kodlayan CYP11A (sitokrom P450, aile 11, altaile A) geni ve insülin genidir.TNF-R (tümör nekroz faktör reseptörü) ve PPAR (peroksizom proliferatör aktivite edilen reseptör gama) genlerindeki polimorfizmler PKOS ile ilişkilendirilmektedirler (17). Bunlara ek olarak yapılan mikrodizin çalışmalarında PKOS'lu teka hücreleri ile normal teka hücreleri kıyaslandığında aldehit dehidrogenaz

6, retinol dehidrogenaz 2 ve transkripsiyon faktörü GATA6 (GATA bağlayıcı protein 6) genlerinin ifadelerinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (17).

2.3.2. İntrauterin Dönem

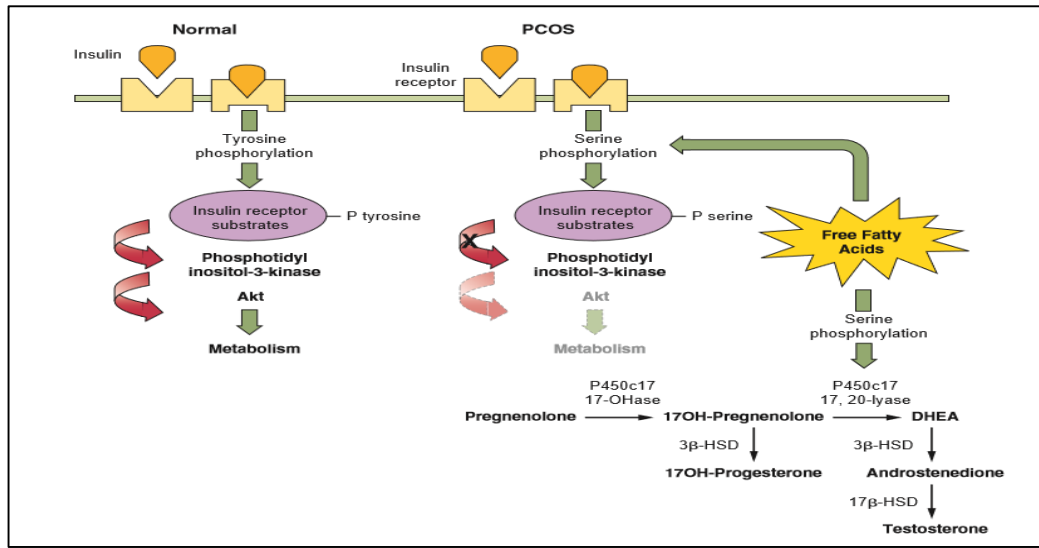
PKOS' un risk faktörlerini tanımlamada prenatal döneme odaklanılmıştır. İntrauterin dönemde yüksek seviyede androjen maruziyeti doğum sonrası androjen düzeyleri normal olsa bile bu hastaların adölesan döneminde PKOS gelişme riskini artırır (18). İntrauterin dönemde aşırı androjene maruz kalmış primatlarda yapılan çalışmada hem hipotalamik-pituiter-ovarian aksın hemde hipotalamik-pituiter-adrenal aksın bozulduğu izlenmiştir (19). Ek olarak bu primatlarda androjenin bir diğer etkisi insülin rezistansı gelişimine olan katkısıdır. İnsülin rezistansı visseral yağlanma, bozulmuş glukoz metabolizması, dislipidemiye yol açmaktadır . Tüm bu gözlemler hem insanlarda hem primatlarda bu sendromun patogenezinde epigenetik ve fetal programın potansiyel rolü olduğunu düşündürmektedir (20). Örneğin intrauterin gelişme geriliği veya yüksek doğum ağırlığına yol açacak aşırı nutrisyonel kaynağın, PKOS ile sonuçlanacak gelişimsel yolları başlattığı öne sürülmüştür. Doğum sonrası ilk yıl düşük doğum ağırlıklı bebekteki hızlı kilo alımı veya gestasyonel yaşa göre büyük bebekteki sürekli yağlanma, prematür adrenarşi hızlandıracak ve bu durum PKOS için karakteristik visseral obezite, hiperandrojenizm ve insülin rezistansının habercisi olacaktır. Subkütan yağ dokusunun artması hiperinsülinemi ve hiperinsülinemik androjen fazlalığı ile ilişkilidir (21) (Şekil-1).



Şekil 1. Fetal Androjen Fazlalığının PKOS Patolojisindeki Yeri

2.3.3. İnsülin sekresyon ve aktivasyonu

PKOS'lu hastalardan alınan deri fibroblastları, kas ve adiposit kültürlerinden yapılan çalışmalar insülin rezistansının reseptör sonrası sinyal yollarındaki defektten kaynaklandığı göstermiştir (22, 23) (Şekil-2). Zayıf ve obez PKOS'lularda insülin reseptör sayısının azalmadığı; ancak insülin reseptörlerindeki serin rezidü fosforilasyonunda artış ve insülinle stimüle olan tirozin rezidü fosforilasyonunda azalma saptanmıştır. İnsülin reseptörünün serin fosforilasyonu sonucu oluşan substratlar PI-3K ile bağlanmayı engeller ve sonuç olarak insülin sinyalizasyonu inhibe olur. Serin fosforilasyonu intraselüler serbest yağ asitleri metabolitleri tarafından da indüklenir ve in vivo şartlarda insülin rezistansına neden olur (24). Aynı zamanda insülin direnci sonucu artmış serbest yağ asitleri P450c17 serin fosforilasyonu yaparak 17-20 liyaz aktivitesinin artmasına ve sonuç olarak da androjen üretiminin artmasına neden olur (25, 26). Çok sayıda çalışma insülinin ovaryan teka hücrelerinden androjen yapımını arttırdığını göstermiştir (27). Aynı zamanda insülin hepatik SHBG üretimini inhibe ederek de hiperandrojenizme neden olur. İnsülin ovaryan androjen üretimini teka/interstisyel hücreler üzerindeki insülin reseptörlerine bağlanarak stimüle eder (28). Yüksek konsantrasyonlarda insülin aynı zamanda insülin reseptörlerine yapıcı benzeyen ve aynı mekanizmayı kullanan IGF-1 reseptörlerine de (hibrid reseptör) bağlanır (29).



Şekil 2. PKOS- İnsülin Direnci (30)

2.3.4. Gonodotropin Sekresyon ve Aktivasyonu

PKOS'lularda LH salınım frekansı normal ovule olan kadınlara göre daha sabittir ve saatte bir kez salınım gösterir. Bu durum aynı zamanda GnRH salınım frekansını da yansıtmaktadır (31). Bu artmış LH salınım frekansı intrensek hipotalamus disfonksiyonuna veya periferik anormal feedback sinyalizasyonuna bağlı olabilir (32). Aynı zamanda artan androjen seviyeleri östrojen ve progesteronun LH üzerindeki feedback etkisine duyarlılığını azaltarak LH salınım frekansını artırır. Fetal hayatta (maternal hiperandrojenizm, klasik konjenital adrenal hiperplazi), adolesan dönemde (prematür adrenarş, geç başlangıçlı adrenal hiperplazi) veya yetişkinlik dönemindeki (obezite, hiperinsülinemi) hiperandrojenizm, GnRH sekresyonundaki feedback mekanizmalarında anormalliğe neden olarak LH sekresyonunun artmasına sonuç olarak ovaryan androjenlerin artışına neden olur (33, 34).

2.3.5. Nöroendokrin Sistem

PKOS modeli geliştirilen hayvan çalışmalarında hipotalamik-hipofizer aksın ve hiperandrojenizmin bu aksla ilişkisinin PKOS patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle hipotalamusta arkuat nüklestaki iki nükleus grubunun PKOS patofizyolojisinde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir: Kisspeptin-/nörokinin B-/dinorfin 'KNDy' nöronları ve GABAerjik nöronlar (35). KNDy nöronları özellikle GnRH pulsatilitesinde ve gonadal steroid hormonlarının feedback mekanizmasında önemlidir (36). Hiperandrojenemili PKOS hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda KNDy nöronlarında androjen reseptörleri olduğu bulunmuş ve bu reseptörlerin KNDy sisteminin regülasyonunda önemli olduğu gösterilmiştir (37).

GABA (Gama aminobütirik asit) inhibitör bir transmitter olarak bilirse de, hipotalamus arkuat nükleuste yer alan GABAerjik nöronlardan salınan GABA, GnRH nöronlarını uyarılmaktadır (38). Prenetal dönemde androjene maruz bırakılan farelerde GABA seviyelerinin arttığı ve bunun sonucunda GnRH salınım frekansının da arttığı gösterilmiştir(39). PKOS'lu kadınlarda yapılan bir çalışmada serebrospinal sıvıda GABA seviyelerinin arttığı saptanmıştır(40). Nöroendokrin sistemde önemi olduğu gösterilen bir diğer madde de AMH'dır. Gebelik döneminde PKOS hastalarında AMH

seviyelerinin yüksek seyrine devam etmesinin gösterilmesinden sonra yapılan çalışmalarda GnRH nöronlarının, AMH reseptörleri olduğu gösterilmiş ve AMH'ın direkt olarak GnRH nöronlarının aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (41).

Androjen üretimini baskılayan, hipotalamik-hipofizer sistemde androjen reseptörlerini bloke eden veya GnRH aktivitesini module eden tedavi yöntemlerinin PKOS'da terapötik tedavi seçenekleri olabileceği düşünülmektedir

2.3.6. Obezite

Obezite arttıkça PKOS gelişme riski de artmaktadır. Ancak tam tersi de söz konusu olabilir, PKOS 'un kendisi de kilo alımına ve obeziteye neden olabilmektedir (42). PKOS'lu hastalarda daha çok santral obezite gözlenir yani visseral yağlanmaları daha fazladır. Zayıf PKOS hastalarında da vücut yağ oranının arttığı, bel/ kalça oranının daha yüksek olduğu, intra-abdominal, visseral ve peritoneal yağ miktarının VKİ'e göre eşleştirilmiş normal kadınlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (42). İnsülin rezistansı; subkuteneöz yağ dokusundansa daha çok visseral yağ dokusuyla yani intra-abdominal yağ dokusuyla ilişkilidir. Bunun nedeni visseral yağ dokusunun; subkuteneöz yağ dokusuna göre metabolik olarak daha aktif olmasıdır; yani lipolize karşı daha duyarlı olmasıdır. Bunun sonucunda daha çok serbest yağ asidi salınır ve insülin rezistansına neden olan birçok sitokin üretilir (43).

2.3.7. Androjen Sentezi

Hiperandrojenizm PKOS'un en önemli ve anahtar özelliğidir. PKOS'lu kadınlarda diğer normal kadınlarda olduğu gibi, androstenedionların % 60'ı overlerden diğer kısmı adrenallerden salgılanır. PKOS'lu kadınlardan elde edilen uzun dönem teka hücre kültürlerinde GnRH agonistleriyle LH supresyonu sonrasında da androjen üretiminin yüksek seyrettiği gözlenmiştir (44). Bu çalışma hiperandrojenizmin, 3β-hidroksistroid dehidrogenaz ve 17-20 liyaz (45, 46) gibi anahtar steroidegenaz enzimlerde genetik temelli olabilecek intrinsik disregülasyon sonucu da olabileceğini göstermiştir (47).

Polikistik morfolojideki overlerdeki yüksek androjen konsantrasyonları sonucu fazla androjen daha potent olan 5- alfa redükte androjenlere dönüşür. Bu potent androjen östrojene aromatize olamaz ve hem aromataz aktivitesini hem de

granüloza hücrelerindeki LH reseptörlerinin FSH tarafından indüksiyonunu inhibe eder, folliküler gelişim engellenir. Aslında polikistik overlerden elde edilen granüloza hücrelerinde bir patoloji saptanmamıştır, Östrojenik ortam sağlanamadığı için küçük folliküller 2-10 mm çapına kadar büyür ve tam matürasyonunu sağlayamadan gelişimleri durur. Küçük follikül kistlerinin çevresi LH hipersekresyonuna bağlı olarak luteinize olur ve hiperplastik teka hücreleriyle çevrilir.

2.4. TANI KRİTERLERİ

PKOS için ilk formal tanı kriterleri 1990 yılında National Institutes of Health (NIH) tarafından tanımlanmıştır. Bu kriterlere göre PKOS tanısı için hastalarda kronik oligoovulasyon veya anovulasyona ek olarak klinik veya biyokimyasal olarak gösterilmiş hiperandrojenemi olması gerekmektedir (Tablo 1). 2003 yılında Rotterdam ESHRE/ASRM tanı kriterleri yayınlanmıştır. Bu kriterler oligo-anovulasyon, klinik veya biyokimyasal olarak gösterilmiş hiperandrojenemi ve ultrasonografik olarak polikistik over morfolojisi (PKOM) olarak belirtilmiş ve tanımlanan 3 kriterden 2 veya fazlasını karşılamak PKOS tanısı için yeterli kabul edilmiştir (48) (Tablo 1). Rotterdam kriterleri daha çok hastanın PKOS tanısı almasına neden olmuştur. 2006 yılında 'Androgen Excess and PCOS Society' tarafından PKOS tanı kriterleri yeniden tanımlanmış ve hiperandrojenemiye ek olarak over disfonksiyonunu gösteren oligo-anovulasyon veya ultrasonografide polikistik görünümde overlerin olması tanı kriteri olarak tanımlanmıştır (49) (Tablo 1). 2012 yılında 'NIH Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome' çalışmasının sonucunda tanı kriterleri olarak Rotterdam 2003 kriterleri benimsenmiştir; ancak bunun yanında PKOS fenotipinin reproduktif ve metabolik komplikasyonlar açısından önemli olduğu ve detaylı olarak belirtilmesi gerektiği bildirilmiştir (50) (Tablo 2). 2018 yılında yayınlanan 'International Evidence-Based Guideline For The Assessment And Management Of Polycystic Ovary Syndrome' kılavuzunda ise Rotterdam tanı kriterlerinin kullanılması önerilmiştir (51) (Tablo 1).

Tablo 1. PKOS Tanı Kriterleri

KRİTER	NIH 1990 “KLASİK”	ROTTERDAM ESHRE/ASRM 2003	AE-PCOS 2006	NIH 2012¹	International Guideline 2018
Adet düzensizliği	+	+/-	+/-	+/-	+/-
Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm	+	+/-	+	+/-	+/-
Ultrasonda Polikistik Overler	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-

Adölesanlarda PKOS tanısının konulması tartışmalı konulardan biridir; çünkü tanı kriterleri erişkinler için patolojik olabilirken adölesanlar için fizyolojik olabilmektedir (Tablo-3). Adölesanlardaki hiperandrojenemi, kistik akne, anovuluar sikluslar veya polikistik over morfolojisi hipotalamik-hipofiz-ovaryan aksın tam olgunlaşmamasından kaynaklanıyor olabileceği unutulmamalıdır (52).

Adölesanlarda yetişkin tipi terminal kıl dağılımı menarş sonrası 2 yılda gerçekleşmektedir. Bu nedenle mFG skoru adölesanlarda 15 yaşından sonra uygulanmalıdır (49). Adölesanlardaki hafif hirsutizm (mFG 6-16 skor) hiperandrojenemi belirtisi olmayabilir; ancak menstrüel düzensizliğiyle birlikteyse androjen fazlalığına bağlı olma olasılığı artmaktadır (53). Orta (mFG 16-25) ve şiddetli (mFG 25 >) hirsutizm erken post-menarş dönemde androjen fazlalığı belirtisidir. 5 yıl süren bir çalışmada orta ve şiddetli inflamatuvar aknelerin androjen fazlalığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (54). Adölesanlarda izole akne veya alopesi PKOS tanı kriteri olarak değerlendirilmemelidir.

Adölesanlarda menarş sonrası 2 yıl geçmesine rağmen menstrüel düzensizliklerin devam etmesi PKOS belirtisi olabilir. Ancak ilerde PKOS gelişmediği halde menstrüel düzensizliklerin menarş sonrası 5 sene daha devam edebileceği de unutulmamalıdır (55).

Yaşla birlikte overler de anatomik olarak değişmektedir. Adölesanlarda polikistik over morfolojisi için ovaryan volüm hesaplanması önerilmektedir. AE-PCOS adölesanlarda over volümünün 10 ml > olmasını PKOM tanısı için yeterli görmüştür (49). Başka bir çalışmada adölesanlarda over volümün 12 ml > PKOM tanısı için önerilmiştir (56). 2018 yılında yayımlanan kılavuzda PKOS için post-menarş 8 yıl boyunca ultrasonla PKOM tanısı konulmaması gerektiği belirtilmiştir (51).

İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve obezite adolesanlarda da erişkinlerdeki gibi tanı kriteri olarak kullanılmamaktadır (Tablo 3). Ancak bu bulguları olan adölesanların da PKOS gelişimi için risk taşıdığını unutmamamız gerekir. PKOS özelliklerinden herhangi birine sahip olan ama PKOS tanı kriterlerini karşılamayan adölesanlar yüksek risk grubunda değerlendirilmelidir ve bu hastalar reproduktiflik olgunluk döneminde (post-menarş 8 yıl) veya öncesinde PKOS açısından tekrar değerlendirilmelidirler

Tablo 2. Adölesanda PKOS

Gerekli	Opsiyonel	Önerilmeyen	Öneriler
Adet düzensizliği/oligomenore	PKOM	Obezite	Post-menarş 2 yıl geçmeli
Hiperandrojenizm	Şiddetli kistik akne	İnsülin Rezistansı	Hiperandrojenizmin diğer nedenleri dışlanmalı
• Biyokimyasal		Biyomarkerlar(AMH, T/DHT oranı)	
• Klinik (Hirsutizm)		Akantosis nigricans	

2.5. PKOS FENOTİPLERİ

2012 yılında ‘NIH Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome’ çalışmasının sonucunda tanı kriterleri olarak Rotterdam 2003 kriterleri benimsenmiştir; bunun yanında PKOS fenotipleri de detaylı olarak tanımlanmıştır (Tablo 2).

Tablo 3. PKOS’da Fenotipik Sınıflama

FENOTİP A	HA+ OD + PKOM	<i>KLASİK PKOS</i>
FENOTİP B	HA+ OD	
FENOTİP C	HA+PKOM	<i>OVULATUAR PKOS</i>
FENOTİP D	OD+ PKOM	<i>NON-HİPERANDROJENİK PKOS</i>

*HA:Hiperandrojenizm OD:Ovulasyon Disfonksiyonu PKOM: Polikistik over morfolojisi

Hiperandrojenizm, ovulasyon disfonksiyonu ve polikistik over morfolojisi olan hastalar fenotip A’ yı oluşturur (Tablo 2). Hiperandrojenizm ve ovulasyon

disfonksiyonu olan hastalar fenotip B'yi oluşturur. Yapılan çalışmalarda 'klasik PKOS' (Fenotip A ve B) sınıfındaki kadınların fenotip C ve D sınıfındaki kadınlara göre bazı değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (VKİ, lipitler, insülin , AMH) (57-60). Aynı zamanda 'klasik PKOS' fenotipindekilerin menstrüel düzensizlikleri daha şiddetlidir. Hiperandrojenizmi ve polikistik over morfolojisi olanlar Fenotip C (Ovulatuvar PKOS)' yi oluşturur (Tablo 2). 'Ovulatuvar PKOS' hastalarının diğer fenotipteki hastalara göre serum androjenleri, insülin değerleri ve aterojenik lipit seviyeleri daha orta seviyededir (61, 62). Endokrin ve metabolik disfonksiyonların en az görüldüğü grup, non-hiperandrojenemik fenotipteki (Fenotip D) PKOS hastalarıdır (62).

2.6. AYIRICI TANI

Hastanın klinik değerlendirmesi yapıldıktan sonra adet düzensizliği/ amenore ve androjen fazlalığı yapan diğer klinik durumlar için ayırıcı tanıya gidilmelidir. Ayırıcı tanılar ve dışlama metodları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. PKOS Ayırıcı Tanı

TANI	DIŞLAMA METODU
Tiroid Hastalıkları	TSH
Prolaktinoma veya İlaç Kullanımı	Prolaktin
Hipogonadotropik Hipogonadizm	FSH ve E2
Prematür Ovaryan Yetmezlik	FSH ve E2
Geç Başlangıçlı Konjenital Adrenal Hiperplazi	17- OH Progesteron ¹ , Androstenedion
Adrenokortikal Tümör	DHEA-S
Ovaryan Androjen Salgılayan Tümör	Total Testesteron/ DHEA-S ²
Cushing Sendromu	Deksamethazon Süpresyon Testi
Şiddetli İnsülin Rezistan Sendromları	Açlık İnsülin ³
İdiopatik Hirsutizm	

¹Folliküler fazda ve aç karnına alınmalıdır. 2 ng/ml < olması tanıyı dışlar. 8 ng/ml > olan hastalar direk tanı alır. 2-8 ng/ ml olan hastalara ACTH stimülasyon testi yapılmalıdır.

² Total testesteronun >150–200 ng/dl veya DHEA-S > 600–700 mg/dl olması durumunda ileri tetkik istenmelidir.

³Akantosis nigricans, hiperandrojenizm,ve insülin reseptör defektiyle giden bir sendromdur. Açlık insülin 80 µU/mL > gerekir.

2.7. PKOS'UN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

2.7.1. Menstrüel Düzensizlik ve Ovulasyon Disfonksiyonu

Ovulatuvar disfonksiyon PKOS'un en önemli tanı kriterlerinden biridir. PKOS 'lu hastaların % 60-85'inde adet düzensizlikleriyle birlikte gözüken oligo-anovulasyon mevcutken, geri kalanının adetleri düzenlidir (63). 2018 yılında yayımlanan kılavuza göre adölesan ve yetişkinler için menstrüel düzensizlik tanımlaması Tablo 5'de verilmiştir. Kliniği en şiddetli, grubu ameneroik PKOS'u olan hastalar oluşturmaktadır. Amenoreik hastaların androjen, insülin, LH ve AMH seviyeleri oligomenoreik hastalara göre daha yüksektir(64).

Tablo 5. Menstrüel Düzensizlik Tanımlaması (51)

Post-menarş ilk bir sene adet düzensizliği normal kabul edilmeli.
Post-menarş 1> ve 3 < yıl arasında: 21 gün < veya 45 gün > sürmesi
Post-menarş 3> perimenapoza kadar: 21 gün < veya 35 gün > sürmesi veya yılda 8 < menstrüel siklus
Post-menarş bir sene sonra her hangi bir siklusun 90 gün >
15 yaşında veya post-telarş 3 sene sonrasında primer amonere olması

2.7.2. Biyokimyasal Hiperandrojenizm

Klinik (hirsutizm, alopesi ve akne) veya biyokimyasal hiperandrojenizm PKOS'lu hastaların % 60- 100'ünü etkilemektedir. Testesteron kanda, SHBG'ye ve albümin gibi diğer proteinlere bağlanarak bulunmaktadır. Total testesteron, SHBG ve albümin ölçümleriyle elde edilen hesaplanabilir serbest testesteron, serbest androjen indeksi $[100*(\text{total testesteron}/\text{SHBG})]$ veya hesaplanabilir biyolojik testesteron (serbest testesteron+albümine bağlı testesteron) PKOS'lularda biyokimyasal hiperandrojenizm tanısında kullanılmalıdır. Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada total testesteron için üst sınır 55 ng/dl ve serbest androjen indeksi için üst sınır 5 olarak bulunmuştur(11). Biyokimyasal hiperandrojenizm tanısı konulurken hastanın 3 ay boyunca hormonal kontrasepsiyon almadığından emin olunmalıdır ve hasta sabah aç karnına kan vermelidir. Total veya serbest testesteron tayininde yüksek kalite ölçüm yöntemleri olarak sıvı kromatografi-kütle spektrometri (LCMS/mass spectrometry) ve ekstraksiyon/ kromatografi immunoassay kullanılabilir. Serbest testesteronu ölçmek için radyometrik-enzim bağlı yöntemler düşük sensitivite ve doğrulukları nedeniyle

kullanılmamalıdır(65). DHEA-S ve androstenodionun biyokimyasal hiperandrojenizmdeki yeri tartışmalıdır, daha çok hiperandrojenizmin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır.

2.7.3. Klinik Hiperandrojenizm

Klinikte hafif ve orta androjen fazlalığı göstergeleri; hirsutizm, akne ve androjen bağımlı alopesidir. PKOS'luları psikososyal olarak etkileyen en önemli neden olduğu için klinik hiperandrojenizm belirtilerine gerekli hassasiyet gösterilmelidir. Terminal kılları (pigmente, medullalı, alınmadığında 5 mm'de büyük uzunluğa ulaşan) vizualize etmek için en çok kullanılan skorlama sistemi modifiye Ferriman-Gallwey'dir (mFG) (66). Bu metod ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst karın, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam 9 alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlanır. Hirsutizmin derecesi ve mFG skorlamasının sınır değeri etnik kökenlere göre değişmektedir (67). Rastgele seçilen kadınlardaki mFG alt sınırı, 95. persentile göre alındığında 6-8 puanın üzeri olmalıdır (68). Ancak menstrüel düzensizliği olan hastalarda bu alt sınırın alınması uygun görülmemiştir ve mFG alt sınırı 4-6 puan olarak kabul edilmiştir (51).

Tek başına aknenin bulunması klinik hiperandrojenizm tanısı için yeterli değildir ve akne için kabul görmüş bir skorlama metodu yoktur (69). Adölesan dönem sonrası aknenin persiste etmesi durumunda veya 20-30'lu yaşlarda halen akne olması durumunda akne hiperandrojenizm tanı kriteri olarak kabul edilmektedir (70).

Alopesili kadınların % 10- 40'ı PKOS hastalarıdır. PKOS hastalarındaki alopesi paterni tepe saçlarının ön saç çizgisini koruyacak şekilde dökülmesidir (71). Klinik pratikte Alopesi skorlamasında Ludwig skalası kullanılabilir (69).

2.7.4. Polikistik Over Morfolojisi

PKOS'lu hastaların % 80' den fazlasında morfolojik olarak ovaryan değişiklikler gözükmetedir. Rotterdam kriterlerine göre polikistik over şu şekilde tanımlanmıştır: En az bir overde 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla follikül olması ve /veya korpus luteum , kist veya 10 mm'den büyük dominant folikül olmadığından emin olunduktan sonra over hacminin >10 mL olması ($0,523 * \text{uzunluk(cm)} * \text{genişlik(cm)} * \text{derinlik(cm)}$) (71). 'AE-PCOS'un 2006 yılında

yayımladığı kılavuzunda gelişen ultrason teknolojileriyle birlikte 8 mHz frekansla çalışan problemlerin kullanılmasıyla en az bir overde 2-9 mm çapında follikül sayısının 25 ve fazla olmasıyla polikistik over tanısı konulabileceğini belirtmiştir (56). 2018 yılı ESHRE/ASRM kılavuzuna göre en az bir overdeki 2-9 mm çapındaki follikül sayısının $20 \geq$ olması durumunda polikistik over tanısı konulmasını önermiştir (51). Klinik pratikte oral kontraseptif kullanan bayanlarda ultrasonla polikistik over tanısı konulmaya çalışılmamalıdır(72).

2.8. PKOS'UN DİĞER KLİNİK ÖZELLİKLERİ

2.8.1. İnsülin Rezistansı, Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Tip 2 Diyabet

PKOS'lu hastaların %60–80'inde ve obez PKOS'luların %95'inde insülin rezistansı bulunmaktadır (73). En sık ve en şiddetli tablo NIH 'klasik PKOS' fenotipinde izlenir. PKOS'daki insülin direncinin mekanizması; post-reseptör insülin sinyalizasyonundaki bozukluk ve kompensatuar hiperinsülinemi oluşumudur (74).

İnsülin duyarlılığını değerlendirmek için altın standart olarak kabul edilen yöntem hiperinsülinemik- öglisemik kelepçe yöntemidir. Bu yöntem daha çok klinik araştırmalarda kullanılmaktadır. İnsülin rezistansını belirlemek için geniş epidemiyolojik çalışmalarda sık kullanılan yöntem ise HOMA-IR' dir. HOMA-IR değeri hiperinsülinemik öglisemik kelepçe yöntemiyle iyi korelasyon göstermektedir. [HOMA-IR= açlık insülin (uu/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405] formülüyle hesaplanır ve $\geq 2,5$ IR değerleri artmış insülin direncini gösterir (75). Klinikte buun yerine glukoz intoleransını gösteren maliyet olarak da uygun olan 2 saatlik 75 gr OGTT kullanılmaktadır. Test sonuçlarının yorumlanması Tablo 6'da verilmiştir. 75 gr OGTT sonrası pik insülin seviyesinin 80-100 μ IU/ml aşması hiperinsülinemi olduğunu göstermektedir (76).

PKOS'lu kadınların %10- 45'inde bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diyabet saptanmıştır. Klasik fenotipteki PKOS'luların % 40'ında hayatlarının 4. dekatlarında bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diyabet geliştirdikleri gösterilmiştir (77).

PKOS tanısı konulan hastalardan; kilolu olan (VKİ ≥ 25 kg/m²) ve kilolu olmayıp (VKİ < 25 kg/m²) ek risk faktörleri olan hastalara (40 yaş üstü, gestasyonel diyabet öyküsü veya ailede tip 2 diyabet öyküsü olan) 2 saatlik 75 gr OGTT yapılması

gerekir. 2 saatlik OGTT sonuçlarının yorumlanması Tablo 6'da gösterilmiştir. Bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastalara yılda bir OGTT yapılmalıdır.

Tablo 6. 75 gr OGTT Yorumlanması (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus Kılavuzu- 2018)

		Plazma Venöz Glukoz(mg/ dl)
AÇLIK	Bozulmuş açlık glukozu	100-125 >
	Diyabet	126 ≥
OGTT 2. saat	Bozulmuş glukoz toleransı	140- 199
	Diyabet	200 ≥

PKOS'lularda insülin direncinin tedavisinde en çok kullanılan ajan metformindir. Metformin biguanid oral insülin duyarlaştırıcı bir ajandır. Etki mekanizması net olmamakla birlikte karaciğer ve iskelet kasındaki adenosin monofosfatla aktive olan protein kinaz yolağının aktivasyonu üzerinden etki eder. Hepatik glukoneogenezi ve bağırsaklardan glukoz emilimini azaltır, periferik insülin sensitivitesini artırır. Aynı zamanda lipolizi inhibe eder ve bunun sonucunda serbest yağ asitleri azalır (78). PKOS hastalarında metforminin günlük ortalama dozu 1500-2000 mg olmalıdır. 31 çalışmanın meta-analiz sonuçlarına göre metformin; insülin sensitivitesini % 20 artırır, açlık kan şekerini ve VKİ'ni % 3-5'lik azaltır ve kan basıncını düşürür. Aynı zamanda metforminin HDL kolesterolü arttırdığı, LDL-K ve trigliserid seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir (79). Ayrıca kronik inflamasyonu gösteren C-reaktif protein ve vasküler selüler adhezyon molekülünün (VCAM) kan seviyelerini de düşürmektedir (80).

PKOS hastalarında insülin direnci için kullanılan diğer bir ajan tiazolidindionlardır. Peroksizom proliferator aktive reseptör gamma (PPAR γ) sentetik agonistleridir. PKOS hastalarında yapılan çalışmalarda insülin sensitivitesini ve glukoz toleransını arttırdığı gösterilmiştir (81). Ancak deneyim azlığı ve özellikle tiazolidindionların kardiyak yan etkileri nedeniyle metformin PKOS'lu hastalarda tercih edilmelidir.

2.8.2. Obezite

PKOS'un obeziteyle ilişkisi bilinmekle birlikte, PKOS hastalarındaki obezite prevalansı toplumdan topluma değişmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan geniş katılımlı bir çalışmada (n > 400) PKOS'lu hastaların % 85' i kilolu (VKİ 25-30 kg/m²) veya obez (VKİ 30 >) saptanmıştır(82).

Abdominal ve visseral obezite; yüksek tansiyon, insülin direnci, yüksek trigliserid ve düşük HDL seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur (76, 83). PKOS'lu kadınlar, kiloları eşleştirilmiş kontrol gruplarıyla kıyaslandığında bel-kalça oranlarının daha yüksek olduğu abdominal obeziteye sahiptirler (84). Yine Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınların % 65'inde bel/kalça oranı 0,8'den büyük veya bel çevresi 75. persentil üstü saptanmıştır (83). Obezitenin PKOS'da bir neden mi sonuç mu olduğu tam aydınlatılamamıştır. Birkaç çalışmada VKİ arttıkça menstrüel düzensizlik ve hirsutizmin şiddetlendiği, hiperandrojeneminin ve overdeki follikül kist sayısının da arttığı saptanmıştır (85-87).

PKOS hastaları her 6-12 ayda bir çağrılmalı , her muayenede boy, kilo, bel/kalça oranı ölçülmeli, BMI hesaplanmalı ve kilo kontrolü için gerekli önerilerde bulunulmalıdır (51). Kilo kontrolü yapması gereken veya insülin rezistansı olan tüm PKOS hastalarına hayat tarzı değişiklikleri (davranışsal değişiklikler, diyet ve egzersiz) ilk seçenek olarak önerilmelidir. Davranışsal değişiklikler içerisinde ; hedefler belirleme, özgüvenin geliştirilmesi, problem çözebilme yeteneğinin kazanılması, yavaş yeme alışkanlığının edinilmesi ve dürtü kontrolü yer almaktadır. Hipokalorik, satüre yağlardan düşük, mono-poli ansatüre yağlardan yüksek, 500-1000 kcal/gün kısıtlandığı, lifli ve tahıllı yiyecekler tercih edilmeli, meyve ve sebze tüketimi artırılmalıdır (88). Hastanın uyum sağlayabileceği bireysel egzersiz programları hazırlanmalıdır. Günlük 30 dakikalık egzersiz = 10.000 adım veya kilo kaybı için 15.000 adım önerilmektedir(51). PKOS hastalarının kısa dönemde kilolarının % 5-10'nu kaybetmeleri bel çevresi, androjen seviyelerini ve insülin rezistansının azalmasına, dislipidemi, depresyon ve hayat kalitesinin düzelmesine neden olur (89, 90).

Fenitramin, sibutramin ve orlistat kilo kaybettirici ilaç olarak FDA tarafından onaylanmıştır. 'AE-PCOS' PKOS hastalarında klinik kullanımı kısıtlı olduğu için ve ciddi yan etkileri ortaya çıkabileceği için bu ajanların kullanımını önermemektedir.

2.8.3. Dislipidemi

Dislipidemi PKOS'da görülen en önemli metabolik bozukluklardan biridir. PKOS'luların % 70'inde herhangi bir lipit seviyesinde anormallik saptanmıştır (91). İnsülin normalde lipolizi baskılamaktadır. PKOS'da gelişen insülin rezistansı sonucu lipoliz artmakta böylece yağ depolarında serbest yağ asit salınımı artmaktadır. Dislipidemi pek çok şekilde karşımıza çıkabilir. Örnek olarak trigliserid, total kolesterol ve LDL-K yükselmesi, HDL-K düşüklüğü sayılabilir (91). Ağırlıklarına göre eşleştirilmiş gruplar arasında yapılan daha geniş çaplı çalışmalarda kontrol grubuna göre PKOS'lu hastalarda LDL-K seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (92, 93).

Yaştan bağımsız olarak kilolu veya obez PKOS hastalarında açlık kolesterol, trigliserid, düşük ve yüksek dansiteli lipoproteinler mutlaka ölçülmelidir. 'American Heart Association' (AHA) kılavuzuna göre açlık serum lipitleri normale, her iki senede bir tekrar kontrol edilmelidir. Kilo alımı durumunda gerekirse daha önce tekrarlanmalıdır (94). PKOS hastalarında risk faktörleri ve hedef lipit değerleri Tablo 7'de gösterilmiştir. Serum trigliserid seviyesi kardiyovasküler hastalık durumundan bağımsız olmak üzere 150 mg/dl < olmalıdır.

Tablo 7. PKOS Risk Faktörleri ve Hedef Lipit Değerleri (95)

	RİSK	HEDEF LDL DEĞERİ(mg/dl)	HEDEF NON-HDL DEĞERİ¹ (mg/dl)
PKOS	Optimal risk	130 ≤	160 ≤
PKOS'la birlikte obezite, hipertansiyon, dislipidemi, sigara, glukoz intoleransı, subklinik vasküler hastalık	Risk	130 ≤	160 ≤
PKOS+MBS²	Yüksek Risk	100 ≤	130 ≤
PKOS+MBS+risk faktörleri³ veya T2DM	Yüksek Risk	70 ≤	100 ≤

¹Total kolesterol- HDL

²Metabolik Sendrom

³Sigara, diyet, fiziksel inaktivite, obezite, subklinik vasküler hastalık, aile öyküsü (55 yaş < erkek akrabalarında ve 65 yaş < kadın akrabalarında kardiyovasküler hastalık öyküsü)

‘National Cholesterol Education Program Yetişkin Tedavi Paneli 3’ kılavuzuna göre; etnisite ve yaştan bağımsız olarak LDL seviyesi 160 mg/dl ve üstü olduğunda veya non-HDL seviyesi 190 mg/dl olduğunda kolesterol düşürücü ilaçlar başlanmalıdır. Bunun dışında PKOS hastalarında Tablo 7’de gösterilen hedef değerlere ulaşabilmek için kolesterol düşürücü ilaçlar başlanabilir. Tedavi başlangıcından altı hafta sonra serum lipit seviyelerine tekrar bakılmalıdır (94) .

PKOS’ lu kadınlarda pek çok kolesterol düşürücü ilaç kullanılabilse de statin kullanımıyla ilgili daha çok çalışma mevcuttur ve LDL seviyelerini anlamlı olarak düşürdükleri gösterilmiştir (96, 97). Statinlerin kolesterol düşürücü etkilerine ek olarak insülin rezistansını azalttığı, total ve serbest testesteron seviyelerini düşürdükleri ve endotel disfonksiyonunu azalttıkları gösterilmiştir (97, 98). Hipertrigliseridemi ve düşük HDL seviyelerinin eşlik etmesi durumunda statinlere ek olarak fibratlar da eklenebilir. Genellikle ilaç etkileşiminin az olması ve myopati riskinin düşük olması sebebiyle fenofibratlar tercih edilmektedir (99). Nikotik asit ve omega-3 yağ asitleri diğer kullanılacak kolesterol düşürücü ilaçlardır (100).

2.8.4. Metabolik Sendrom

Amerika Birleşik Devletler’inde yapılan çalışmayla PKOS’lu hastalarda metabolik sendrom prevalansı % 33-47 saptanmıştır (64). IDF metabolik sendrom kriterleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. ‘International Diabetes Federation-2005 yılı’ Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Abdominal obezite (Kadınlarda 80 cm >) ve aşağıdakilerden <i>en az ikisi</i>
Trigliserid 150 mg/dl \geq
HDL-K 50 mg/dl <
Kan basıncı: 130/85 \geq
AKŞ 100 mg/dl \geq veya tip 2 diyabet

PKOS'daki metabolik sendroma bağı gelişen inflamatuvar aterotrombotik durum; C-reaktif protein, fibrinojen, beyaz kan hücreleri, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve endotelin-1 gibi proinflamatuvar maddelerin artmasına neden olur. Bu proinflamatuvar maddeler endotelial fonksiyonu ve vazoreaktiviteyi azaltır, subklinik ateroskleroz oluşumuna zemin hazırlar (101, 102).

2.8.5. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kadınlarda en sık görülen ölüm nedenlerinden biri kardiyovasküler hastalıklardır. Kardiyovasküler hastalık riskini arttıran her durum önemli bir halk sağlığı sorunudur. PKOS'lu kadınların; yaş ve VKİ'leri eşleştirilmiş kontrol grubuna göre daha fazla subklinik kardiyovasküler hastalıkları olduğu bilinmektedir (103).

Wild ve arkadaşları; koroner anjiyografi yapılan 60 yaş ve üstü kadınlarda koroner arter hastalığı ile bel/kalça oran fazlalığı ve hirsutizmin ilişkili olduğunu göstermişlerdir (104). Talbot ve arkadaşları 125 Kafkas PKOS'lu kadınla, yaşları eşleştirilmiş 142 sağlıklı kadından oluşan kontrol grubunu kıyaslamışlar ve PKOS hastalarında karotid intima kalınlığını (0.78 mm) kontrol grubuna göre (0.70 mm) daha yüksek saptamışlardır (105). Azevedo ve arkadaşlarının 414 postmenapozal kadında (yaş ortalaması: 60,4) yaptığı çalışmada; premenepazol dönemde adet düzensizliği olan kadınların koroner vasküler hastalık oranını daha yüksek saptamışlardır (88).

Kardiyovasküler risk değerlendirmesi açısından PKOS hastaları her 6-12 ay arayla çağrılmalıdır. Her vizitte boy, kilo, bel/kalça oranı ve VKİ hesaplanmalı; kan basıncı ölçülmedir. Sistolik kan basıncı $120 \leq$ ve diastolik kan basıncı $80 \leq$ olmalı, prehipertansiyon durumu saptanmalı ve tedavi edilmelidir. Her hastada obezite, sigara kullanımı, dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı ve fiziksel aktivite kısıtlılığı gibi kardiyovasküler risk faktörleri araştırılmalıdır (94).

2.8.6. Kanser Riski

Metabolik ve reproduktif bozukluklar nedeniyle PKOS hastalarında endometrium, over ve meme kanserleri riskinin arttığı düşünülebilir. PKOS'lu kadınlarda endometrium kanser riskinin 2.7 kat arttığı (%95 CI 1.0–7.3) gösterilmiştir (106). Endometriyal kanser vakalarının çoğu iyi differansiye ve iyi prognozlidir. Az

sayıda çalışma olmasına karşılık PKOS'lu kadınlarda ovaryan ve meme kanser riskinin arttığını gösteren herhangi bir veri yoktur (106-108).

2.8.7. Menopoz

Normal kadın popülasyon çalışmalarında ve PKOS'lu kadınlarla yapılan çalışmalarda 3. ve 5. dekatlar arasında yaşla birlikte serum testesteron seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (109). Bu nedenle yaşla birlikte zamanla PKOS'lu kadınların menstrüasyonları düzenli hale gelmektedir. İran'da yapılan bir prospektif-kohort çalışmasında PKOS'lu kadınların sağlıklı kontrol grubuna göre menopoza 2 sene daha geç girdikleri gösterilmiştir (110).

2.8.8. Psikolojik Değerlendirme

PKOS hastaları depresyon, anksiyete, yeme bozuklukları, negatif bedensel imaj, hayat kalitesi düşüklüğü ve psiko-seksüel disfonksiyon açısından risk altındadırlar. PKOS hastaları mutlaka belirtilen psikolojik bozukluklar açısından değerlendirilmeli ve gerekirse profesyonel yardım için yönlendirilmelidir. Klinik uygulamada; hayat kalitesi için 'PCOS-Q' envanteri, depresyon için 'Beck Depresyon Skalası', anksiyete için 'Genel Anksiyete Bozukluk Skalası-7' ve psiko-seksüel değerlendirme için 'Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi' kullanılabilir (51).

2.9. FRAMİNGHAM RİSK SKORLAMASI

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar günümüzde en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Erken gençlik yaşlarından itibaren başlayan bu sürecin yarattığı riskin değerlendirilmesi, korunma ve tedavi açısından büyük önem taşır. Bu nedenle, çeşitli risk hesaplama sistemleri geliştirilmiştir. Risk hesaplama sistemleri risk faktörlerinin değerlendirilmesine dayanan sistemlerdir. Çok sayıda risk hesaplama sistemi vardır. Bunlardan en eskisi ve en çok kullanılan Framingham sistemidir (111). Framingham, ABD'de Massachusetts eyaletinde bir kasaba olup, bu kasabada yaşayan 5209 erişkin 1948 yılından başlayarak ileriye dönük izlem çalışması kapsamına alınmıştır. NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) ve Boston Üniversitesi'nin ortak projesi olan bu çalışmada bugün üçüncü kuşak bireyler izlenmektedir (112). AHA, Framingham çalışması verilerine dayanarak bir risk

değerlendirme sistemi geliştirmiştir. Bakılan kardiyovasküler hastalıklar, hasta popülasyon seçimi ve risk parametreleri Tablo 8’ de detaylı olarak verilmiştir.

10 yıllık Framingham kardiyovasküler hastalık riski % 5-7,5 < (orta riskli) hesaplanan hastalara hayat tarzı değişiklikleri önerilmelidir. Riski % 7,5-10 > hesaplanan (yüksek riskli) hastalara hayat tarzı değişikliklerine ek olarak statin ve aspirin verilmesi düşünülmelidir (113). 30 yıllık kardiyovasküler hastalık risk hesaplamasıyla ilgili veriler kısıtlı olsa da; riski % 39 üzeri hesaplanan hastalar yüksek riskli kabul edilip bu hastalara hayat tarzı değişiklikleri, aspirin ve statin kullanımı önerilmelidir (113).

Çalışmamızda; PKOS hastalarının 10 yıllık ve 30 yıllık kardiyovasküler hastalık gelişim riskini hesaplamak için Framingham risk skorlama sistemi kullanılmıştır (Tablo 8). 30 yaşından büyük hastalar için 10 yıllık Framingham risk skorları ve 30 yaşından küçük hastalar için 30 yıllık Framingham risk skorları hesaplanmıştır.

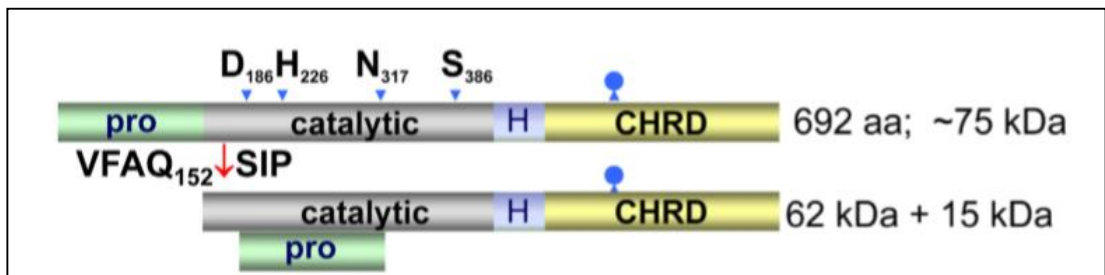
Tablo 9. Framingham Risk Skorlaması(111)

KARDİYOVAŞKÜLER HASTALIK RİSKİ (10 YILLIK)	KARDİYOVAŞKÜLER HASTALIK RİSKİ (30 YILLIK)
Kardiyovasküler Hastalıklar: Koroner ölüm, myokardiyal infarktüs, koroner yetersizlik, anjina, iskemik felç, hemorajik felç, geçici iskemik atak, perifer arter hastalığı ve kalp yetmezliği	
Hasta Grubu: 30-74 yaş daha önce herhangi bir kardiyovasküler hastalık geçirmemiş olmak	Hasta Grubu: 20-59 yaşında ve daha öncesinde kanser veya kardiyovasküler hastalık öyküsü olmamalı
Risk Faktörleri: <ul style="list-style-type: none">• Yaş• Diyabet• Sigara• Sistolik Kan Basıncı• Total Kolesterol• HDL Kolesterol• VKİ (Basitleştirilmiş modelde kolesterolerin yerine kullanılabilir.)	Risk Faktörleri: <ul style="list-style-type: none">• Erkek olmak• Yaş• Sistolik Kan Basıncı• Antihipertansif kullanmak• Sigara• Diabetes Mellitus• Total Kolesterol• HDL kolesterol• VKİ (Basitleştirilmiş modelde kolesterolerin yerine kullanılabilir.)

2.10. PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEKXIN TYPE 9 (PCSK9)

1960 ve 1970’lerde yapılan çalışmalarda, pek çok biyoaktif sekretuar proteinin (polipeptid hormonlar ve enzimler) başlangıçta inaktif prekürsörler olarak sentezlendiği, proteoliz sonucu biyoaktif duruma geçtikleri bulunmuştur. Bu duruma Pro-opimelanokortinin, adrenokortin ve β -endorfin’e, proinsülinin insüline dönüşmesi örnek verilebilir. İnaktif sekretuar prekürsörleri, aktif maddelere dönüştüren proteaz enzimleri ‘proprotein konvertaz’ olarak adlandırılır (114). 1990 ile 1999 yılı arasında yapılan çalışmalarda memelilerde 8 çeşit proprotein konvertaz tanımlanmıştır (114). 2003 yıllarının başında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniğiyle Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) olarak adlandırılan proprotein konvertaz ailesinin 9. üyesi tanımlanmıştır (4). Farelerde yapılan deneylerde PCSK9 en çok hepatositlerde, daha az oranda ince bağırsaklarda ve santral sinir sisteminde saptanmıştır (4). Ailesel hiperkolesterolemi ile ilişkili düşük dansiteli lipoprotein reseptörü (LDL-R) ve apolipoprotein-B (ApoB) genleri olmak üzere iki adet gen lokalizasyonu bulunmuştur. PCSK9 geninin ailesel hiperkolesterolemiyle ilişkili 3. gen lokalizasyonu olduğu kabul edilmiştir (115).

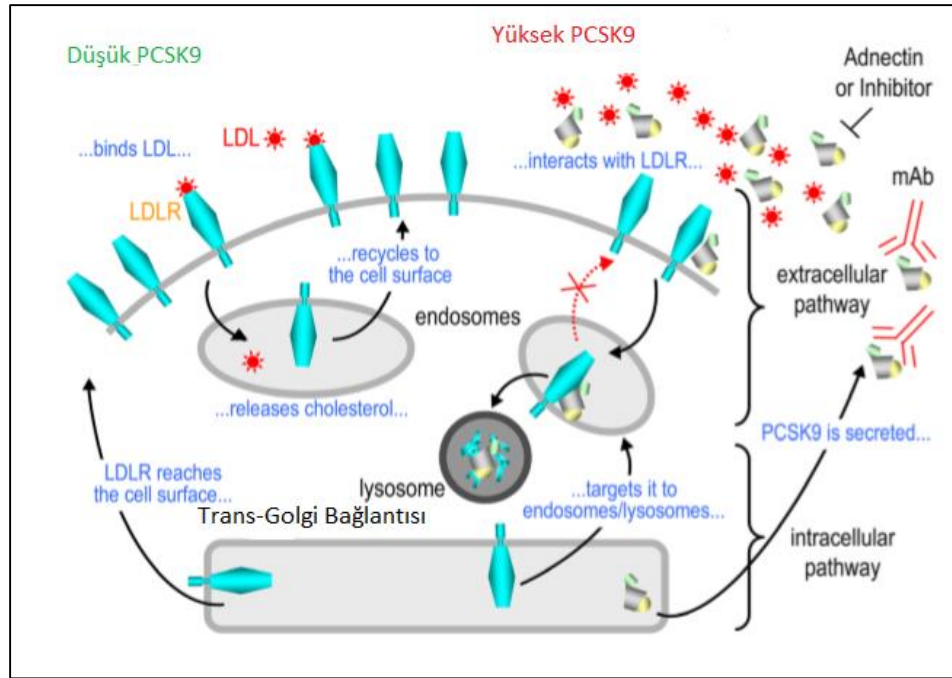
İnsanda PCSK9 geni 1. kromozomun kısa kolunda bulunur; 12 ekzon ve 11 introndan oluşmaktadır. PCSK9 72 kDa ağırlığında 692 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. Pro-alan (PD), katalitik alan ve sistein ve histidinden zengin C-terminal uçtan (CHRD) oluşur (8) (Şekil 3).



Şekil 3. Proprotein Konvertaz Subtilisin/Keksin Tip 9 (PCSK9)(5)

PCSK9’un en önemli özelliği özel hedef proteinlerine bağlanıp, onları hücre içi sindirim kompartmanlarına taşımasıdır (116). PCSK9’un katalitik ucu LDL-R’ünün epidermal büyüme faktörü-A (EGF-A) ucuna bağlanmaktadır. Bu uç aynı

zamanda LDL reseptör (LDL-R) ailesi olarak adlandırdığımız apolipoprotein E reseptör 2 ve lipoproteinle ilişkili protein-1’de de bulunur (116). Normalde LDL-R/LDL-K kompleksi kltrin ağır zinciriyle kaplı veziküller içerisinde hücre içine alınır, kompleks endozomun asidik ortamı sayesinde allosterik ayrılmaya uğrar. LDL-R tekrar hücre yüzeyine geri döner. LDL indirgenme ve parçalanma işlemleri için lizozoma girer ve böylece kolesterol açığa çıkar. PCSK9/ LDL-R kompleksi aynı şekilde kltrin kaplı vezikülle hücre içine girer ve bu kompleks proteazlar tarafından lizozomda indirgenip parçalanır. PCSK9- LDL-R etkileşimi hem intraselüler hem de ekstraselüler yolakta olabilmektedir (5) (Şekil 4).



Şekil 4. PCSK9- LDL-R Etkileşimi (5)

PCSK9 seviyelerinin yüksek olması veya PCSK9’un fonksiyon kazandıran mutasyonları durumunda hem intraselüler hem ekstraselüler yolaklardan LDL reseptörüne bağlanıp PCSK9/ LDL-R kompleksinin lizozomlarda yıkılmasına neden olur (5)(Şekil-4). Bu durum LDL-R sayısının hücre yüzeyinde azalmasına ve bunun sonucunda da LDL-K seviyesinin artmasına ve kardiyovasküler hastalık risk artışına neden olur. PCSK9 seviyelerinin azalması veya fonksiyon kaybettirici mutasyonları durumunda, hücre yüzeyinde bulunan LDL-R sayısı artar, böylece LDL partiküllerini

endozama götürüp tekrar hücre yüzeyine dönebilirler Bunun sonucunda LDL kolesterol seviyesi ve kardiyovasküler hastalık riski azalır (5).

PCSK9 gen ekspresyonunun düzenlenmesi transkripsiyon aşamasında başlamaktadır. bu transkripsiyonu düzenleyen en önemli madde ‘Sterol Regulator Element’ (SRE) ‘dir. SRE, Sterol bağlayıcı protein (SREBPs)’in bağlandığı moleküldür. SREBPs ise lipit biyosentezindeki en önemli transkripsiyonel faktördür. Farelerde yapılan bir çalışmada kolesterolden zengin diyetle beslenmeyle SREBP ve PCSK9 mRNA seviyelerinin azaldığı, SREBP ekspresyonunun arttırıldığı transgenik farelerde ise PCSK9 mRNA seviyesinin arttığı gözlenmiştir (117). Statinlerle yapılan bir çalışmada, kolesterolün hız kısıtlayıcı basamağı olan 3-hidroksi-3-metil-glutaril-coa enziminin inhibisyonunun nükleer SREBP2’i aktive ettiği ve sonuç olarak PCSK9 seviyesini arttırdığını göstermişlerdir (118). Hücre kültür çalışmalarında yemek sonrası insülin hipersekresyonun, SREBP1c üzerinden hepatositlerden PCSK9 gen ekspresyonunu arttırdığını gözlemişlerdir (119). Beslenme ve hormonal durum PCSK9 plazma seviyelerinin düzenlenmesinde yer alır. Açlık durumunda, glukagon ve büyüme hormonu varlığında PCSK9 plazma seviyeleri azalır (119). Seks hormonları da PCSK9 seviyelerinin düzenlenmesinde rol oynar. Gerçekten de, menopoz öncesi kadınlarda erkeklere kıyasla PCSK9 düzeyi daha yüksektir ve PCSK9 erkeklerde ergenlik döneminde azalır. Ancak, bu etkilerden sorumlu mekanizmalar henüz netlik kazanmamıştır (120).

Werner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada dolaşımdaki PCSK9 seviyelerinin koroner arter hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler olayları ön gördüğü ve tahmin gücünün serum trigliserid seviyeleri ile olan pozitif korelasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir (121).

PCSK9 inhibitörleri ailevi ve ailevi olmayan hiperkolesterolemide, statin ve ezetimib grubu antilipidemikleri kullanan ve kullanamayan hastalarda LDL-K’nın yanı sıra, Apo B ve Lp(a)’yı düşüren, HDL-K’yı yükselten yeni ve umut veren ajanlardır. Şu anda Anti-PCSK9 mAb’leri faz III klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. İlk olarak ortaya çıkan Evolocumab (AMG-145) ve Alirocumab (SAR236553/REGN727), tam olarak birer insan mAb (immunglobulin G2)’leridir. Sadece insan PCSK9’una bağlanırlar ve LDL-R’nin parçalanmasına engel olurlar (8).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Yöntem

Çalışma için Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17 Mart 2017 tarihinde yazılı onay alınmasını (Ek 1) takiben Nisan-Ekim 2017 tarihleri arasında hastanemiz Reprodüktif Endokrinoloji Bölümüne başvuran ve çalışmaya dahil olma kriterlerini sağlayan 16-36 yaş aralığındaki normal kilolu ($VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$) 40 hasta ve aşırı kilolu/obez ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) 40 hasta olmak üzere yazılı onam formu alınan (Ek 2) toplam 80 PKOS olgusu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil olmayı ve yazılı onam vermeyi kabul etmeyen olgular, 16 yaşından küçük ve 40 yaşından büyük hastalar, son üç ay içinde oral kontraseptif ya da diğer hormonal ilaç kullananlar; lipoprotein metabolizması ya da insülin salınımını /duyarlılığını etkileyen ilaç kullananlar; sigara kullanan kadınlar; diyabet, Cushing sendromu, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi gibi endokrin hastalığı olan olgular çalışmaya alınmadı. Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, tiroid disfonksiyon gibi PKOS ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken durumlar dışlandı.

PKOS tanısı için Rotterdam kriterleri esas alındı. Üç kriterden en az ikisinin sağlanması halinde PKOS tanısı konuldu. Çalışmamızda 16-19 yaş aralığındaki 17 adolesan yaş grubu olgu için PKOS tanısı ultrasonografik olarak polikistik over morfoloji (PCOM) görüntüsü dikkate alınmaksızın klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm ve ovulasyon disfonksiyon kriterlerinden her ikisinin de sağlanması durumunda konuldu. Menstrüel düzensizlik tanımlaması için Tablo 5 'deki kriterler kullanıldı. mFG skoru 6'in üzerinde olan kadınlar klinik olarak hirsutik kabul edildi. Total testesteronun 55 ng/dl üstü olması biyokimyasal hiperandrojenemi kabul edildi. Polikistik over morfolojisi tanısı için 5 megaHertz frekansında trans-abdominal transdüser (Aplio 500; Toshiba, Japan-2015) kullanılarak ultrasonografik değerlendirme yapıldı. Ultrasonda bir veya her iki overde 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla folikülün bulunması PKOM olarak kabul edildi.

Genel fizik muayene, jinekolojik öykü ve demografik özelliklerin sorgulanmasını takiben hastaların yaşı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, VKİ, bel ve kalça ölçümleri, menstrüel düzenleri, total testesteron, AMH, açlık glukoz ve insülin

değerleri, HOMA-IR , tokluk kan şekeri veya 75 gr OGTT 2. saat değeri, serum lipit düzeyleri (LDL, VLDL, HDL, trigliserid, total kolesterol), ultrasonografi bulguları, serum PCSK9 seviyeleri çalışma formlarına kaydedildi. Bu yaş grubunda saptama oranının daha yüksek olması nedeniyle 30 yaş üstü hastalar için 10 yıllık Framingham kardiyovasküler hastalık riski, tüm hastalar için ise 30 yıllık Framingham kardiyovasküler hastalık riski www.framinghamheartstudy.org resmi web sitesi kullanılarak hesaplandı. 10 yıllık Framingham risk skoru % 5'in altında olanlar, 30 yıllık Framingham risk skoru içinse % 39'un altında olanlar KVH açısından 'düşük riskli' olarak değerlendirildi (113). Vücut kitle indeksi [ağırlık (kg)/boy uzunluğu² (m²)] formülü kullanılarak hesaplandı. VKİ < 25 kg/m² olan olgular normal kilolu, VKİ 25-30 kg/m² olan hastalar aşırı kilolu, VKİ 30 kg/m² 'un üstünde olan hastalar obez olarak değerlendirildi. Bel çevresi ölçümü göbek çevresinden plastik mezura kullanılarak yapıldı. Kalça çevresi ölçümü ise kalçanın en geniş bölgesinden ölçüldü. Bel çevresinin 80 cm > ve bel/kalça oranının 0,85 > olması abdominal obezite olarak değerlendirildi.

Her katılımcıdan antekübital venöz kan örnekleri (yaklaşık 10 ml) menstrüal periyodun 2. veya 3.günü sabahında, 8 saatlik açlık periyodunu takiben alındı ve kan örnekleri 30 dakika sonra laboratuara götürüldü. PCSK9 düzeyinin ölçümü için alınan kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek, serum kısmı ayrıldıktan sonra çalışma gününe kadar -80 °C' de saklandı. 75 gr OGTT değerlendirmesi için en az 8 saatlik açlık kanlarını verdikten sonra hastalara 5-10 dakika içerisinde solüsyonları içirilip, 2 saat sonra kan örnekleri tekrar alındı. 75 gr OGTT'ni kabul etmeyen hastalar (n=28) yemek sonrası 2. saat tokluk kan şekeri ile değerlendirildi. Bazal hormon, total testesteron ve insülin serum düzeylerini saptamak için 2017 model 'Roche Diagnostic/Cobas 6000e601 Hormon Analizörü' kullanıldı. İnsülin rezistansı hemostatik model formülü kullanılarak hesaplandı. [HOMA-IR= Açlık Glikoz (mg/dl)xAçlık İnsülini (mIU/mL)/405]. Serum lipit ve glukoz düzeyleri 2012 model 'Roche Diagnostic Cobas 6000c-5001 Biyokimya Analizörü' ile analiz edildi.

PCSK9 düzeyinin ölçümü için alınan kan örnekleri santrifüj edilerek, serum kısmı ayrıldıktan sonra çalışma gününe kadar -80 °C' de saklandı. PCSK9 düzeyleri Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Dr. Almıla Şenat AYDIN tarafından çalışıldı. Çalışma günü serum örnekleri oda sıcaklığında yaklaşık

4 saat çözüldürüldükten sonra ‘Thermo Scientific Varioscan Flash Multimod Reader’ cihazı ile, ticari kit kullanılarak (Model number: 201-12-2321, 96T Sunred Biological Techonology Co. Ltd. Shanghai, China) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) metodu ile ölçüldü. 8T kontrol için kullanıldı. Kitin sensitivitesi 0,175 ng/ml, saptama aralığı 0,2 ng/ml- 60 ng/ml idi.

Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği 2018 yılında yayımlanan kılavuz önerileri doğrultusunda total kolesterolün 200 mg/dl>, trigliserid düzeyinin 150 mg/dl>, LDL-K düzeyinin 130 mg/dl> veya HDL-K 50 mg/dl< olması dislipidemi olarak tanımlandı . Metabolik sendrom tanısı için Tablo 8’de belirtilen ‘International Diabetes Federation’ kriterleri kullanıldı. Açlık kan şekerinin 100-125 mg/dl arasında olması ‘Bozulmuş Açlık Glukozu’ olarak değerlendirildi. Tokluk kan şekeri ve 75 gr OGTT 2. saat kan şekerinin 140-200 mg/dl arasında olması ‘Bozulmuş Glukoz Toleransı’ olarak değerlendirildi. Açlık insülin seviyesinin 20 uIU/ml olması veya HOMA-IR değerinin $2.5 \geq$ olması insülin direnci olarak tanımlandı.

3.2. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 versiyonu kullanılmıştır. Tüm (bağımlı) değişkenlere normallik testi uygulandı. Normal dağılımın kabul mu edildiği yoksa red mi edildiği Kolmogorov-Smirnov test sonucuna (KS test için $p > 0,05$ olup olmaması) bakılarak karar verildi .

Değerler normal kilodaki grup ile aşırı kilolu/obez grup için normal dağılım durumunda ortalama \pm standart sapma; dağılımın normal olmaması durumunda medyan (minimum-maksimum değer) biçiminde verildi. Grup ortalamaları (veya medyanları) arasında anlamlı fark olup olmadığı, bağımlı değişkenin normal olması durumunda independent samples t-test, normal olmaması durumunda Mann-Whitney U test istatistik sonucu dikkate alındı. Oligomenore frekanslarının gruplara göre dağılımının anlamlı olup olmadığına Ki-kare bağımsızlık testi ile bakıldı. Üçlü grubu kıyaslamak için non-parametrik Kruskal-Wallis yöntemi kullanıldı. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edildi. Veriler % 95 güven aralığında incelenmiş olup p değeri $< 0,05$ olması anlamlı kabul edilmiştir. Korelasyon için Pearson korelasyon testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma Nisan 2017 – Ekim 2017 tarihleri arasında, reprodüktif dönemde olan ve yaşları 16-36 arasında değişmekte olan toplam 80 PKOS olgusunda yapılmıştır. VKİ < 25 kg/m² olan 40 hasta normal kilolu grubu (Grup 1), VKİ ≥ 25 kg/m² olan 40 hasta aşırı kilolu/obez grubu (Grup 2) oluşturmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ortalaması 23,35±4,78 yıl; VKİ ortalaması 26,79±6,40 kg/m² olarak hesaplandı. NIH fenotiplemesine göre hastaların % 86'sı (n=69) fenotip A, % 14'ü (n=11) fenotip C sınıfında yer almaktadır. Grup 1 ve Grup 2'nin yaş ortalamaları sırasıyla (ortalama ±SD) 22,60±5,01 ve 24,10±4,48 olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Grup 1 ve Grup 2'deki olguların VKİ ortalamaları sırasıyla 21,56±1,94 kg/m² ve 32,02±4,80 kg/m² idi. Grup 1'in bel çevresi ortalaması 78,78 ±8,16 cm, kalça çevresi ortalaması 99,30±6,02 cm, bel/kalça oranı 0,79±0,06 olarak bulundu. Grup 2'nin bel çevresi ortalaması 100,80±11,79 cm, kalça çevresi ortalaması 116,78±8,63 cm, bel/kalça çevresi ortalaması 0,86±0,08 olarak bulundu. Grup 1 ve Grup 2 arasında VKİ, bel çevresi ölçümü, kalça çevresi ölçümü ve bel/kalça oranları arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu(p < 0,05). Toplam 80 hastanın % 68'inin (n= 55) bel çevresi 80 cm > olup , % 32'sinin (n=26) ise bel/kalça oranı 0.85 > saptanmıştır. Grup 1'in sistolik kan basıncı ortalaması 100,88±9,19 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması 65,25±7,51 mmHg olarak bulundu; Grup 2'nin sistolik kan basıncı ortalaması ise 118,00±11,42 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması 69,50±8,76 mmHg olarak bulundu; sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri Grup 2 olgularda istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (p < 0,05) Olguların demografik ve antropometrik özellikleri Tablo 9'da görülmektedir

Tablo 10. Olguların Demografik ve Antropometrik Özellikleri

	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	P*
Yaş (yıl)	22,60±5,01	24,10±4,48	0,162
VKİ (kg/m²)	21,56±1,94	32,02±4,80	0,000
Bel çevresi (cm)	78,78±8,16	100,80±11,79	0,000
Kalça çevresi (cm)	99,30±6,02	116,78±8,63	0,000
Bel/kalça oranı	0,79±0,06	0,86±0,08	0,000
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	100,88±9,19	118,00±11,42	0,000
Diastolik kan basıncı(mm/Hg)	65,25±7,51	69,50±8,76	0,022

*p değeri < 0,05 ise anlamlı

Toplam sekiz hasta (Grup 1 için n= 5, Grup 2 için n= 3) 30 yaşından büyük olduğu için 10 yıllık Framingham risk skoruyla değerlendirildiler. Bu 8 hastanın hepsinde kardiyovasküler hastalık riski % 5'den küçük(düşük riskli) olarak hesaplandı. Toplam 80 hastanın hepsinde risk faktörlerine göre 30 yıllık Framingham kardiyovasküler hastalık riski hesaplanmıştır ve hastaların hepsinde 30 yıllık kardiyovasküler hastalık riski <%39 (düşük riskli) saptanmıştır. Framingham risk skorları açısından Grup 1'in medyanı % 3,32 (1-7) , Grup 2 medyanı % 6,10 (2-12) hesaplanmış olup, Grup 2 olgularda risk skorları istatistiksel anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (p < 0,05). Olguların Framingham risk skorları Tablo 10' da görülmektedir.

Tablo 11. Olguların Framingham Kardiyovasküler Hastalık Risk Skorlarının Karşılaştırılması

Framingham Kardiyovasküler Hastalık Riski	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	P*
10 yıllık¹(%) Medyan (min-max)	0,10 (0-0,3) (n=5)	0,16 (0-0,3) (n=3)	0,553
30 yıllık¹ (%) Medyan (min-max)	3,32 (1-7)	6,10 (2-12)	0,000

¹Mann-Whitney U test *p değeri < 0,05 ise anlamlı

80 olgunun insülin değerlerine göre % 20'sinde (n=20), HOMA-IR değerlerine göre % 60' ında (n=48) insülin direnci saptandı. AKŞ'a göre %11'inde (n=9) , 75 gr OGTT sonucuna göre ise % 7'sinde (n=6) bozulmuş glukoz toleransı

saptandı. Çalışma grubumuzda 2. Saat postprandial kan glukozu sonucu >140 mg/dl hasta yoktu. Grup 1’de açlık insülin değeri ortalaması 10,00±6,23 uIU/ml, açlık kan glukozu için 88,50±6,0 mg/dl, HOMA-IR ortalaması 2,25±1,60 hesaplanmıştır. Grup 1’de 75 gr OGTT testini kabul eden hasta sayısı 30 olup 2. saat kan şekeri değeri ortalaması 96,0±35,0 mg/dl olarak saptanmıştır. On hasta 75 gr OGTT testini kabul etmemiş olup bu olgularda postprandial 2. saat kan glukoz ortalaması 96,90±14,94 mg/dl olarak hesaplanmıştır. Grup 2 için açlık insülin değerinin ortalaması 17,00±11,00 Uiu/ml, açlık kan glukozu ortalaması 95,50±15,0 mg/dl, HOMA-IR ortalaması 3,80±3,60 olarak hesaplanmıştır. Grup 2’de 22 hasta 75 gr OGTT testi yaptırmış ve ortalama değer 102,0±39,0 mg/dl olarak saptanmıştır. Grup 2’de 18 hasta 75 gr OGTT yaptırmayı kabul etmemiş olup bunlarda postprandial 2. Saat kan glukozu ortalaması 94,79±10,65 mg/dl olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında postprandial 2. Saat kan glukozu ve 75 gr OGTT ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p > 0,05). Grup 2’de açlık insülin değerleri , açlık kan glukozu ve HOMA-IR ortalaması diğer gruba göre istatistiksel anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (p < 0,05). Olguların metabolik parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 11’de görülmektedir.

Tablo 12. Olguların Metabolik Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	P*
Açlık İnsülin(uIU/ml)	10,00±6,23	17,00±11,00	0,000
Açlık Kan Glukozu (mg/dl)	88,50±6,0	95,50±15,0	0,004
PP 2. saat glukoz(mg/dl)	96,90±14,94 (n=10)	94,79±10,65 (n=18)	0,663
75 gr OGTT 2. Saat (mg/dl)	96,0±35,0 (n=30)	102,0±39,0 (n=22)	0,165
HOMA-IR	2,25±1,60	3,80±3,60	0,000

*p değeri < 0,05 ise anlamlı

Toplam 80 hastanın % 41’ inde (n=33) dislipidemi saptandı. Grup 1 de lipit düzeyleri için ort±SD değerleri LDL-K için 85,50 ±32,94 mg/dl, VLDL-K için 14,50±13,00 mg/dl, HDL-K için 56,50±24,00 mg/dl, total kolesterol için 154,00±41,00 mg/dl, trigliserid için 72,50±48,0 mg/dl olarak saptandı. Grup 2 için LDL-K ortalaması 114,50±39,82 mg/dl, VLDL-K ortalaması 21,00±15,00 mg/dl, HDL-K ortalaması 48,50±19,00 mg/dl, total kolesterol ortalaması 183,00±63,00

mg/dl, trigliserid ortalaması 106,50±85,0 mg/dl olarak hesaplandı. Grup 2 olgularda HDL düzeyleri diğer gruba göre istatistiksel anlamlı düşük; diğer tüm lipit parametreleri istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (p < 0,05). Grup 1 için total testesteron ortalaması 0,40 ± 0,18 ng/ml, AMH ortalaması 7,05 ± 3,71 ng/ml olarak; Grup 2 için sırasıyla 0,40 ± 0,20 ng/ml ve 5,25±4,59 ng/ml olarak hesaplandı; gruplar arasında total testosteron düzeyleri bakımından anlamlı fark saptanmadı; ancak Grup 1’de AMH düzeyleri diğer gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (p < 0,05) . Olguların metabolik ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 12’de görülmektedir.

Tablo 13. Olguların Metabolik ve Hormonal Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	P*
LDL (mg/dl)	85,50±32,94	114,50±39,82	0,000
VLDL (mg/dl)	14,50±13,00	21,00±15,00	0,002
HDL (mg/dl)	56,50±24,00	48,50±19,00	0,041
Total Kolesterol (mg/dl)	154,00±41,00	183,00±63,00	0,001
Trigliserid (mg/dl)	72,50±48,0	106,50±85,0	0,000
Total Testesteron(ng/ml)	0,40 ± 0,18	0,40 ± 0,20	0,503
AMH (ng/ml)	7,05 ± 3,71	5,25 ±4,59	0,030

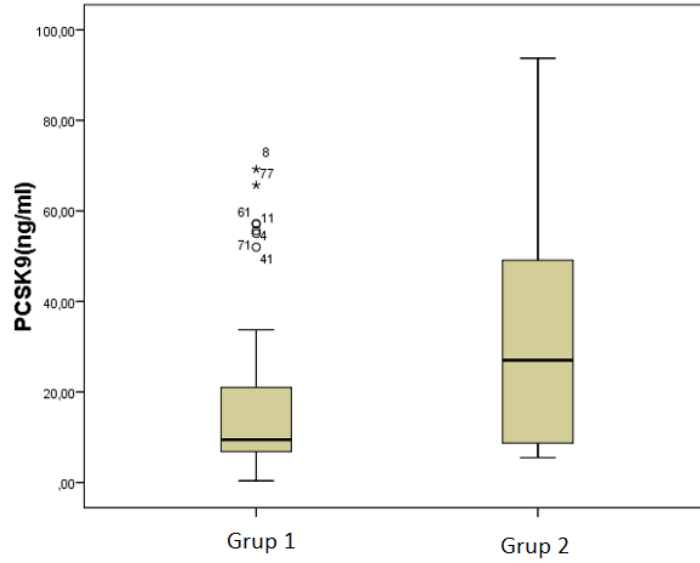
*p değeri < 0,05 ise anlamlı

Total 80 PKOS olgusunun PCSK9 seviyesi için medyan değer 25,57 ng/ml (0,38-93,70) olarak hesaplanmıştır (Grup 1 için medyan değer 9,45 ng/ml [min-max 0,38-69,20] ve Grup 2 için 27,57 ng/ml [min-max 5,5-93,70]). Grup 2 olgularda PCSK9 düzeyleri diğer gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır (p<0,05). Olguların PCSK9 seviyeleri Tablo 13 ve Şekil 5’de gösterilmiştir.

Tablo 14. PKOS Olgularının Serum PCSK9 Seviyelerinin Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	P*
PCSK9¹ (ng/ml) Medyan (Min-max)	9,45 (0,38-69,20)	27,57 (5,5-93,70)	0,009

¹Mann-Whitney U test *p değeri < 0,05 ise anlamlı



Şekil 5. Normal Kilolu ve Aşırı Kilolu/Obez PKOS Olgularının Serum PCSK9 Düzeyleri

Grup 2 için VKİ 25- 30 kg/m² arasında olanlar (aşırı kilolu grup)ve VKİ > 30 kg/m² (obez grup) olanlar şeklinde subgrup analizi yapıldığında VKİ 25-30 kg/m² arasında olan 17 (% 21.3) olgunun PCSK9 medyanı 34,70 ng/ml, VKİ 30 kg/m²'nin üstünde olan 23 (%28.7) olgunun PCSK9 medyanı 12,60 ng/ml (5,5-84,00) olarak hesaplanmıştır. İkili karşılaştırma için Benferonni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi uygulandığında PCSK9 seviyeleri arasında Aşırı Kilolu = Obez > Normal kilolu biçiminde ayrışma vardır. Bunun anlamı kilolu grup ile obez grup PCSK9 seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız iken, bu iki grup ile normal grup arasındaki fark anlamlıdır (p< 0,05). Normal kilolu, aşırı kilolu ve obez gruplarının PCSK9 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Normal, Aşırı Kilolu ve Obez Olguların Serum PCSK9 Düzeylerinin Karşılaştırılması

	n	PCSK9 (ng/ml)	Minimum	Maximum	P*
Normal Kilolu Grup	40	9,45	0,38	69,20	0,013
Aşırı Kilolu Grup	17	34,70	6,90	93,70	
Obez Grup	23	12,60	5,50	84,00	
Total	80	25,57	0,38	93,70	

*Kruskar-Wallis Testi *p değeri < 0,05 ise anlamlı

Pearson korelasyon analizine göre her iki grupta sistolik kan basıncı değerleri ile PCSK9 seviyeleri arasında negatif korelasyon vardır ($p < 0,05$; $r = -0,3$). Grup 1 için AMH değerleri ile PCSK9 seviyeleri arasında pozitif korelasyon izlendi ($p < 0,05$; $r = +0,3$). PCSK9 seviyeleri ile VKİ, yaş, bel, bel/kalça oranı, total testesteron arasında ise korelasyon saptanmamıştır ($p > 0,05$). PKOS olgularına ait antropometrik parametrelerin serum PCSK9 seviyesi ile korelasyonu Tablo 15’ de görülmektedir.

Tablo 16. PKOS Olgularının Antropometrik Parametrelerinin Serum PCSK9 ile Korelasyonu

	Grup 1 (n=40) R (p-değeri)	Grup 2(n=40) R (p-değeri)	Total R (p-değeri) n=80
VKİ (kg/m²)	-,270 (0,092)	-,214 (0,184)	,112 (0,321)
Yaş (yıl)	-,074 (0,649)	-,285 (0,075)	-,132(0,245)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	-,343* (0,030)	-,333 (0,036)	-,066 (0,561)
Diastolik kan basıncı (mmHg)	-,193 (0,232)	-,118 (0,468)	-,064 (0,574)
Bel (cm)	,055 (0,737)	-,216 (0,181)	,128 (0,256)
Kalça (cm)	-,278 (0,083)	-,227 (0,158)	,066 (0,563)
Bel/kalça	,252 (0,117)	-,082 (0,614)	,160 (0,156)
Total Testesteron (ng/ml)	,163 (0,315)	-,288 (,071)	-,083 (0,466)
AMH (ng/ml)	,332 (0,036)	,139 (0,393)	,164 (0,147)

Grup 1 için serum PCSK9 düzeyi ile açlık kan glukoz değerleri arasında negatif korelasyon ($r = -0,3$); LDL-K ve total kolesterol düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r = +0,5$ ve $r = +0,3$; $p < 0,05$). Grup 2 için serum PCSK9 seviyeleri ile 75 gr OGTT 2. saat değerleri arasında negatif korelasyon ($r = -0,4$); LDL-K ve HDL-K düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = +0,3$). Tüm çalışma grubu dikkate

alındığında da serum PCSK9 seviyeleri ile LDL-K ve total kolesterol değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=+0.4$ ve $r=+0.2$; $p< 0,05$). Hem Grup 1, hem de Grup 2 için 30 yıllık Framingham KVH risk skoru ile serum PCSK9 seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=+0.4$ ve $r=+0.3$; $p< 0,05$). PKOS olgularının metabolik parametrelerinin PCSK9 seviyesi ile korelasyonu Tablo 16’ da görülmektedir.

Tablo 17. PKOS Olgularının Metabolik Parametrelerinin Serum PCSK9 ile Korelasyonu

	Grup 1 R (p-değeri)	Grup 2 R (p-değeri)	Total R (p-değeri)
Açlık Kan Glukozu (mg/dl)	-,312 (0,050)	-,154 (0,343)	-,092 (0,419)
Tokluk Kan Glukozu (mg/dl)	,271 (0,449; n=10)	-,038 (0,879; n=19)	,072 (0,709; n=29)
İnsulin (Uiu/ml)	-,048 (0,771)	-,020 (0,902)	,046 (0,683)
HOMA-IR	-,062(0,705)	-,098(0,547)	-,049(0,666)
75 gr OGTT 2.saat (mg/dl)	-,017 (0,928; n=30)	-,465* (0,029; n=22)	-,228 (0,104; n=52)
LDL (mg/dl)	,514 (0,001)	,362 (0,022)	,460 (0,000)
VLDL (mg/dl)	,133 (0,414)	-,199 (0,218)	,029 (0,797)
HDL (mg/dl)	,304 (0,057)	,318 (0,045)	,214 (0,057)
Trigliserid (mg/dl)	,206 (0,201)	-,163 (0,315)	,103 (0,362)
Total Kolesterol (mg/dl)	,334 (0,035)	,128 (0,430)	,281 (0,012)
Framingham Riski-10 yıllık(%)	-,687 (0,200; n=5)	,254 (0,837; n=3)	- ,533 (0,174; n=8)
Framingham Riski-30 yıllık (%)	,456 (0,004)	,339 (0,032)	,382 (0,000)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda aşırı kilolu/obez PKOS olgularında serum PCSK9 düzeyleri normal vücut ağırlığına sahip PKOS olgularına göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca her iki grupta serum PCSK9 düzeyleri ile 30 yıllık Framingham KVH risk skorları, LDL-K ve total kolesterol değerlerinin pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. İlk kez 2003 yılında tanımlanan; son yıllarda lipit metabolizması bozuklukları ve kardiyovasküler hastalıklar için bir belirteç olarak araştırılan; antikorunun özellikle familyal hiperkolesterolemi tedavisinde kullanımı konusunda çalışmaların devam ettiği glikoprotein yapıdaki biyoaktif bir protein olan PCSK9 düzeylerinin, reproduktif dönem kadınlarda sık görülen bir endokrinopati olan obezite, dislipidemi, insülin rezistansı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin reproduktif bozukluklara sıklıkla eşlik ettiği PKOS olgularında araştırıldığı çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (122) . Çalışmamız Türkiye’de PCSK9 gen polimorfizminin araştırıldığı bir çalışma dışında serum PCSK9 düzeylerinin araştırıldığı ilk araştırma olması nedeni ile önemlidir. Ayrıca literatürdeki bahsi geçen ikisi klinik biri hayvan deneyi şeklindeki 3 çalışma PKOS ve non-PKOS grupta PCSK9 düzeylerini karşılaştırmak için yapılmış olup sunduğumuz çalışmada amaç PKOS tanısı olan olgularda metabolik riskleri olumsuz etkilediği düşünülen obezitenin PCSK 9 düzeyleri ile ilişkisini araştırmaktır.

PCSK9 düzeyinin popülasyonlara ve etnik farklılıklara göre değiştiği bilinmektedir (123-124). Literatürde normal insanlarda serum PCSK9 seviyesinin yaklaşık 100 katına kadar farklılık gösterebileceği ve normal değer aralığının çok geniş olduğu belirtilmektedir (123). Çalışma grubumuzda 16- 36 yaş aralığında toplam 80 PKOS olgusu için PCSK9 medyan değeri 25,57 ng/ml (0.1-93.8 ng/ml), normal vücut ağırlığına sahip olgularda 9,45 ng/ml ve aşırı kilolu/ obez olgularda 27,57 ng/ml olarak bulundu. 2009 yılında Lakoski ve arkadaşlarının Dallas’ta yaptığı farklı yaş gruplarındaki kadın ve erkeklerin değerlendirildiği çalışmada 3183 kişinin ELISA yöntemiyle plazma PCSK9 seviyelerine bakılmıştır (123). Plazma PCSK9 seviyeleri 33-2988 ng/ml aralığında bulunmuş olup ortalaması 487 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Kadınların plazma seviyeleri erkeklere oranla anlamlı olarak yüksek saptanmış olup, östrojen durumundan bağımsız olarak postmenapozal kadınlarda premenopozal

kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada plazma PCSK9 seviyeleri sırasıyla Hispaniklerde 478 ng/ml, Afriko-Amerikalılarda 478 ng/ml ve Avrupalı Amerikalılarda 490 ng/ml olarak saptanmıştır. Yine Amerikadan yapılan bir çalışmada 55 sağlıklı kişinin serum PCSK9 seviyelerine bakılmış olup 11-115 ng/ml arasında saptanmıştır (124). Bu çalışmalar PCSK9 düzeylerinin etnik kökenden etkilendiğini göstermiştir.

2017 yılında Slovenya’da yapılan bir çalışmada 120 sağlıklı gönüllü kadın ve erkek normal kilolu (n=50), aşırı kilolu (n=30) ve obez (n=40) şeklinde üç gruba ayrılmış olup serum PCSK9 seviyeleri ortalamaları sırasıyla 114 ng/ml, 120 ng/ml ve 173 ng/ml olarak belirtilmiştir (125). Ülkemizde sağlıklı ya da hasta popülasyonda PCSK9 düzeylerinin ortalamasını gösteren bir çalışma bulunmamaktadır ancak yapılan çalışmalara kıyasla çalışmamızda ortalama PCSK9 seviyesini daha düşük saptamış olmamız Lakoski ve arkadaşlarının da gösterdiği gibi başta ırksal ve toplumsal farklılığı düşündürmektedir. Popülasyonumuzun sadece genç kadınlardan oluşması, PKOS’u olan hastalardan seçilmesi, katılımcıların ek hastalıklarının olmaması, kardiyovasküler hastalık geçirmemiş olmamaları ve diğer çalışmalara göre olgu sayımızın az olması PCSK9 seviyesinin bahsi geçen çalışmalardan farklı olmasına katkıda bulunmuş olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda olduğu gibi literatürde yer alan konu ile ilgili diğer iki çalışmada da *serum* PCSK9 ortalamalarının Lakoski’ nin *plazma* çalışmasına göre daha düşük olduğu görülmektedir (123). Plazma için EDTA’lı tüplerin kullanılması ve serumdan farklı olarak plazmada fibrinojenin olması *serumda* PCSK9 seviyesinin yüksek çıkmasına sebep olabilmektedir. Bunun dışında ELISA kitlerindeki markaların sensitivite ve saptama aralıklarının farklılıkları da yapılan çalışmalarda farklı PCSK9 seviyelerinin bulunmasına neden olabilmektedir. Çalışmamızda Sunred Biological Technology Co. Ltd marka ticari kit kullanıldı. Kitin sensitivitesi 0,175 ng/ml, saptama aralığı 0,2 ng/ml- 60 ng/ml idi.

Kalyani ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları hayvan çalışması PCSK9 ve PKOS ilişkisinden literatürde bahseden ilk çalışmadır (126). Hiperhomosisteinemi ile PKOS geliştirdikleri 25 PKOS modeli farede hiperhomosisteneminin dislipidemi gelişimine neden olduğunu göstermişlerdir (126). Ayrıca hiperhomosisteinemi, testosteron ve 5 alfa dihidrotestosteronun birbirinden bağımsız olarak PCSK9

ekspresyonunu arttırdığı, LDL-R sayısını azalttığı gösterilmiştir. Östrodiolun etkisine de baktıkları araştırmada testosteronun yaptığı etkilerin tam tersini yaptığını göstermişlerdir. Bu çalışma PKOS'un patofizyolojisinin merkezinde olan hiperandrojenizmin dislipidemiye neden olmasında anahtar mekanizmalardan birinin PCSK9-LDL reseptör etkileşimi olduğunu göstermiştir.

Literatürde PKOS-PCSK9 ilişkisinden bahseden sadece iki adet klinik çalışma bulunmaktadır. Xavier ve Wang çalışmalarında normal popülasyonla PKOS hastalarının PCSK9 düzeylerini karşılaştırmıştır. İki çalışmada da PCSK9 seviyeleri normal popülasyonla kıyaslandığı için çalışmamızda PKOS olgularını vücut kitle indeksine göre iki gruba ayırıp serum PCSK9 seviyelerini obez ve non-obez olgularda karşılaştırmayı amaçladık. Bahsi geçen klinik çalışmalardan ilki 2018 yılında Xavier ve arkadaşları tarafından yapılan ve Rotterdam kriterlerine göre tanı almış 97 PKOS olgusu ile 99 normal sağlıklı bireyin plazma PCSK9 düzeyleri ve PCSK9 gen polimorfizmine bakılmış olandır (122); iki grup arasında anlamlı fark saptanmadığından çalışmanın sonucunda PCSK9'un PKOS etyolojisiyle ilişkisi olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada hem PKOS hem non-PKOS olgularda obez (medyan PCSK9 =243.3 ng/ml) ve obez olmayan grup (medyan PCSK9= 210 ng/ml) PCSK9 seviyeleri de benzer bulunmuştur. Çalışmamızda Xavier ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak VKİ ≥ 25 kg/m² olan grupta PCSK9 seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Xavier çalışmasında kontrol grubuyla PKOS grubu arasında PCSK9 seviyeleri arasında anlamlı fark bulmasa da obezite ile ilişkisine bakmak için toplam kohortu obez ve non-obez olarak ayırmış ve bu iki grup arasında anlamlı fark saptamamıştır. Bu sonucun nedeni çalışmaya dahil edilen tüm hastaların vücut kitle indeksine göre obez ve non-obez olarak ayrılması olabileceği gibi VKİ 25-30 kg/m² aralığındaki olguları normal VKi grubuna dahil etmelerine de bağlı olabilir. Çalışmamızda, Xavier'in çalışmasından farklı olarak PKOS olguları vücut kitle indekslerine göre ayrıldı ve VKİ ≥ 25 -30 kg/m² olanlar aşırı kilolu/obez şeklinde gruplandı. Aynı çalışmada tüm çalışma grubu için çalışmamızın sonuçlarıyla benzer şekilde PCSK9 seviyesiyle total kolesterol ve LDL-K arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Literatürde PKOS ve PCSK9 ilişkisini araştıran ikinci klinik çalışma 2019 yılında Wang ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır. Bu çalışmada 46 PKOS

hastasının serum PCSK9 seviyesi, yaş ve VKİ'ne göre eşleştirilmiş 49 sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (127). Aynı grup tarafından aynı çalışmanın komponenti olarak DHEA-S ve yüksek yağlı diyet ile PKOS modeli oluşturulan farelerin değerlendirildiği hayvan çalışmasında PKOS'lu farelerde karaciğer ve overlerde PCSK9 mRNA seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada alirocumab ile PCSK9'u inhibe edilen farelerde yine karaciğer ve overlerde LDL-R sayısının arttığı gözlenmiş olup, farelerdeki lipit metabolizmasının, patolojik ovaryan morfolojinin ve ovaryan reproduktif hormon sentezinin iyileştiği gözlenmiştir (127).

PCSK9 ve kardiyovasküler hastalık risk faktörleriyle ilgili literatürde bir çok çalışma bulunmaktadır. Fare ve insanlarda yapılan bir çok çalışmada PCSK9 geninin fonksiyon kazanımıyla sonuçlanan mutasyonlarında hiperkolesterolemi, fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlarında hipokolesterolemi geliştiği gösterilmiştir (115, 128). Ridker ve arkadaşlarının 45 yaş üstü 358 kadında yaptıkları prospektif vaka kontrol çalışmasında; plazma PCSK9 seviyesiyle myokard infarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölüm sıklığı açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır (6). Trigliserid düzeyleri ile belirgin korelasyon gösterilmişken HDL ile bir ilişki saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada çalışma grubunu oluşturan olguların bir kısmı statin veya hormon replasman tedavisi kullanmış olduğundan bu durum PCSK9 seviyesini ve sonuçları etkilemiş olabilir. Çalışmamızda ek hastalığı veya ilaç kullanımı olmayan genç reproduktif dönemdeki hastalar alındığından bu faktörlerin PCSK9 düzeyleri üzerine olan olası etkisi dışlanmaktadır. Çalışmamızda bahsi geçen çalışmadan farklı olarak PCSK9 ile trigliserid ve HDL düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Leander ve arkadaşlarının 4232 hastanın 15 yıl takibi sonucunda yaptıkları çalışmada LDL-K , HDL-K, diabetes mellitus, obezite ve sigara içimi gibi risk faktörleri düzeltilmiş bile olsa serum PCSK9 seviyesi ile kardiyovasküler hastalık riski (myokard infarktüsü, anstabil anjina, iskemik inme) ilişkili bulunmuştur (7). 2017' de Toth ve arkadaşlarının Slovenya'da yaşayan 120 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada plazma PCSK9 seviyesi obezlerde, normal kilolu ve fazla kilolu olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$) (125). Aynı çalışmada cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi ve LDL-K'a göre düzeltilmiş bile olsa PCSK9'un tek başına subklinik ateroskleroz belirteçlerinden biri olan karotid intima media kalınlığı ile pozitif korele

olduğu gösterilmiştir . Çalışmamızda benzer şekilde $VKI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ grupta serum PCSK9 seviyesi anlamlı olarak yüksek bulundu; ayrıca hem non-obez hem de aşırı kilolu/obez grupta PCSK9 seviyesi ile 30 yıllık dönemdeki kardiyovasküler hastalığa bağlı morbidite/mortalite riskini ortaya koyan Framingham risk skoru arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı. Bu bulgu birçok kardiyovasküler risk faktörünü barındıran bir bozukluk olan PKOS'da uzun dönem kardiyovasküler morbidite/mortalitenin tespit edilmesine ve nlenmesine olanak sağlayabilmesi açısından önemlidir. Literatürde genç yaş reproduktif dönem PKOS hastalarında PCSK9 düzeyi ile 30 yıllık Framingham risk skorunun ilişkisini değerlendiren başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Lakoski ve arkadaşlarının çalışmasında plazma PCSK9 seviyesi ile LDL kolesterol seviyesi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmış olup LDL dışında trigliserid, insülin ve glukozla da ilişkisi olduğu bulunmuştur (123). Bir hayvan çalışmasında PCSK9 eksikliği olan farelerde pankreas adacık hücrelerindeki inflamasyon ve apopitozise bağlı olarak diabet geliştiği gözlenmiştir (145). Awan ve arkadaşlarının 82 obez postmenopozal kadında yaptığı çalışmada akut insülin sekresyonuyla PCSK9 seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (129). Werner ve arkadaşlarının yaptıkları koroner arter kateterizasyonu planlanan klinik olarak stabil anjina olgularında yaptıkları bir çalışmada PCSK9 konsantrasyonlarının lipit düzeylerinin yanı sıra insülin ve HOMA-IR değerleriyle pozitif korele olduğu, ancak açlık kan glukoz değerleriyle ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (122). Ancak multivariate analiz sonucunda çalışma grubunda PCSK9 düzeyi ile glukoz tolerans parametrelerinin hiç birinin ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu data hem normal kilolu hem de aşırı kilolu/obez olgularda PCSK9 seviyesi ile açlık insülin ve HOMA-IR arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olduğundan çalışmamızın bulguları ile uyum göstermektedir. Çalışmamızda sunulan diğer bazı çalışmalardan farklı olarak PCSK9 düzeyleri ile açlık kan glukozu ve 75 gr OGTT 2. saat değerleri arasında istatistiksel olarak zayıf bir negatif korelasyon saptanmıştır.

Statinlerle yapılan bir çalışmada, kolesterolün hız kısıtlayıcı basamağı olan 3-hidroksi-3-metil-glutaril-coa enziminin inhibisyonun nükleer SREBP2'i aktive ettiği ve sonuç olarak PCSK9 seviyesini arttırdığını in vivo olarak gösterilmiştir (118). alışmalar PCSK9 inhibitör antikörlerinin LDL-K seviyesini düşürdüğü ve

aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını ortaya koymuştur (130, 131). Polikistik over sendromlu hastalarda dislipidemi sıklığı %70' lere ulaşmaktadır ve insülin rezistansının ve hiperandrojenizmin derecesine ve diyet gibi çevresel faktörlere bağlı olarak HDL-K düşüklüğü, hipertrigliseridemi ya da LDL-K yüksekliği şeklinde farklı paternlerde görülebilmektedir. En sık görülen patern aterojenik dislipidemi olarak da bilinen LDL-K yüksekliği, HDL-K düşüklüğü ve hipertrigliseridemi ile seyreden formdur (95). İzole LDL-K yüksekliği sıklığı ise %25-40 oranında görülmektedir ve obezite ile ilişkisinin diğer dislipidemi tiplerinden daha az belirgin olduğu gösterilmiştir (95). Aterojenik dislipidemi ve kardiyovasküler morbidite/mortalite ilişkisi nedeniyle özellikle LDL-K yüksekliği olan (>160 mg/dl) PKOS olgularında kullanımı önerilen statinler yerine ya da kombine tedavi şeklinde daha az yan etkiye ve daha yüksek etkinliğe sahip PCSK9 monoklonal antikorlarının kullanımı da yakın gelecekte söz konusu olabilir. PCSK9'un monoklonal antikorlarla inhibisyonu ile ilgili Faz I, Faz II ve Faz III çalışmalarda bu ajanların dirençli vakalarda statinlerle kombine kullanımının statin monoterapiye göre LDL-K düzeylerinde ilave %50-60 düşme sağladığı gösterilmiş olup kısa dönem çalışmalarda yan etki insidanslarının az olduğu ve iyi tolere edilebildikleri de gösterilmiştir; kardiyovasküler hastalıkları önlemede uzun dönem etkinlik ve güvenilirlik ile ilgili Faz III çalışmaları ise devam etmektedir (146). 2015 yılından beri PCSK9 inhibitörleri olan Alirocumab ve Evolocumab'ın erişkinlerde heterozigot/homozigot familial hiperkolesterolemi ve statine dirençli LDL-K yüksekliğinin düşürülmesi gerekliliği olan klinik aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkta kullanımı için FDA onayı bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda PKOS patofizyolojisinde primordial follikülerin gelişimi (initial recruitment) ve büyümüş antral foliküllerden dominant folikülün seçimi (cyclic recruitment) ve gelişimi aşamasında AMH' in inhibisyonunun önemli olduğu gösterilmiştir (132, 133). AMH'ın hastalığın şiddetiyle korele olarak arttığı ve 'NIH-klasik fenotip'li PKOS'lularda daha yüksek serum düzeylerinin olduğu bilinmektedir (134). Ayrıca yapılan çalışmalarda AMH'nın normal vücut ağırlığına sahip PKOS olgularında obezlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (134, 135). Çalışmamızda da benzer şekilde normal vücut ağırlığına sahip grupta AMH düzeyleri daha yüksek saptandı; aynı zamanda normal vücut ağırlığına sahip PKOS olgularında

PCSK9 düzeyi ile AMH seviyesi arasında da pozitif korelasyon saptandı. AMH düzeyi ile PCSK9 arasındaki ilişki PCSK9 düzeyindeki artışın overlerdeki LDL-R ekspresyonunu azaltması ve overlerdeki steroid hormon biyosentezinin bozulması sonucu antral folikül gelişiminin durması ile açıklanabilir.

Literatürde PKOS olgularında uzun dönem kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Pek çok çalışmada PKOS'lularda hipertansiyon, diyabet, obezite ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin ve klinikte en sık karotis intima-media kalınlığı artışı ile ortaya konmuş olan subklinik ateroskleroz sıklığının arttığı gösterilse de uzun dönem kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin arttığı net olarak gösterilememiştir. Retrospektif olarak 82,439 kadının incelendiği bir çalışmada yaş, vücut kitle indeksi ve diğer faktörlerden bağımsız olarak, 20-35 yaş arasında menstrüel düzensizlik ve ovulatuvar disfonksiyonu olan PKOS olması muhtemel kadınların inme geçirme riski menstrüasyonları düzenli olan kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (136). 'Women's Ischemia Evaluation Study' (WISE) çalışmasında 1996-2000 yılları arasında 18 yaşını doldurmuş herhangi bir kalp hastalığı bulunmayan ancak göğüs ağrısı veya miyokard infarktüs klinik şüphesi nedeniyle koroner anjyografisi yapılmış, toplamda 936 kadın değerlendirilmiştir, premenopozal menstrüel düzensizliği veya hiperandrojenemisi olan ve PKOS kabul edilen kadınların postmenopozal dönemde kardiyovasküler hastalıklarla ilgili morbidite ve mortalite gelişim riskinde artış olduğu gösterilmiştir (137). Wild ve arkadaşlarının 786 PKOS hastasının 31 yıllık takip sonuçlarını yayımladığı çalışmada kontrol grubuna göre PKOS hastalarının kardiyovasküler hastalık gelişim riskinin artmadığı gösterilmiştir (108). Benzer olarak Pierpoint ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 786 PKOS hastası 30 yıl boyunca izlenmiş olup; PKOS hastalarının diyabet, dislipidemi gibi pek çok risk faktörleri olmasına karşın kardiyovasküler hastalıktan dolayı ölümlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla olmadığı gösterilmiştir (138). Bu tartışmalı ve çelişkili sonuçlar çalışmaların çoğunun retrospektif dizaynına, çalışmalar arasında PKOS tanı kriterlerinin standart olmamasına, PKOS tanısının prospektif olarak konfirme edilmemiş olmasına, çalışmaların çoğunda sonuçları etkileyebilecek faktörlerin dikkate alınmamış olmasına, çalışmalardaki yaş aralıklarının geniş olmasına ve kontrol grubu seçimindeki hatalara bağlı olabilir. Günümüzde PKOS'luların fenotiplerine göre

ayrıldığı geniş serili uzun dönem izlem çalışmaları bulunmamaktadır . ‘AE-PCOS’ Society tarafından obezite, sigara kullanımı, hipertansiyon, dislipidemi, subklinik vasküler hastalık, bozulmuş glukoz toleransı ve erken yaşta KVH için aile öyküsü olan PKOS olgularının kardiyovasküler hastalık açısından ‘riskli’; metabolik sendrom, Tip 2 DM ve vasküler/renal hastalığı olan PKOS olgularının ‘yüksek riskli’ kabul edilmesini önermektedir. (95). Mevcut çelişkili sonuçlar,uzun dönem için reel riskin belirsiz olması ve PKOS da yaşla reproduktif risk azalırken metabolik risklerin artması nedeniyle kardiyovasküler riski yüksek PKOS olgularının daha erken yaşlarda belirlenebilmesi, periyodik tarama ile durumun izlenmesi ve yaşam tarzı modifikasyonu gibi önlemlerle uzun dönem riskler azaltılabilir.

Uzun dönem kardiyovasküler risk hesaplama sistemlerinden klinik çalışmalarda en çok kullanılanlarından biri Framingham risk skorlamasıdır. Literatürde PKOS hastalarında Framingham risk skorlama sistemi kullanılarak 10 yıllık koroner arter hastalığına bağlı morbidite/mortalitenin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri olan ve Hillman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ortalama yaşı 25 olan 519 PKOS hastası incelenmiş ve siyah ırktan PKOS’larda 10 yıllık Framingham risk skorları beyaz ırktakilere oranla daha yüksek bulunmuştur (139). Taylor ve arkadaşlarının 411 PKOS olgusunun anne ve babalarını dahil ederek yaptıkları çalışmada PKOS hastalarının annelerinin değil ama babalarının 10 yıllık Framingham risk skorları kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (140). Ifthikar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması 25 olan 309 PKOS’lu kadın incelenmiş olup, kontrol grubuna kıyasla 10 yıllık Framingham risk skorlarında fark saptanmamıştır (141). PKOS olgularının da dahil olduğu 40 yaş altı genç hastalarda KVH insidansı düşük olduğundan bu olgularda önerilen 30 yıllık ya da yaşam boyu riskin hesaplanmasıdır. Çalışmamızda 30 yaş üstü olan 8 hastanın 10 yıllık Framingham risk skorları ve tüm hastaların 30 yıllık Framingham risk skorları hesaplandı. Bizim çalışma grubumuzu oluşturan olguların tümü Framingham skorlamasına göre ‘düşük riskli’ grupta bulundu ve çalışma süresi boyunca izlemde de herhangi bir KVH izlenmedi. Çalışma grubumuzun PKOS dışında ek hastalıklarının olmaması, yaş aralığının 16-36 aralığında olup, 40 yaş üstü hastamızın olmaması ve sigara kullanan olguların çalışma dışı bırakılması çalışmamızda 10 yıllık ve 30 yıllık kardiyavasküler hastalık riskinin düşük riskli çıkmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Obezitenin PKOS hastalarında kötü metabolik sonuçlara neden olduğu bilinmektedir. Gambineri ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları çalışmada abdominal veya visseral yağ oranının sağlıklı kontrol grubuna göre PKOS hastalarında arttığı gösterilmiştir (142). Wild ve arkadaşlarının 2011 yılında yayımlanan meta-analizinde zayıf PKOS hastalarında LDL ve non-HDL kolesterolün kontrol grubuna göre yüksek olduğunu, obez PKOS'lularda bu farkın daha da arttığı gösterilmiştir (143). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 999 PKOS olgusunda insülin, trigliserid, bel çevresi ve bel/kalça oranı vücut kitle indeksiyle orantılı bulunmuştur. Çinli PKOS hastalarında metabolik sendrom oranı % 18.9 bulunmuş olup, VKİ 23 kg/m² üstünde olan PKOS hastalarının metabolik bozukluklarının arttığı gösterilmiştir (144). Çalışmamızda 80 PKOS hastasında metabolik sendrom oranı % 21 olarak bulundu. Hahn ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada 200 PKOS hastası incelenmiş olup vücut kitle indeksinin artmasının yüksek LDL-K, trigliserid, total kolesterol ve düşük HDL ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada kilolu-obez PKOS hastalarının daha yüksek kan basıncı olduğu gözlenmiştir (76). Bahsi geçen çalışmalara benzer olarak çalışmamızda VKİ > 25 kg/m² olan grupta PCSK9 düzeyinin yanı sıra bel kalça oranı, sistolik ve diyastolik tansiyon, LDL, VLDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek; HDL ise daha düşük bulundu. Bu sonuçlar obezite özellikle de abdominal obezitenin genç yaş grubundaki PKOS'larda kötü metabolik sonuçlarla ilişkisini ortaya koyması açısından önemlidir.

Literatürde PKOS'un patofizyolojisi, tanı ve tedavisinde yer alabileceği düşünülmüş pek çok klasik ve non-klasik metabolik belirteç PKOS hastalarında değerlendirilmiştir. Lipit, karbonhidrat, protein metabolizmasında, steroid hormon sentezinde ve inflamatuvar-oksidatif stres sürecinde yer alan maddeler en çok araştırma yapılan markerlardır. PCSK9'un PKOS patogenezinde (steroid biyosentezinde) önemli rol oynayan ve aynı zamanda PKOS'da metabolik bozukluklardan biri olan dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi, faz 3 klinik çalışmaları devam eden PCSK9 antikorlarının tedavide kullanılabilir olması ve PCSK9-PKOS ilişkisinin çok az sayıda araştırmada çalışılmış olması nedeniyle çalışmamızda PCSK9 belirteci seçildi. Toulis ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde 130 çalışma incelenmiş ve non-klasik kardiyovasküler risk belirteçleri olarak

CRP, Homosistein, PAI-1 antijen (Plazminojen Aktivatör İnhibitörü), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), ADMA (Asimetrik Dimetil Arjinin), AGE (Advanced Glycation End-products), Lipoprotein-a, TNF alfa (Tümör Nekrozis Faktör) , Endotelin 1, (İnterlökin-6) ve Fibrinojen, Endokan, RBP-4 (Retinol Bindşng Protein-4) düzeylerinin PKOS olgularında anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir (2). Çalışmamızda kolesterol metabolizmasında yer alan PCSK9 seviyesi $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ PKOS grubunda yüksek bulunduğundan ve hem $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ ve hem de $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ grupta PCSK9 seviyesiyle 30 yıllık kardiyovasküler hastalık riskini gösteren Framingham risk skoru arasında pozitif bir korelasyon saptandığından bu grup olgular için KVH riski açısından PCSK9 düzeyinin de bir belirteç olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur. Bunun yanı sıra literatürdeki hayvan çalışmasında ortaya konduğu gibi PCSK9 inhibitörü kullanımı ile karaciğer ve overlerde LDL-R sayısının artışına bağlı olarak ovaryan morfoloji ve reproduktif hormonların sentezinde düzelme sağlanması PCSK9 monoklonal antikorlarının bu yönde de fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir (127).

6. SONUÇ

Polikistik over sendromu reproduktif çağda en sık görülen endokrinopatilerden biridir ve patofizyolojisi hala tam olarak aydınlatılmadığından kalıcı tedavi seçenekleri de bulunamamıştır.

Çalışmamızda reproduktif yaş grubundaki PKOS hastalarından VKİ ≥ 25 kg/m² olan 40 hastanın serum PCSK9 seviyesi VKİ < 25 kg/m² olan 40 hastadan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. PKOS'lularda serum PCSK9 seviyesi ile 30 yıllık Framingham risk skoru, LDL ve total kolesterol arasında da pozitif korelasyon bulundu. Bu nedenle PKOS olgularında reproduktif dönemdeki serum PCSK9 seviyeleri uzun dönemde kardiyovasküler hastalık gelişme riskini belirlemede bir belirteç olarak kullanılabilir.

Mevcut bilimsel literatürde polikistik over sendromlu hastalarda serum PCSK9 düzeyini gösteren ve PKOS'lularda PCSK9 seviyesiyle kardiyovasküler hastalık ilişkisini ortaya koyan çok az sayıda çalışma vardır. Çalışmamızın bu konuda Türkiye popülasyonunda yapılan ilk araştırma olması, kardiyovasküler risk faktörlerinin sıklığı ve maruziyet süresinin uzunluğu nedeniyle KVH açısından riskli bir grup olduğu bilinen PKOS olgularında yapılmış olması, genç yaş grubundaki olguları kapsamaması ve tüm hastaların uzun dönem kardiyovasküler hastalık riskini ortaya koyan 30 yıllık Framingham risk skorlarının hesaplanıp PCSK9 ile ilişkisine bakılması çalışmamızın güçlü yanları olarak sayılabilir.

PCSK9 düzeylerini değerlendirmede kullandığımız ticari kitin örneklem sayısının az olması sebebiyle çalışma grubumuzun rölatif olarak az sayıda hastadan oluşması ve çalışma grubumuzun % 86'sı NIH- Fenotip A'ya uysa da Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan olgulardan oluşması ve çalışma grubumuzun % 21'ini adölesan yaş grubundaki kızların oluşturması çalışmamızın limitasyonları olarak değerlendirilebilir. Metabolik riskin en yüksek olduğu bilinen NIH-klasik fenotipe sahip genç PKOS olgularında PCSK9 düzeyinin değerlendirildiği daha geniş serili çalışmalar planlanabilir. Ayrıca PCSK9 ile AMH'nın negatif korele olduğu bilgisi PKOS'daki over disfonksiyonuyla ilgili çalışmalar için ufuk açıcı olabilir.

Karaciğer ve overdeki PCSK9-LDL reseptör etkileşimi nedeniyle PKOS'lu hastalarda hiperkolesterolemi başta olmak üzere ovaryan fonksiyonlarını düzenlemek

için PCSK9 antikorları alternatif tedavi seçeneği olarak umut vaat etmektedir. PKOS-PCSK9 mekanizmasının ve ilişkisinin aydınlatılması için daha kapsamlı ve geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKÇA

1. Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction*. 2016;31(12):2841-55.
2. Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou S-A, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*. 2011;17(6):741-60.
3. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(11):2414-21.
4. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(3):928-33.
5. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circulation research*. 2014;114(6):1022-36.
6. Ridker PM, Rifai N, Bradwin G, Rose L. Plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels and the risk of first cardiovascular events. *European heart journal*. 2015;37(6):554-60.
7. Leander K, Målarstig A, van't Hooft FM, Hyde C, Hellénus M-L, Troutt JS, et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) predicts future risk of cardiovascular events independently of established risk factors. *Circulation*. 2016;133(13):1230-9.
8. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. PCSK9 inhibition for the treatment of hypercholesterolemia: promises and emerging challenges. *Vascular pharmacology*. 2014;62(2):103-11.
9. van Montfoort AP, Plösch T, Hoek A, Tietge UJ. Impact of maternal cholesterol metabolism on ovarian follicle development and fertility. *Journal of reproductive immunology*. 2014;104:32-6.
10. Fujimoto VY, Kane JP, Ishida BY, Bloom MS, Browne RW. High-density lipoprotein metabolism and the human embryo. *Human reproduction update*. 2009;16(1):20-38.
11. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human reproduction*. 2012;27(10):3067-73.
12. Eggers S, Hashimoto DM, Kirchengast S. An evolutionary approach to explain the high frequency of the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Anthropologischer Anzeiger*. 2007;169-79.
13. Leventhal ML. The Stein-Leventhal syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1958;76(4):825-38.
14. Stein IF, Sr. The Stein-Leventhal syndrome. *Western journal of surgery, obstetrics, and gynecology*. 1955;63(6):319-23.
15. McARTHUR JW, INGERSOLL FM, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1958;18(11):1202-15.
16. Kashar-Miller M, Azziz R. Heritability and the risk of developing androgen excess. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1999;69(1-6):261-8.

17. Unsal T, Konac E, Yesilkaya E, Yilmaz A, Bideci A, Onen HI, et al. Genetic polymorphisms of FSHR, CYP17, CYP11A1, CAPN10, INSR, SERPINE1 genes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2009;26(4):205-16.
18. Xita N, Tsatsoulis A. Fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(5):1660-6.
19. Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW, Abbott DH. Timing of prenatal androgen excess determines differential impairment in insulin secretion and action in adult female rhesus monkeys. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(3):1206-10.
20. Bremer AA. Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2010;8(5):375-94.
21. Ibanez L, Potau N, Viridis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinye M, et al. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;76(6):1599-603.
22. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends in molecular medicine*. 2006;12(7):324-32.
23. Dunaif A, Xia J, Book C-B, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(2):801-10.
24. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Tapanainen JS. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Human reproduction*. 2000;15(6):1266-74.
25. Mai K, Bobbert T, Reinecke F, Andres J, Maser-Gluth C, Wudy S, et al. Intravenous lipid and heparin infusion-induced elevation in free fatty acids and triglycerides modifies circulating androgen levels in women: a randomized, controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(10):3900-6.
26. Pandey AV, Miller WL. Regulation of 17, 20 lyase activity by cytochrome b5 and by serine phosphorylation of P450c17. *Journal of biological chemistry*. 2005;280(14):13265-71.
27. Baillargeon J-P. Insulin action in polycystic ovary syndrome: in vivo and in vitro. *The Polycystic Ovary Syndrome: Current Concepts On Pathogenesis And Clinical Care*: Springer; 2007. p. 43-68.
28. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Falcon de Vargas A, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(6):2001-5.
29. Book C-B, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(9):3110-6.
30. Baptiste CG, Battista M-C, Trottier A, Baillargeon J-P. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2010;122(1-3):42-52.
31. Wildt L, Häusler A, Marshall G, Hutchison J, Plant T, Belchetz P, et al. Frequency and amplitude of gonadotropin-releasing hormone stimulation and gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Endocrinology*. 1981;109(2):376-85.
32. Blank S, McCartney C, Marshall J. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*. 2006;12(4):351-61.

33. Daniels TL, Berga SL. Resistance of gonadotropin releasing hormone drive to sex steroid-induced suppression in hyperandrogenic anovulation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(12):4179-83.
34. Chhabra S, McCartney CR, Yoo RY, Eagleson CA, Chang RJ, Marshall JC. Progesterone inhibition of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator: evidence for varied effects in hyperandrogenemic adolescent girls. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(5):2810-5.
35. Walters KA, Gilchrist RB, Ledger WL, Teede HJ, Handelsman DJ, Campbell RE. New Perspectives on the Pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine Origins. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2018.
36. Navarro VM. New insights into the control of pulsatile GnRH release: the role of Kiss1/neurokinin B neurons. *Frontiers in endocrinology*. 2012;3:48.
37. Walters KA, Edwards MC, Tesic D, Caldwell AS, Jimenez M, Smith JT, et al. The Role of Central Androgen Receptor Actions in Regulating the Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis. *Neuroendocrinology*. 2018;106(4):389-400.
38. Roland AV, Moenter SM. Prenatal androgenization of female mice programs an increase in firing activity of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons that is reversed by metformin treatment in adulthood. *Endocrinology*. 2010;152(2):618-28.
39. Berg T, Silveira MA, Moenter SM. Prepubertal development of GABAergic Transmission to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons and postsynaptic response are altered by prenatal androgenization. *Journal of Neuroscience*. 2018:2304-17.
40. Herbison AE, Moenter SM. Depolarising and Hyperpolarising Actions of GABAA Receptor Activation on Gonadotrophin-Releasing Hormone Neurones: Towards an Emerging Consensus. *Journal of neuroendocrinology*. 2011;23(7):557-69.
41. Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin SP, et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nature communications*. 2016;7:10055.
42. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JJ, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Archives of internal medicine*. 2006;166(19):2081-6.
43. Carpentier AC. Postprandial fatty acid metabolism in the development of lipotoxicity and type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2008;34(2):97-107.
44. Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, Franks S. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 1997;47(1):93-9.
45. Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S, Ehrmann DA. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(9):559-65.
46. Doi SA. Neuroendocrine dysfunction in PCOS: a critique of recent reviews. *Clinical medicine & research*. 2008;6(2):47-53.
47. Strauss JF. Some new thoughts on the pathophysiology and genetics of polycystic ovary syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;997(1):42-8.
48. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. European survey of diagnosis and management of the polycystic ovary syndrome: results of the ESE PCOS Special Interest Group's Questionnaire. *European journal of endocrinology*. 2014;171(4):489-98.
49. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and sterility*. 2009;91(2):456-88.

50. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2016;106(1):6-15.
51. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*. 2018;33(9):1602-18.
52. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(3):201. e1-. e5.
53. Souter I, Sanchez LA, Perez M, Bartolucci AA, Azziz R. The prevalence of androgen excess among patients with minimal unwanted hair growth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(6):1914-20.
54. Lucky AW, Biro FM, Simbartl LA, Morrison JA, Sorg NW. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study. *The Journal of pediatrics*. 1997;130(1):30-9.
55. Metcalf M, Skidmore D, Lowry G, Mackenzie J. Incidence of ovulation in the years after the menarche. *Journal of Endocrinology*. 1983;97(2):213-9.
56. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human reproduction update*. 2013;20(3):334-52.
57. Hsu M-I, Liou T-H, Chou S-Y, Chang C-Y, Hsu C-S. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome in Taiwanese Chinese women: comparison between Rotterdam 2003 and NIH 1990. *Fertility and sterility*. 2007;88(3):727-9.
58. Kim JJ, Hwang KR, Choi YM, Moon SY, Chae SJ, Park CW, et al. Complete phenotypic and metabolic profiles of a large consecutive cohort of untreated Korean women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2014;101(5):1424-30. e3.
59. Welt C, Gudmundsson J, Arason G, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, et al. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4842-8.
60. Sahmay S, Atakul N, Oncul M, Tuten A, Aydogan B, Seyisoglu H. Serum anti-Mullerian hormone levels in the main phenotypes of polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;170(1):157-61.
61. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss A-C, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(10):3922-7.
62. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertility and sterility*. 2010;94(6):2197-201.
63. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertility and sterility*. 2005;83(6):1717-23.
64. Strowitzki T, Capp E, von Eye Corleta H. The degree of cycle irregularity correlates with the grade of endocrine and metabolic disorders in PCOS patients. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;149(2):178-81.
65. Van Uytvanghe K, Stöckl D, Kaufman J, Fiers T, De Leenheer A, Thienpont L. Validation of 5 routine assays for serum free testosterone with a candidate reference measurement procedure based on ultrafiltration and isotope dilution–gas chromatography–mass spectrometry. *Clinical biochemistry*. 2005;38(3):253-61.
66. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1961;21(11):1440-7.

67. Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, Chernukha G, Diamond MP, et al. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2016;106(6):1510-20. e2.
68. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Human reproduction update*. 2009;16(1):51-64.
69. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: investigations and management. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2016;37:98-118.
70. Timpatanapong P, Rojanasakul A. Hormonal profiles and prevalence of polycystic ovary syndrome in women with acne. *The Journal of dermatology*. 1997;24(4):223-9.
71. Futterweit W, Dunaif A, Yeh H-C, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1988;19(5):831-6.
72. Christensen JT, Boldsen J, Westergaard JG. Ovarian volume in gynecologically healthy women using no contraception, or using IUD or oral contraception. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1997;76(8):784-9.
73. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertility and sterility*. 2005;83(5):1454-60.
74. Dunaif A, Book CB. Insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Clinical Research in Diabetes and Obesity: Springer*; 1997. p. 249-74.
75. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
76. Hahn S, Backhaus M, Broecker-Preuss M, Tan S, Dietz T, Kimmig R, et al. Retinol-binding protein 4 levels are elevated in polycystic ovary syndrome women with obesity and impaired glucose metabolism. *European journal of endocrinology*. 2007;157(2):201-7.
77. Robinson S, Henderson A, Gelding S, Kiddy D, Niththyananthan R, Bush A, et al. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clinical endocrinology*. 1996;44(3):277-84.
78. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(9):574-9.
79. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *The American journal of medicine*. 2008;121(2):149-57. e2.
80. Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. *Disease markers*. 2009;26(4):163-70.
81. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, et al. Troglitazone Improves Defects in Insulin Action, Insulin Secretion, Ovarian Steroidogenesis, and Fibrinolysis in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrical & gynecological survey*. 1998;53(1):28-30.
82. Glueck CJ, Dharashivkar S, Wang P, Zhu B, Gartside PS, Tracy T, et al. Obesity and extreme obesity, manifest by ages 20–24 years, continuing through 32–41 years in women, should alert physicians to the diagnostic likelihood of polycystic ovary syndrome as a reversible underlying endocrinopathy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2005;122(2):206-12.
83. Pasquali R, Casimirri F, Venturoli S, Antonio M, Morselli L, Reho S, et al. Body fat distribution has weight-independent effects on clinical, hormonal, and metabolic features of women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 1994;43(6):706-13.

84. Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clinical endocrinology*. 1994;41(4):463-71.
85. Fakhoury H, Tamim H, Ferwana M, Siddiqui IA, Adham M, Tamimi W. Age and BMI adjusted comparison of reproductive hormones in PCOS. *Journal of family medicine and primary care*. 2012;1(2):132.
86. Cibula D, Hill M, Fanta M, Sindelka G, Zivny J. Does obesity diminish the positive effect of oral contraceptive treatment on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome? *Human reproduction*. 2001;16(5):940-4.
87. Tamimi W, Siddiqui IA, Tamim H, AlEisa N, Adham M. Effect of body mass index on clinical manifestations in patients with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009;107(1):54-7.
88. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2002;13(6):251-7.
89. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80(9):2586-93.
90. Andersen P, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Dale PO, Løvik A, et al. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 1995;44(5):611-6.
91. Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(6):3236-42.
92. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *Journal of clinical epidemiology*. 1998;51(5):415-22.
93. Legro RS, Azziz R, Ehrmann D, Fereshetian AG, O'keefe M, Ghazzi MN, et al. Minimal response of circulating lipids in women with polycystic ovary syndrome to improvement in insulin sensitivity with troglitazone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(11):5137-44.
94. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, Haffner SM, Heine RJ, Horton ES, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(10):3671-89.
95. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(5):2038-49.
96. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski RZ, Duleba AJ. Comparison of simvastatin and metformin in treatment of polycystic ovary syndrome: prospective randomized trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(12):4938-45.
97. Sathyapalan T, Kilpatrick ES, Coady A-M, Atkin SL. The effect of atorvastatin in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(1):103-8.
98. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski RZ, Dziura J, Duleba AJ. Effects of simvastatin and oral contraceptive agent on polycystic ovary syndrome: prospective, randomized, crossover trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;92(2):456-61.
99. Zambon A, Cusi K. The role of fenofibrate in clinical practice. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2007;4(3_suppl):S15-S20.

100. Mosca L. Guidelines for prevention of cardiovascular disease in women: a summary of recommendations. *Preventive cardiology*. 2007;10:19-25.
101. Valkenburg O, Steegers-Theunissen RP, Smedts HP, Dallinga-Thie GM, Fauser BC, Westerveld EH, et al. A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(2):470-6.
102. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(10):4666-73.
103. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY, editors. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease: review of the evidence. *International Congress Series*; 2004: Elsevier.
104. Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertility and sterility*. 1990;54(2):255-9.
105. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Withdrawn: postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health—National heart, lung, and blood institute sponsored women's ischemia syndrome evaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(4):1276-84.
106. Chittenden B, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reproductive biomedicine online*. 2009;19(3):398-405.
107. Lipton MG, Sherr L, Elford J, Rustin MH, Clayton WJ. Women living with facial hair: the psychological and behavioral burden. *Journal of psychosomatic research*. 2006;61(2):161-8.
108. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Human Fertility*. 2000;3(2):101-5.
109. Winters SJ, Talbott E, Guzick DS, Zborowski J, McHugh KP. Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2000;73(4):724-9.
110. Ramezani Tehrani F, Solaymani-Dodaran M, Hedayati M, Azizi F. Is polycystic ovary syndrome an exception for reproductive aging? *Human reproduction*. 2010;25(7):1775-81.
111. D'agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
112. Kültürsay H. Kardiyovasküler hastalık riski hesaplama yöntemleri. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2011;39:6-13.
113. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Part B):2935-59.
114. Chretien M, Li CH. Isolation, purification, and characterization of γ -lipotropic hormone from sheep pituitary glands. *Canadian journal of biochemistry*. 1967;45(7):1163-74.
115. Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature genetics*. 2003;34(2):154.
116. Poirier S, Mayer G, Benjannet S, Bergeron E, Marcinkiewicz J, Nassoury N, et al. The proprotein convertase PCSK9 induces the degradation of low density lipoprotein receptor (LDLR) and its closest family members VLDLR and ApoER2. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(4):2363-72.

117. Maxwell KN, Soccio RE, Duncan EM, Sehayek E, Breslow JL. Novel putative SREBP and LXR target genes identified by microarray analysis in liver of cholesterol-fed mice. *Journal of lipid research*. 2003;44(11):2109-19.
118. Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, Davignon J, Seidah NG, Bernier L, et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(8):1454-9.
119. Browning JD, Horton JD. Fasting reduces plasma proprotein convertase, subtilisin/kexin type 9 and cholesterol biosynthesis in humans. *Journal of lipid research*. 2010;51(10):P009860.
120. Baass A, Dubuc G, Tremblay M, Delvin EE, O'Loughlin J, Levy E, et al. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents. *Clinical chemistry*. 2009;55(9):1637-45.
121. Werner C, Hoffmann MM, Winkler K, Böhm M, Laufs U. Risk prediction with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in patients with stable coronary disease on statin treatment. *Vascular pharmacology*. 2014;62(2):94-102.
122. Xavier LB, Sóter MO, Sales MF, Oliveira DK, Reis HJ, Candido AL, et al. Evaluation of PCSK9 levels and its genetic polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome. *Gene*. 2018;644:129-36.
123. Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(7):2537-43.
124. Alborn WE, Cao G, Careskey HE, Qian Y-W, Subramaniam DR, Davies J, et al. Serum proprotein convertase subtilisin kexin type 9 is correlated directly with serum LDL cholesterol. *Clinical chemistry*. 2007;53(10):1814-9.
125. Tóth Š, Fedačko J, Pekárová T, Hertelyová Z, Katz M, Mughees A, et al. Elevated circulating PCSK9 concentrations predict subclinical atherosclerotic changes in low risk obese and non-obese patients. *Cardiology and therapy*. 2017;6(2):281-9.
126. Mondal K, Chakraborty P, Kabir SN. Hyperhomocysteinemia and hyperandrogenemia share PCSK9-LDLR pathway to disrupt lipid homeostasis in PCOS. *Biochemical and biophysical research communications*. 2018;503(1):8-13.
127. Wang M, Zhao D, Xu L, Guo W, Nie L, Lei Y, et al. Role of PCSK9 in PCOS. *Metabolism*. 2019.
128. Kotowski IK, Pertsemlidis A, Luke A, Cooper RS, Vega GL, Cohen JC, et al. A spectrum of PCSK9 alleles contributes to plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol. *The American Journal of Human Genetics*. 2006;78(3):410-22.
129. Awan Z, Dubuc G, Faraj M, Dufour R, Seidah NG, Davignon J, et al. The effect of insulin on circulating PCSK9 in postmenopausal obese women. *Clinical biochemistry*. 2014;47(12):1033-9.
130. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9965):331-40.
131. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713-22.
132. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, et al. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology*. 2002;143(3):1076-84.
133. La Marca A, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clinical endocrinology*. 2006;64(6):603-10.

134. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. ANTIMÜLLERIAN HORMONE LEVELS REFLECT THE SEVERITY OF PCOS, BUT ARE NEGATIVELY INFLUENCED BY OBESITY: RELATIONSHIP WITH INCREASED LUTENEIZING HORMONE LEVELS. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2009.
135. Hampl R, Snajderova M, Mardescic T. Antimüllerian hormone (AMH) not only a marker for prediction of ovarian reserve. *Physiological research*. 2011;60(2):217.
136. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(5):2013-7.
137. Merz CNB, Kelsey SF, Pepine CJ, Reichek N, Reis SE, Rogers WJ, et al. The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(6):1453-61.
138. Pierpoint T, McKeigue P, Isaacs A, Wild S, Jacobs H. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *Journal of clinical epidemiology*. 1998;51(7):581-6.
139. Hillman JK, Johnson LN, Limaye M, Feldman RA, Sammel M, Dokras A. Black women with polycystic ovary syndrome (PCOS) have increased risk for metabolic syndrome and cardiovascular disease compared with white women with PCOS. *Fertility and sterility*. 2014;101(2):530-5.
140. Taylor MC, Reema Kar A, Kunselman AR, Stetter CM, Dunaif A, Legro RS. Evidence for increased cardiovascular events in the fathers but not mothers of women with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*. 2011;26(8):2226-31.
141. Iftikhar S, Collazo-Clavell M, Roger V, Sauver JS, Brown Jr R, Cha S, et al. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *The Netherlands journal of medicine*. 2012;70(2):74.
142. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International journal of obesity*. 2002;26(7):883.
143. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2011;95(3):1073-9. e11.
144. Chen X, Ni R, Mo Y, Li L, Yang D. Appropriate BMI levels for PCOS patients in Southern China. *Human reproduction*. 2010;25(5):1295-302.
145. Mbikay M, Sirois F, Mayne J, Wang G. PCSK9-deficient mice exhibit impaired glucose tolerance and pancreatic islet abnormalities. *FEBS Letters*. 2009;584(4):701-706.
146. Dadu, Razvan T, Ballantyne, Christie M. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nature Reviews Cardiology* 2014; 11(10) 563.

8. EKLER

Ek 1. ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA SERUM PROPROTEİN CONVERTASE SUBTİLİSİN- KEXİN TYPE 9 (PCSK9) DÜZEYLERİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C SAĞLIK BAKANLIĞI ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-19)
	AÇIK ADRESİ:	T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Talatpaşa Bulvarı Samanpazarı/ANKARA
	TELEFON	0 312 306 56 85
	FAKS	0 312 312 50 69
	E-POSTA	etik_kurul@yahoo.com.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Yasemin TAŞÇI Uzm. Dr. Rahime Bedir FINDIK Dr. Sinem ELDEM			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: Prospektif, Vaka Kontrol Çalışması					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLAR ARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: **Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU**

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer olmadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA SERUM PROPROTEİN CONVERTASE SUBTİLİSİN-KEXİN TYPE 9 (PCSK9) DÜZEYLERİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 47 /2017	Tarih: 17.3.2017	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu Son Versiyonu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Av. Murat CANGÜL	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Eyüp HORASANLI	Anesteziyoloji	Keçiören EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fırat HARDALAC	Biomedikal	Gazi Üni. Müh. Fak. Elek. Elektronik	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yük. Müh. Fatih DULKAN	Metalurji Müh.	Sanayi Bakanlığı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Beyza Doğanay Erdoğan	Biyoistatistik	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Ece GÜL İBRİŞİM	Biyokimya	Zekai Tahir Burak EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ömer ERDEVE	Neonatoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. H. Zafer GÜNEY	Farmakoloji	Gazi Üni. Tıp Fak	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Tarkan KARAKAN	Gastroenteroloji	Gazi Üni. Tıp Fak	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Elif Gül YAPAR EYİ	Kadın Doğum Hast.	Zekai Tahir Burak EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU	Patoloji	Zekai Tahir Burak EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: **Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU**
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek 2. BİLGİLİNDİRİLMİŞ ONAM FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Polikistik over sendromlu olgularda serum Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 (PCSK9) düzeyleri

Sorumlu Araştırmacının Adı: Dr. Sinem ELDEM

Sorumlu Eğitim Görevlisi: Doç.Dr. Yasemin TAŞÇI

Destekleyici (varsa): (-)

“Polikistik over sendromlu olgularda serum Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9(PCSK9) düzeyleri” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmeniz nedeni Rotterdam 2003 kriterlerine göre polikistik over sendromunuz olması ve polikistik over sendromu hastalarının kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom riski taşımasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Dr. Sinem Eldem’in sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

Araştırmanın amacı: Bu çalışmada amacımız reproduktif yaş grubundaki obez ve obez olmayan PKOS olgularında daha önce bu olgularda bakılmamış bir belirteç olan serum PCSK9 düzeyinin karşılaştırılmasıdır. PCSK9 seviyelerine göre obez ve obez olmayan polikistik over sendromlu hastalarımızda kardiyovasküler hastalık riskinin öngörülmesini amaçladık.

- Çalışma tek merkezlidir ve çalışmaya 80 kişinin alınması planlanmıştır.

Bu çalışmaya katılmamı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalaranız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Çalışma amacıyla polikistik over sendromlu hastalardan rutinde istenen tetkiklerin yanında sadece PCSK9

ELISA kitini çalışmak amacıyla bir tüp daha kan alınacaktır.

Araştırmanın süresi 6 aydır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

1. Çalışma sizi herhangi bir risk altına sokmamaktadır.
2. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim araştırma ekibince yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Araştırmadan beklenen toplum yararı obez ve obez olmayan polikistik over sendromlu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin öngörülüp gerekli önlemlerin alınıp, tedavilerin başlanmasıdır.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarımızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dr. Sinem ELDEM
GÖREVİ : Kadın Hastalıkları ve Doğum Asistan Doktoru
TELEFON : 05331392420

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışmakta olan , Dr. Sinem ELDEM tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağı bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Sinem ELDEM`ın, (telefon: 05331392420 , ve adresi: Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi) arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih: