T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

FARKLI POLİKİSTİK OVER SENDROMU FENOTİPLERİNDE AMH DÜZEYİ İLE METABOLİK PROFİL İLİŞKİSİ

Dr. Fatma Tozyılmaz

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

FARKLI POLİKİSTİK OVER SENDROMU FENOTİPLERİNDE AMH DÜZEYİ İLE METABOLİK PROFİL İLİŞKİSİ

Dr. Fatma Tozyılmaz

Tez Danışmanı: Doç Dr Feyza Yener Öztürk

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul,2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin tüm aşamalarında katkısı olan, her daim bilgi, tecrübe, fikirlerinden yararlandığımız, iyi birer iç hastalıkları hekimi olmamız için bizleri destekleyen ve gayret gösteren, mesleki vizyonunu örnek aldığım kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a,

Kıymetli bilgi birikiminden uzmanlık eğitimim boyunca yararlandığım, tezimin tüm aşamalarında bana yol gösteren, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam sayın Doç. Dr. Feyza Yener ÖZTÜRK'e,

Kliniğimiz eğitim sorumlusu sayın Prof. Dr. Abdulkadir ÜNSAL'a,

Her daim sabırla ve anne şevkatiyle bizleri destekleyen kliniğimiz idari sorumlusu sayın Uzm. Dr. Çiğdem Yazıcı ERSOY'a,

Uzmanlık eğitimim süresince klinik rotasyonlarımda birlikte çalışma imkanımın olduğu bilgi, birikim ve deneyimlerini bizlerle paylaşan ve destekleriyle yanımızda olan, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Hüseyin ALKIM, Prof. Dr. Canan ALKIM, Doç. Dr. İlker ŞEN, Prof. Dr. Taner BAŞTÜRK, Doç. Dr. Tamer SAKACI, Prof. Dr. Elbis AHBAP, Uzm. Dr. Muhammet Masum CANAT'a, Uzm. Dr. Esra ÇİL ŞEN, Uzm. Dr. Rümeysa Selvinaz EROL, Doç. Dr. Mustafa SEVİNÇ , Doç. Dr. Birkan İLHAN olmak üzere tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince iç hastalıkları kliniğinde birlikte çalışma imkanımın olduğu, bütüncül hasta yaklaşımını bizlere öğreten, bana her konuda yardımcı olan, bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli uzmanlarım; Uzm. Dr. Fatih BORLU, Uzm. Dr. Ayda DAMAR, Uzm. Dr. Mehmet Yavuz GÜRLER, Uzm. Dr. Aslıhan ÇALIM, Uzm. Dr. Ekmel Burak ÖZŞENEL, Uzm. Dr. Elif Güven ÇETİN ve tüm diğer uzmanlarıma,

Tüm asistanlık süresince birbirimize hep destek olduğumuz, birlikte çalışmaktan büyük gurur ve mutluluk duyduğum değerli eşkıdemlerim Dr. Gizem ORAL, Dr. Efe Kaan ÜLKER, Dr. Hakan KAYGUSUZ, Dr. Zeynep SARAÇ, Dr. Güncel İlayda AYTEN, Dr. Gizem Leyla KOKOĞLU ve Dr. Çağatay TAŞKIN'a,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Emekleri sayesinde bu günlere geldiğim, bana her zaman yol gösteren ve her koşulda yanımda olan değerli aileme teşekkür ederim.

Dr. Fatma TOZYILMAZ

İstanbul,2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR iii

İÇİNDEKİLER iv

SİMGELER ve KISALTMALAR.....vi

TABLO LİSTESİ.....viii

ŞEKİL LİSTESİ.....x

ÖZET.....xi

ABSTRACT.....xiv

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Polikistik Over Sendromu (PKOS).....3

2.1.1 Tarihçe ve Tanımlama…….3

2.1.2 Epidemiyoloji ..……..……..5

2.1.3. Klinik Prezentasyon ….....5

2.1.4. PKOS Fenotipleri …….....9

2.1.5. PKOS İlişkili Özellikler ve Komorbiditeler.....11

2.1.6. PKOS Patofizyolojisi..……..……...……12

2.1.7. Tedavi……..……..……...…16

2.2. Anti Müllerian Hormon …….……..…16

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 19

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı.....19

3.2. Biyokimyasal Analiz …….…..……..…21

3.3. İstatistiksel Analiz 22

4. BULGULAR.....23

5. TARTIŞMA.....44

6. SONUÇ ……..……51

7. KAYNAKÇA 52

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMH: Anti Müllerian Hormon

ASRM: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği

DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat

DM: Diyabetes Mellitus

E1: Östron

E2: Östradiol

ESHRE: Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği

FAI: Serbest Androjen İndeksi

FGS: Ferriman Gallwey Skorlaması

FSH: Folikül Stimülan Hormon

GNRH: Gonadotropin Salgılayıcı Hormon

HA: Hiperandrojenizm

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HOMA-IR: Homeostaz Modeli Değerlendirmesi İnsülin Direnci

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IR: İnsülin Direnci

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LH: Lüteinizan Hormon

mFG: Modifiye Ferriman-Gallwey

NIH: Ulusal Sağlık Enstitüleri

OD: Ovulatuar Disfonksiyon

PKO: Polikistik Overler

PKOM: Polikistik Over Morfolojisi

PKOS: Polikistik Over Sendromu

SHBG: Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin

TGF-β: Dönüşüm Büyüme Faktörü-β

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: PKOS tanısında önerilen farklı tanısal kriterler

Tablo 2: PKOS ile ilişkili yaygın klinik bulgular

Tablo 3: PKOS'lu hastaların özellikleri

Tablo 4: PKOS fenotiplerine göre grupların FGS, serum AMH ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 5: PKOS fenotiplerine göre grupların metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 6: PKOS fenotipleri gruplar arası ikili karşılaştırmaları

Tablo 7: PKOS hastalarının serum AMH düzeyleri ile metabolik parametreleri arasındaki ilişki

Tablo 8: PKOS hastalarının serum AMH düzeyleri ile reprodüktif parametreleri arasındaki ilişki

Tablo 9: USG PKOM pozitif olan bireylerin bulgu durumuna göre serum AMH değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 10: Serum AMH değişkeni için elde edilen eğri altında kalan alanlar

Tablo 11: VKİ sınıflamasına göre metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 12: VKİ sınıflamasına göre serum AMH ve androjen parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 13: VKİ sınıflaması gruplarındaki bireylerin serum AMH ile metabolik parametreleri arasındaki ilişki

Tablo 14: VKİ sınıflaması gruplarındaki bireylerin serum AMH ile androjen parametreleri arasındaki ilişki

Tablo 15: Bel çevresi sınıflamasına göre metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 16: Bel çevresi sınıflamasına göre androjen parametreleri ve serum AMH değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 17: Bel çevresi sınıflaması gruplarındaki hastaların serum AMH ile metabolik parametreleri arasındaki ilişki

Tablo 18: Bel çevresi sınıflaması gruplarındaki hastaların serum AMH düzeyi ile androjen parametreleri arasındaki ilişki

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Modifiye Ferriman-Gallwey hirsutizm skoru

Şekil 2: PKOS ve obezite ilişkisi

Şekil 3: PKOS' ta hormonal etkileşimler

Şekil 4: Serum AMH değişkenine ait ROC eğrisi

ÖZET

FARKLI POLİKİSTİK OVER SENDROMU FENOTİPLERİNDE AMH DÜZEYİ İLE METABOLİK PROFİL İLİŞKİSİ

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS) hirsutizm ve /veya oligoanovulasyon, infertilite gibi reprodüktif sistem bulguları ile prezente olsa da metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar açısından yol açtığı risk artışı da göz ardı edilmemelidir. Over rezervini yansıtan serum anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyinin PKOS tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Serum AMH düzeyi bu hasta grubunda artan preantral ve küçük antral folikül stoğunu göstermektedir. PKOS' un ciddiyetinin fenotiplere göre farklılık gösterdiği ve serum AMH düzeyinin PKOS' un ciddiyeti ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak, farklı fenotiplerdeki PKOS hastalarında serum AMH düzeyinin metabolik riski yansıtmada rolü olup olmadığı halen net değildir. Çalışmamızda amacımız farklı PKOS fenotiplerinde AMH düzeylerini değerlendirmek ve serum AMH düzeyi ile metabolik profili yansıtan parametreler arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya; Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine adet düzensizliği ve/veya hirsutizm nedenli başvuran ve PKOS tanısı konularak ayaktan takibe alınmış, 18 yaş üstü kadın, serum AMH düzeyi bakılmış 229 hasta dahil edilmiştir. Hastalar Rotterdam 2003 önerileri doğrultusunda 4 farklı PKOS fenotipine ayrılarak grupların metabolik verileri (kilo (kg), boy (cm), bel çevresi (cm), vücut kitle indeksi (kg/m2), glukoz, insülin, HOMA-IR, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol, trigliserid düzeyleri), reprodüktif parametreleri (serum FSH, LH, östradiol, total testosteron, SHBG, serbest androjen indeksi, serbest testosteron, DHEAS, 1,4 delta androstenedion) ve serum AMH düzeyleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş ve gruplarda metabolik parametreler ile serum AMH düzeyinin ilişkisi incelenmiştir.

Bulgular: PKOS tanılı hastaların %48 'i (n=110) Fenotip A, %20,1'i (n=46) Fenotip B, %30,6'sı (n=70) Fenotip C, %1,3'ü (n=3) Fenotip D olduğu tespit edilmiştir. Serum AMH düzeyi fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için

sırasıyla 5,46±3,58 ng/mL, 3,99±3,1 ng/mL, 3,65±2,27 ng/mL, 4,12±1,01 ng/mL olarak belirlenmiştir (p<0,001). Fenotip A grubunda serum AMH düzeyi fenotip B ve C ye göre anlamlı daha yüksek saptanmıştır (p=0,005; p<0,001). Farklı fenotip gruplarında metabolik profil değerlendirmesinde vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Açlık plazma glukoz düzeyi, serum açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR düzeyinin ise en yüksek Fenotip A'da olduğu ve B, C ve D gruplarında sırasıyla giderek azaldığı gözlense de, bu farklılığın istatiksel olarak anlamlılık düzeyine erişmediği saptanmıştır. Lipid profil değerlendirilmesinde de serum total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri açısından anlamlı farlılık saptanmazken, serum LDL-kolesterol düzeyi açısından Fenotip B ve C arasında olmak üzere anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,013). Farklı PKOS fenotip grupları için serum AMH düzeyleri ile VKİ, bel çevresi, plazma açlık glukozu, serum açlık insülini düzeyleri ve HOMA-IR değeri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Ancak tüm olgularda AMH ile serum HDL-kolesterol ve total kolesterol değerleri arasında çok zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (r=0,184; p=0,005, r=0,168; p=0,011). Fenotip A ve C grubundaki hastaların serum AMH düzeyi ile HDL-kolesterol değeri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (sırasıyla r=0,219; p=0,022 ve r=0,259; p=0,030). Fenotip B grubundaki hastaların serum AMH düzeyi ile total kolesterol değeri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (r=0,319; p=0,031). VKİ ve bel çevresine göre gruplandırılan PKOS hastalarında serum AMH düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tüm olgularda serum AMH düzeyi ile FSH değeri arasında çok zayıf düzeyde, negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki (r=-0,174; p=0,008); serum LH, total testosteron ve 1,4 delta androstenedion değerleri arasında ise zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (sırasıyla r=0,360; p<0,001; r=0,269; p<0,001; r=0,179; p=0,007). Fenotipler ayrı ayrı incelendiğinde, fenotip A grubundaki hastaların serum AMH düzeyi ile serum östradiol, LH, 1,4 delta androstenedion düzeyleri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü (r=0,294; p=0,002, r=0,284; p=0,003, r=0,245; p=0,010); serum FSH düzeyleri arasında ise çok zayıf düzeyde, negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (r=-0,191;

p=0,046). Fenotip B ve C grupları için ise sadece serum AMH düzeyi ile LH düzeyleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır (r=0,469; p=0,001; r=0,323; p=0,006).

Sonuçlar: En yüksek serum AMH düzeyleri, sendromun üç bileşenini gösteren fenotip A'da gözlemlenmiştir. Çalışmamızda serum AMH düzeyinin plazma glukoz ve serum açlık insülin düzeyleri, HOMA-IR ve kilo fazlalığı ya da obezite ile anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Serum AMH düzeyi PKOS tanılı hastalarda daha çok reprodüktif fonksiyonları, oligoanovulasyonu değerlendirmede yol gösterici olabilir. Ancak PKOS hastalarında metabolik bozukluklar daha çok uzun dönemde ortaya çıkabileceğinden serum AMH düzeyinin metabolik paramaterlerle ilişkisini incelemek için hastaların uzun dönem takip sonuçlarının değerlendirileceği prospektif çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: PKOS, AMH, metabolik profil

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN AMH LEVEL AND METABOLIC PROFILE IN DIFFERENT POLYCYCSTIC OVARY SYNDROME PHENOTYPES

Aim: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), despite presenting with reproductive system symptoms such as hirsutism and/or oligoanovulation, should not overlook the increased risk it poses for metabolic and cardiovascular diseases. It has been shown that serum Anti-Müllerian Hormone (AMH), which reflects ovarian reserve, is higher in patients diagnosed with PCOS compared to healthy controls. Serum AMH levels indicate an increased preantral and small antral follicle stock in this patient group. It is known that the severity of PCOS varies according to phenotypes, and serum AMH levels are associated with the severity of PCOS. However, it is still unclear whether serum AMH levels in PCOS patients with different phenotypes play a role in reflecting metabolic risk. Our aim in this study is to evaluate AMH levels in different PCOS phenotypes and to assess whether there is a relationship between serum AMH levels and parameters reflecting metabolic profile.

Material and Method: This study included 229 patients who presented with menstrual irregularities and/or hirsutism, were diagnosed with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), and were enrolled for outpatient follow-up at the Endocrinology and Metabolism Clinic of Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Health Sciences University. The patients were women aged 18 and over, and their serum AMH levels were assessed. Patients were categorized into four different PCOS phenotypes. Metabolic data (weight (kg), height (cm), waist circumference (cm), body mass index (kg/m2), glucose, insulin, HOMA-IR, cortisol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, total cholesterol, triglycerides), androgen data (FSH, LH, estradiol, total testosterone, SHBG, free androgen index, free testosterone, DHEAS, 1,4 delta androstenedione), serum AMH levels, and ultrasound findings of patients with different phenotypes were compared among themselves.

Results: It was determined that 48% (n=110) of patients diagnosed with PCOS were Phenotype A, 20.1% (n=46) were Phenotype B, 30.6% (n=70) were Phenotype

C, and 1.3% (n=3) were Phenotype D. Serum AMH levels for Phenotype A, Phenotype B, Phenotype C, and Phenotype D were determined as 5.46±3.58 ng/mL, 3.99±3.1 ng/mL, 3.65±2.27 ng/mL, and 4.12±1.01 ng/mL, respectively ($p<0.001$). Serum AMH levels were significantly higher in Phenotype A compared to Phenotype B and C ($p=0.005$; $p<0.001$). There was no significant difference observed in terms of body weight, BMI, and waist circumference in different phenotype groups. Although fasting plasma glucose levels, serum fasting insulin levels, and HOMA-IR levels were observed to be highest in Phenotype A, gradually decreasing in Groups B, C, and D, this difference was not found to reach statistical significance. When evaluating the lipid profile, no significant difference was found in terms of serum total cholesterol, HDL-cholesterol, and triglyceride levels. However, a significant difference in serum LDL-cholesterol levels was observed between Phenotype B and C ($p=0.013$). There was no significant correlation between serum AMH levels and BMI, waist circumference, fasting plasma glucose, serum fasting insulin levels, and HOMA-IR value for different PCOS phenotype groups. However, in all cases, a very weak, positive, statistically significant relationship was found between AMH and serum HDL-cholesterol and total cholesterol values ($r=0.184$; $p=0.005$, $r=0.168$; $p=0.011$, respectively). In Phenotype A and C patients, a weak, positive, statistically significant relationship was found between serum AMH levels and HDL-cholesterol value ($r=0.219$; $p=0.022$ and $r=0.259$; $p=0.030$, respectively). In Phenotype B patients, a weak, positive, statistically significant relationship was found between serum AMH levels and total cholesterol value ($r=0.319$; $p=0.031$). There was no significant difference in serum AMH levels among PCOS patients grouped according to BMI and waist circumference.

In all cases, a very weak, negative, statistically significant relationship was found between serum AMH levels and FSH values ($r=-0.174$; $p=0.008$). There was also a weak, positive, statistically significant relationship between serum AMH levels and LH, total testosterone, and 1.4 delta androstenedione values in all cases ($r=0.360$; $p<0.001$; $r=0.269$; $p<0.001$; $r=0.179$; $p=0.007$, respectively). When phenotypes were examined separately, it was found that in Phenotype A patients, there was a weak, positive, statistically significant relationship between serum AMH levels and serum estradiol, LH, and 1.4 delta androstenedione levels ($r=0.294$; $p=0.002$, $r=0.284$;

p=0.003, r=0.245; p=0.010), and a very weak, negative, statistically significant relationship with serum FSH levels (r=-0.191; p=0.046). For Phenotype B and C groups, only a positive, statistically significant relationship between serum AMH levels and LH levels was observed (r=0.469; p=0.001; r=0.323; p=0.006).

Conclutions: The highest serum AMH levels were observed in Phenotype A, which represents all three components of the syndrome. In our study, no significant relationship was found between serum AMH levels and plasma glucose, serum fasting insulin levels, HOMA-IR, or excess weight or obesity. Serum AMH levels may be more indicative of reproductive functions and oligoanovulation assessment in patients with PCOS. However, since metabolic disorders in PCOS patients may develop more in the long term, prospective studies evaluating the relationship between serum AMH levels and metabolic parameters will be required by assessing the long-term follow-up results of patients.

Key words: PCOS, AMH, metabolic profile

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), klinik ya da laboratuar hiperandrojenizm, kronik oligoanovülasyon ve polikistik over morfolojisi ile karakterize sık karşılaşılan kompleks bir hastalıktır.[1] Doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık %8-13'ünü etkileyen, en sık görülen endokrinolojik durumdur.[2] PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler, hiperandrojenizm bulguları ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. Ancak, uzun dönemde hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet, dislipidemi, obezite, hipertansiyon gibi metabolik bozukluklara ve kardiyovasküler hastalıklara yol açabilmektedir.

Anti-müllerian hormon (AMH) overlerde yer alan preantral ve antral foliküllerdeki granulosa hücrelerinden salgılanan, transforming growth faktör-β (TGF-β) ailesinden bir glikoproteindir. AMH gonadotropinlere cevabın ve yumurtalık rezervinin potansiyel bir klinik belirteci olarak değerlendirilmektedir.[3] PKOS tanılı hastalarda AMH düzeyinin sağlıklı kadınlara göre 2-4 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu yüksek serum AMH seviyesi, polikistik over (PKO) içindeki artan pre-antral ve küçük antral folikül stoğunun bir yansıması olduğu kabul edilmiş ve tanı kriterlerinden biri olan polikistik over morfolojisinin (PKOM) bir göstergesi olarak görüntüleme yerine kullanılabileceği görüşü ortaya çıkmıştır. Uzun dönemde kardiyovasküler ve metabolik bozukluklar için yüksek risk grubu olan PKOS'lu kadınlarda AMH'nin bu risk faktörleri ile ilişkisi belirsizdir. PKOS'lu kadınlarda gözlenen yüksek AMH düzeyinin yaşa bağlı düşüşünün daha yavaş olacağı ve bu durumun da gecikmiş yumurtalık yaşlanması ve daha uzun üreme ömrü ile sonuçlanabileceği düşünülmektedir.[4] Obezite, insülin direnci (IR) ve metabolik sendrom (MS), PKOS ile yakından ilişkili metabolik bozukluklardır. Obezitenin AMH düzeylerinde düşmeye neden olacağını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ancak, PKOS'lu kadınlarda bu yüksek AMH düzeyinin metabolik ve kardiyovasküler riskler ile ilişkisi açısından çalışma sonuçları net değildir.

PKOS heterojen prezantasyon gösteren bir endokrin bozukluktur. National İnstitue of Health (NIH) tarafından 2012 yılında toplanan 'Kanıta Dayalı Metodoloji PKOS Çalıştayı'nda Rotterdam 2003 tanı kriterlerine ek olarak olguların prezante oldukları fenotipin de belirlenmesi önerilmiştir.[5] Dört farklı fenotipte (Fenotip-A:Oligoamenore+Hiperandrojenemi+PKOM; Fenotip-

B:Oligoamenore+hiperandrojenemi; Fenotip-C:Hiperandrojenemi+PKOM; Fenotip-D:Oligoanovulasyon+PKOM) prezantasyon olabilir. Serum AMH düzeyinin fenotip-A'da en yüksek olduğu, hiperandrojenemik ömenoreik hastalarda (fenotip C) ise daha düşük olduğu saptanmıştır.[6] PKOS'un ciddiyetinin fenotiplere göre farklılık gösterdiği ve AMH düzeyinin PKOS'un ciddiyeti ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir.[7] Fenotipler arasında insülin direnci profilinin de ve metabolik risklerin de farklılık gösterebileceği düşünülmektedir. Ancak, farklı fenotiplerde AMH düzeyi ve metabolik parametreler arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı yönünde kesin ve yeterli bilgi yoktur. Amacımız, farklı PKOS fenotiplerinde AMH düzeylerini değerlendirmek ve serum AMH düzeyi ile metabolik profili yansıtan parametreler arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.1.1 TARİHÇE VE TANIMLAMA

Polikistik Over Sendromu (PKOS), tipik olarak hiperandrojenizm, kronik oligoanovülasyon ve/veya çeşitli metabolik bozukluklarla karakterize edilen, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin-metabolik bozukluk olan yüksek prevalanslı bir hastalıktır.

PKOS ilk defa 1935 senesinde, Irving F. Stein ile Michael L. Leventhal tarafından hirsütizm, amenore, büyük polikistik overler ve anovulasyonla karakterize bir semptom kompleksi şeklinde tanımlanmıştır ve yıllar boyunca Stein Leventhal sendromu şeklinde bahsedilmiştir.[8] Stein ile Leventhal yıllar boyunca bu hastaları kama biçiminde over rezeksiyonuyla tedavi etmişlerdir. Tedavi sonucunda hastaların semptomlarının gerilediğini görmüşler ve hastalığın sebebinin kalınlaşmış tunika tabakası olduğunu beyan etmişlerdir.[9]

Bilim adamları 1953'te, kortizon tedavisi kullanmayı veya sklerokistik yumurtalıkları ekzojen testosteronla tedavi etmeyi önermiştir. 1958 yılında bilateral kistik yumurtalıkları olan kadınların idrarında luteinizan hormon (LH) ve 17-ketosteroidlerin yükselen seviyesini tanımlayan 3 araştırmacı olmuştur. (Mc Arthur, Worcester, Ingersoll). 1961 yılında plazmada testosteron düzeyi ölçümü yönteminin tanımlanmasının ardından, PKOS olan kadınlarda dolaşımdaki androjen seviyesinin artışı gösterilmiştir. 1980'lerde ise serum lüteinizan hormonun (LH) folikül stimülan hormona (FSH) oranının LH lehine olması, PKOS tanısında kullanılmaya başlanmıştır.

1981 yılında PKOS'lu kadınlarda yumurtalıkların ultrasonografi kullanılarak incelenmesini tanımlayan ilk kişi Swanson idi.[10] Fakat ultrasonun kullanımı yaygınlaştıkça tanı kriterlerinde yer almaya başlamıştır.

İlerleyen yıllardaysa PKOS'un metabolik bir sendrom olduğu kabul edilmeye başlanmıştır. Periferik aromatizasyon sonucunda, östron/östradiol oranının, östron

lehine arttığı tespit edilip ve bu tanımlara insülin artışı ve insülin direnci de eklenmiştir.[11]

Günümüze kadar hastalığı tanımlayan üç farklı PKOS tanı kriteri tanımlanmıştır (Tablo 1). Bu kriterler arasında küçük farklar olsa da, genel olarak aynı özellikleri kullanırmışlardır.

1990' da önerilen Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tanı kriterleri hiperandrojenizm ve kronik anovülasyonun klinik ve/veya biyokimyasal kanıtları ve bilinen diğer bozuklukların dışlanması şeklindedir. [12] Bu yıllarda ultrasonografinin kullanımı yaygın olmadığı için 1990 NIH tanı kriterlerinde yer almamıştır.

2003 yılında, Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'nin (ASRM) ortak bir PKOS tanısı için yeni kılavuz önerileri yapılmıştır. Bu yeni kılavuzda, PKOS tanısı konulması için tanımlanan şu üç kriterden en az ikisinin varlığının aranması önerilmiştir: hiperandrojenizm, kronik anovülasyon ve polikistik over varlığı (Rotterdam kriterleri). [12]

2006 yılındaki AES kriterlerinde ise patogenez üzerine daha yoğun olan bir yaklaşımla hiperandrojenizme odaklanıp polikistik over morfolojisinin etkisi düşürülmeye çalışılmıştır.[13] Bu kriterler; klinik ya da laboratuar hiperandrojenemi varlığına ek olarak kronik ovulasyon ya da USG'de PKO morfolojisinin varlığı şeklindedir. 2012'de Ulusal Sağlık Enstitüleri Konsensüs Konferansı Paneli, özel PKOS fenotiplerinin belirtilmesi şartıyla 2003 Rotterdam kriterlerinin kullanılmasını önermiştir. En son olarak ise 2018 yılında ASRM ve ESHRE'nin de ortaklık ettiği '2018 Uluslarası kanıta dayalı PKOS değerlendirme ve yönetim rehberi' yayınlanmıştır. Bu rehber çoğu eski tanımlamaların güncel bilgilerle harmanlanması sonucu en güncel PKOS yaklaşımı sunmaktadır.

Tablo 1. PKOS tanısında önerilen farklı tanısal kriterler

NIH/NICHD 1990	ESHRE/ASRM 2003 (Rotterdam kriterleri)	AES 2006
•Klinik ve/veya biyokimyasal Hiperandrojenizm	•Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm	•Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
•Menstrüel disfonksiyon	•Oligoovülasyon veya anovülasyon	•Ovaryan disfonksiyon ve/veya polikistik overler
	•Polikistik over görüntüsü	
Her ikisi beraber bulunmalı	En az iki tanesi bulunmalı	Her ikisi beraber bulunmalı

**Tüm kriterlerde diğer hormonal nedenler ve hastalıklar ekarte edilmiş olmalıdır.

2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ

Birçok farklı çalışma, kullanılan tanıma bağlı olarak PKOS yaygınlığını üreme çağındaki kadınların %5 ila %20'sini etkilediği şeklinde bildirmiştir.[14] 1990 Ulusal Sağlık Enstitüleri kriterleri tarafından tanımlanan PKOS'un yaygınlığı nispeten homojen olmuş, %5 ila %10 arasında değişmiştir, 2006 Androjen Fazlalığı ve PKOS Derneği tanımına göre PKOS yaygınlığı ise %10 ila %15 arasında ve 2003 Rotterdam'a göre PKOS yaygınlığı %5 ila %20 arasında değişmektedir.[15] Genel olarak, bir nüfustaki PKOS yaygınlığı, bu nüfustaki obezite derecesi ile ilişkilendirilmez, bu da PKOS'un modern obezite salgınının bir sonucu olmadığını göstermektedir.[15]

2.1.3 KLİNİK PREZENTASYON

Çok farklı kuruluş ve derneğin kendi görüşlerine göre tanımlamaya çalıştıkları PKOS' un daha detaylı ve objektif tanımlanmasının gerekliliği nedeniyle çok yakın tarihli olarak ESHRE ve ASRM'nin de ortaklık ettiği '2018 Uluslarası kanıta dayalı PKOS değerlendirme ve yönetim rehberi' (2018 PKOS Rehberi) yayınlanmıştır. PKOS' un tanısında bulunan üç temel kriter; hiperandrojenizm, polikistik over morfolojisi ve ovulatuar disfonksiyondur.

A. Ovulatuar disfonksiyon

Tüm tanı kriterlerinde ortak olan ovulatuar disfonksiyon birçok PKOS olgusunun başvuru nedenidir. Ancak reprodüktif dönemin sonu ve başında olan fizyolojik değişiklikler ovulatuar disfonksiyonla karıştırılabilir. Çoğunluğu hiperandrojenemik olan vakalarda olmak üzere düzenli sikluslara % 10-15 anovulasyon eşlik edebilir. 2018 PKOS rehberinde düzensiz menstrüel siklusların tanımlanmasına yönelik aşağıda bulunan öneriler yapılmıştır. [16]

• Menarş sonrasındaki ilk yıl içinde düzensiz menstürasyon normal kabul edilir.

• Menarş sonrasındaki 1-3 yıl arasında, 21 günden kısa veya 45 günden uzun,

• Menarş sonrasındaki 3. yıldan itibaren perimenopoza kadar 21 günden kısa veya 35 günden uzun (veya senede 8 siklustan az),

• Menarş sonrasındaki 1. yıldan itibaren herhangi bir siklusun 90 günden fazla sürmesi ve/veya

• 15 yaştan itbaren veya telarş sonrasındaki ilk 3 yıldan itibaren primer amenore gözlenmesi olarak ifade edilmiştir.

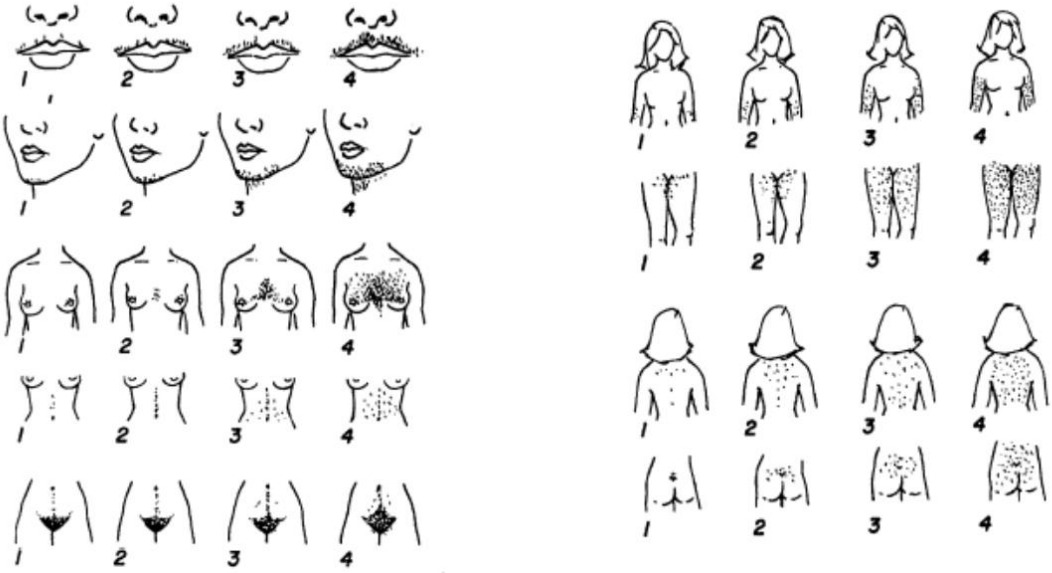
Ayrıca düzenli sikluslara ovulatuar disfonksiyon eşlik edebilmektedir. Bu nedenle ovulasyon varlığının kontrol edilmesi gereken olgular için serum progesteron ölçümünün yapılmasının uygun olduğu önerilmektedir.

B. Hiperandrojenizm

Androjen vücutta overlerde, adrenal bezlerde ve yağ hücrelerinde üretilir. Hipofiz bezinden salınan LH etkisiyle overlerde foliküllerin teka tabakasında üretilmektedir. Bu üretim çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri ve hormonlar tarafından düzenlenmektedir. Normal bir östrojen sentezi ve foliküler gelişim için, ovaryumda üretilen belirli bir miktardaki androjene ihtiyaç vardır. Bunun yanı sıra, gelişen folikülle koordine bir şekilde androjen sentezi gerçekleşmediği durumlarda veya androjenin fazla üretildiği durumlarda, ovaryumda foliküler atrezide çoğalmaya ve zayıf foliküler maturasyona sebep olduğu çalışmalarda belirtilmiştir. Normal bir ovaryum dokusunda üretilen FSH granuloza hücreleri üzerinde etkilidir. LH ise

interstisyel hücreler, stromal hücreler ve teka hücreleri üzerinde etkiye yol açan bir hormondur. Tekal kompartmanlarda LH'ya yanıt şeklinde androjen üretilir. FSH'ın etkisiyle ve aromataz aktivitesiyle, burada üretilmiş olan 15 androstenedion granuloza hücrelerinde östrojene dönüştürülür. Teka hücre sayısıysa PKOS'lu ovaryumda artmıştır. Transkripsiyon artışıyla birlikte teka hücrelerinin steryojenik kapasiteleri ve yine teka hücrelerindeki steryojenik enzimlere ait mRNA kapasiteleri artış gösterir. Teka hücrelerinin üzerinde IGF-1, IGF-2 ve insülin reseptörleri vardır. Overlerin androjen üretiminde bunlara ait reseptörlerin uyarılmasının etkilerinin olduğu bulunmuştur.[17]

Hiperandrojenizm klinik veya biyokimyasal olarak sınıflandırılabilir. Klinik hiperandrojenemi için akne, alopesi ve hirsutizmin genellikle birçok yönergede tanımlayıcı klinik bulgular olduğu belirtilmektedir. Modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) ölçeği ise hirsutizmin tanımlanması ve derecelendirilmesi için neredeyse tüm kaynaklarda önerilendir. Bu sisteme göre, androjen duyarlı dokuz vücut bölgesindeki (dudak üstü, çene, göğüs, alt sırt, alt karın, üst sırt, üst karın, ön kol, kol, bacak, uyluk) tüylenme dereceleri, 1 (minimal terminal tüy) ile 4 (açık bir şekilde virilizasyon) arasında sıralanır ve bu bölgelerdeki dereceler toplanır.[18] Modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skorunun hirsutizm tanısı için kesim puanları ırk ve etnik kökene göre değişir: İngiliz ve Amerikalı siyah ve beyaz kadınlarda 8 veya daha yüksek puanlar hirsutizmi işaret ederken; Akdeniz, İspanyol, Orta Doğulu kadınlarda 9 veya daha yüksek puanlar; Güney Amerikalı kadınlarda 6 veya daha yüksek puanlar; ve Asyalı kadınlarda 2 veya daha yüksek puanlar kullanılır. Puanlar 15'e kadar olanlar hafif hirsutizmi gösterirken, 25'ten daha yüksek olanlar şiddetli hirsutizmi işaret eder.[19] Klinik hiperandrojenemi olarak kabul etmek için 2018 PKOS rehberi önerilerinde mFG skoru ≥4-6 olanların değerlendirmeye alınması belirtilmiştir.



Şekil 1. Modifiye Ferriman-Gallwey hirsutizm skoru[20]

2018 PKOS rehberinde total testosteron ölçümüne yönelik en güvenilir yöntem LC/LCMS olarak belirtilmiştir. Biyokimyasal hiperandrojenemiyi değerlendirmek içinse "free androgen index (FAI)" veya "calculated free testosteron" hesaplamalarının kullanılması önerilmiştir diğer yandan bu değerlendirmede kullanılan serbest veya total testosteron düzeylerini hesaplayan direkt bir testin olmadığı belirtilmiştir (kemiluminesans assay ve radyoimmunoassay). Bu rehberin önerilerinin getirdiği en önemli sıkıntılardan birisi de burada görülmektedir.

Bu rehberde konjenital adrenogenital sendromunun dışlanabilmesi amacıyla 17-hidroksi progesteron düzeyinin ölçülmesi önerilmiştir. Serbest veya total testosteronun normal düzeylerde bulunduğu olgularda DHEAS ve androstenedion ölçümlerinin kullanılabileceği belirtilmiştir.[16]

C. Polikistik over morfolojisi

Yalnızca Rotterdam 2003 kriterlerine göre USG de PKO görünümü öne çıkarılan bir özellik olmuştur. USG de PKO görünümü Rotterdam 2003 kriterlerine göre şu şekilde tanımlanmıştır;

- Her iki over içinde 2-9 mm aralığında çapı olan, en az 12 folikülün var olması veya over haciminin 10 mL üzerinde olması

- Over içinde tüm bu ölçümlerle eş zamanlı olarak büyümekte olan folikülün bulunması bu ölçümleri geçersiz sayacaktır. [21]

2018 PKOS rehberi önerilerinde ise eski teknoloji prob kullanımında veya transabdominal USG de folikül sayısındansa ovaryan volümün (≥10 cm^3 olması) göz önünde bulundurulması önerilmektedir. Yeni nesil prob kullanımı için folikül sayısı (8MHz transvajinal) 20 veya üzeri olacak şekilde düzenlenmiştir. Yine bu rehbere göre menarş başlangıcından 8 yıl sonraya kadar USG' de PKO morfolojisinin değerlendirilmesi önerilmez.[16]

Tablo 2. PKOS ile ilişkili yaygın klinik bulgular

Androjen Fazlalığının Belirtileri	**Adet Kanıtı / Üreme Disfonksiyonu**	**Metabolik disfonksiyon kanıtı**
1. Hirsutizm 2. Akne 3. Erkek tipi kellik 4. Üst vücut kas kütle artışı 5. Kliteromegali	1. Amenore 2. Oligomenore 3. Disfonksiyonel uterin kanama 4. Anovulasyon ya da oligoovulasyon 5. Overlerin büyümesi 6. Endometriyal hiperplazi 7. Kısırlık	1. Obezite 2. Akantozis nigrikans 3. Glukoz intoleransı, Tip 2 diyabetes mellitus 4. İnsülin direnci 5. Hiperkolesterolemi

2.1.4. PKOS FENOTİPLERİ

Yaygın olarak PKOS' taki dört ana fenotip değerlendirilmeye alınmaktadır. PKOS tanısını koyarken bu dört fenotipe atıfta bulunulması gerekir. Bu fenotipler aşağıda tanımlanmıştır.

Fenotip A, klasik PKOS veya tam PKOS şeklinde de adlandırılmaktadır. Oligoovülasyon, biyokimyasal ya da klinik hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisini içermektedir.

Fenotip B, klasik PKOS şeklinde de adlandırılmaktadır. Oligoanovulasyon ve hiperandrojenizmi içermektedir.

Fenotip C, yumurtlamalı PKOS şeklinde de adlandırılmaktadır. Polikistik over morfolojisi ve hiperandrojenizmi içermektedir.

Fenotip D, hiperandrojenik olmayan PKOS şeklinde de adlandırılmaktadır. Polikistik over morfolojisi ve oligoanovulasyonu içerir. [22]

Klasik PKOS (Fenotip A ve B)

Klasik PKOS (fenotip A ve B) NIH 1990 tanı kriterlerine uygun PKOS hastalarını içeren gruptur. Bu grupta olan kadınlarda daha belirgin adet düzensizliği görülür.[23] Daha yüksek insülin düzeyleri[24], daha yüksek insülin direnci oranları görülür[25–27]. Bunlarla birlikte metabolik sendrom riski, vücut kitle indeksi[24] ve obezite yaygınlığı daha fazladır[25]. Daha şiddetli aterojenik dislipidemi formları[23,28] ile ilişkilendirilmektedir. Yine bu gruptaki kadınların karaciğer yağlanması riskinin arttığına dair bazı kanıtlar bulunmaktadır[29,30]. Ayrıca en yüksek AMH düzeyleri klasik PKOS hastalarında bulunmaktadır[31–33].

Ovulatuar PKOS (Fenotip C)

Ovulatuar PKOS hastaları genellikle serum androjenleri, insülin, aterojenik lipitler, hirsutizm skorları ve metabolik sendrom yaygınlığı bakımından klasik ve nonhiperandrojenik PKOS fenotiplerine sahip hastalarla karşılaştırıldığında orta düzeyde bulunmaktadır[28,30,34,35]. İtalya'da yapılan bir çalışmada daha yüksek sosyoekonomik durumu olanlarda, ovulatuar fenotipin daha yaygın olarak görüldüğü gözlemlenmiştir.[34] Sosyal gruplar arasındaki ovulasyon desenlerindeki farklılıklar, kısmen farklı insülin seviyeleri ve yağ dokusu dağılımı ile açıklanabilir[34].

Nonhiperandrojenik PKOS (Fenotip D)

Çoğu çalışmada, nonhiperandrojenik PKOS hastalarının endokrin ve metabolik işlev bozukluğunun en hafif derecesine sahip olduğu[36–41] ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla metabolik sendromun en düşük prevalansına sahip olduğu gözlemlenmiştir.[36,42] Bu gruptaki kadınlarda, daha düşük LH/FSH oranları, daha düşük toplam ve serbest testosteron seviyeleri, daha yüksek SHBG seviyeleri görülür.[31] Adet düzensizliği oranı daha fazladır.[43] Ancak, bazı çalışmalarda fenotip D ile fenotip A ve B arasında VKİ, dislipidemi, HOMA-IR arasında anlamlı bir farklılık

gözlenmemiştir.[43–46]

2.1.5 PKOS İLİŞKİLİ ÖZELLİKLER VE KOMORBİDİTELER

PKOS metabolik bozukluklar ile ilişkili bir hastalıktır. Metabolik bozukluklar içerisinde insülin direnci, visseral yağ dokusunun artışı, obezite, vasküler disfonksiyon, dislipidemi sayılabilir. İnsülin direnci obezitede artar ancak PKOS'lu kadınlarda obezite bağımsız olarak hiperinsülinemi oranları normal popülasyona göre daha yüksektir[47]. Bu durumdan etkilenen kadınlarda VKİ bağımsız olarak akut insülin yanıtlarına dayalı pankreatik β-hücre işlev bozukluğu ve insülin direnci gözlenmiştir.[48]

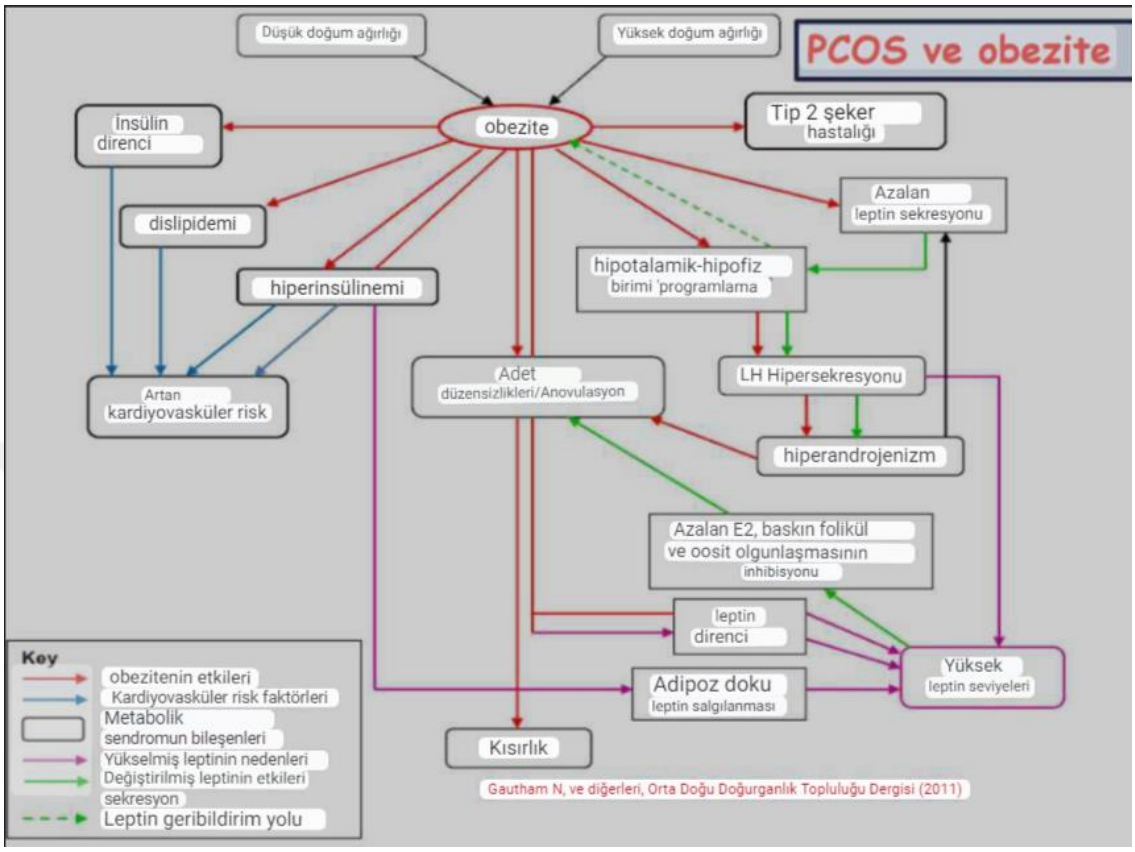
Yağ dokusu, vücudun en büyük endokrin organıdır. Visseral yağ dokusunda artış olması sonucunda adiponektin seviyelerinin artması veya adipositler tarafından üretilen adiponektinin artması, insülin direncinin derecesine, ayrıca PKOS'un endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler riskine katkıda bulunabilir[49–51].

PKOS olgularında genellikle android tipte obezite bulunur. Visseral mezenterik alanlarda ve karın duvarında yağ doku artışı gelişir. Katekolaminlere karşı duyarlı olduğundan dolayı, bu alanlardaki yağ doku artışı metabolik açıdan aktif özelliktedir. Glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, androjen yapım hızında artış ve diabetes mellitus gelişir. Androjen seviyelerinin artması sonucu SHBG düzeyi azalır. Östradiol ve serbest testosteron düzeyleri ise artar. [52] İnsülin, LH ile sinerjistik bir etkiyle veya tek başına overlerde androjenlerin yapımını artırır.

Vasküler disfonksiyonun PKOS'ta artış göstermesinin sonucu olarak hipertansiyon ve venöz trombomboli sıklığında artış gözlenmiştir[53,54]. Ayrıca PKOS nedeniyle oral kontraseptif kullanan hastalarda bu risk daha da artmıştır. Genel olarak, PKOS'ta dislipidemi görülür. Serum trigliserit, serbest yağ asidi, LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol düzeyleri artmıştır. Ayrıca, HDL-kolesterol düzeyleri de azalmıştır. Düşüklüğün nedeni apolipoprotein A-I düzeylerinin azalmasından kaynaklanır[55,56] .

Metabolik bozuklukta tedavi hedefleri olarak insülin direncine sebep olan risk faktörlerinin kontrol altına alınması veya ortadan kaldırılmasıdır. Bunun için yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanması gerekmektedir. Ayrıca klinik hedeflere ulaşmak amacıyla gereken koşullarda ilaç tedavisi başlanmalıdır. Metabolik bozukluğun tedavisi için yaşam tarzı değişikliği en önemli noktadır. Yaşam tarzı değişikliğinde

sağlıklı beslenme, sigaranın kesilmesi, düzenli egzersiz ve kilo kaybının sağlanması en önemli noktalardır.[57]



Şekil 2. PKOS ve obezite ilişkisi

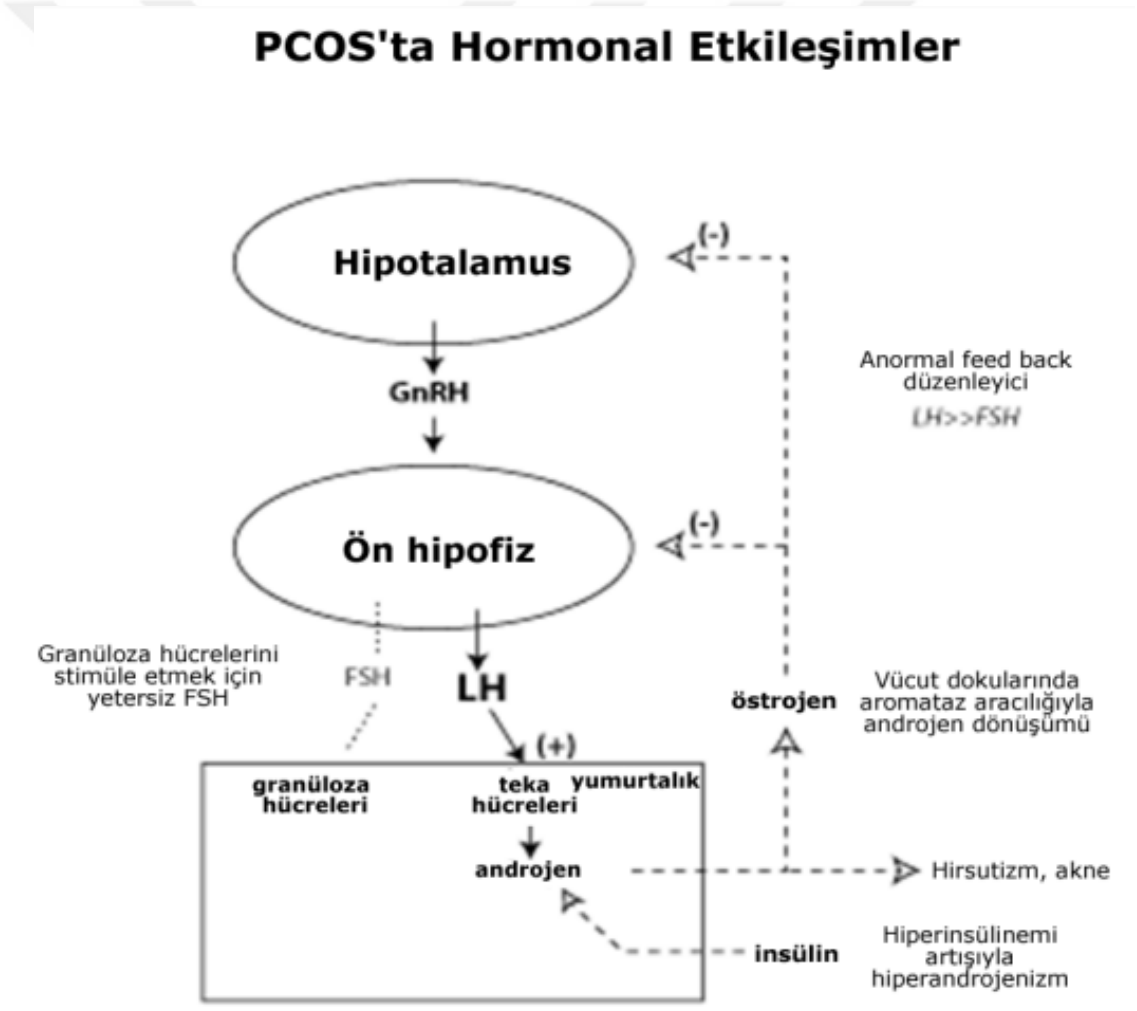
2.1.6 PKOS PATOFİZYOLOJİSİ

PKOS etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimiyle oluşmuş, multifaktöriyel bir hastalık şeklinde değerlendirilmektedir. Bu faktörler: Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon, intraovaryan faktörler, insüline direnç ve hiperinsülinemi, enzimatik defektler, anormal granüloza hücreleri ve genetik faktörler şeklindedir.

A. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon

Normal menstrüel döngülerde seks steroidleri ve gonadotropinlerin konsantrasyonları döngüsel olarak değişmektedir. PKOS' lu olgulardaysa seks steroidleri ve gonadotropinlerin konsantrasyonları döngüsel olarak değişmemektedir (steady state).[58]

Yüksek östrojen düzeyleri, GnRH pulse sıklığının artışı ve GnRH' ye yanıt artışı sonucunda LH pulslarının frekansının ve amplitüdünün yükseldiği düşünülmektedir. Sonuç itibariyle serum LH konsantrasyonları artış gösterir.[59] PKOS' lu olgularda hipofizer FSH sekresyonu, LH ile ters şekilde, erken folliküler fazda bariz şekilde düşük olarak tespit edilir. FSH seviyesi düşüklüğünün sebebi henüz net olarak belirlenememiştir. Bu konuyla alakalı patogenezde düşünülen iki mekanizma vardır. Artmış GnRH pulsalitesinin FSH gen ekspresyonuna göre LH gen ekspresyonunu daha fazla yükseltmesi veya kronik olarak karşılanmamış östrojenin negatif feedback etki göstermesi şeklindedir.[60,61]



Şekil 3. PKOS' ta hormonal etkileşimler

B. İntraovaryan faktörler

PKOS' ta adrenal bez ve overlerde steroid senteziyle ilgili çok fazla değişiklik olduğu bilinmektedir. Normal popülasyon kadınlarına benzer şekilde PKOS'ta, antral foliküler dönem steroidogenezinde artmış progesteron üretimi ve aromataz aktivitesi mevcuttur.[9] LH düzeylerinin artışı sonucunda overlerde cAMP seviyelerinde artış olur ve buna bağlı olarak steroidogenez androjenlerin yapımı yönüne kayar. Sonuçta folliküllerin gelişiminde duraklama olur.[62]

Aromataz etkisiyle düşük konsantrasyonlarda androjenler östrojenlere dönüştürülür, yüksek konsantrasyonlardaysa 5-alfa redüktaz yolağına geçiş gösterirler. Bu sayede androstenedion ve serbest östradiolün periferik aromatizasyonundan oluşan östronun yaptığı negatif feedback etki sayesinde FSH seviyesinde düşüş görülür. PKOS olan hastalardaysa FSH' ın tam olarak baskılanamamasından dolayı sürekli olarak yeni folikül gelişimi uyarılır. Buna rağmen foliküller tam maturasyona ve ovulasyon evresine ulaşamaz.[9] Birkaç ay süresince over dokusunda foliküller 2-8 mm çapları arasında varlıklarını sürdürürler. Yeni folikül grubu aynı gelişim paternine girerken mevcut foliküller atreziye uğrar ve kısır döngü oluşur. Foliküler atrezi sırasında ovaryan stromal doku artar bu da LH uyarısını arttırır. Sonuçta testosteron ve androstenedion sentezi artar. Serum androjen düzeylerinin yükselmesi normal folikülerin gelişmesini engelleyip prematür foliküler atrezi oluşumunu tetiklemektedir.[63]

C. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi

PKOS'lu olgularda insülin direncinin gelişim mekanizması reseptörlere karşı antikor oluşması, insülin reseptörlerinin azalması, insülinin etkilerine karşı inhibitör varlığı veya defektin postreseptör düzeyde oluşmasıyla açıklanabilmektedir.[63] İnsülin direnci dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler bozukluklar, tip 2 DM, glukoz intoleransı ortaya çıkma riskini yükseltmektedir. İnsülin direnci sonucu oluşan yüksek miktarda insülin salınımı androjen üretiminde fazlalaşmaya neden olur. Artmış androjen seviyeleriyse hirutizme, over kistlerinin oluşumuna ve menstürel bozukluklara sebep olur.[64]

PKOS'lu olgulardaki insülin direncinin oluşum mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Yapılmış olan çalışmalarda postreseptör bir defektin insülin sinyalizasyonunda oluşu iddia edilmiştir.[65] PKOS'lu olgular diyabet oluşması açısından da yükselmiş risk altındadır. PKOS'lu olguların obez olmayanlarının yüzde 30'unda, obez olanlarınsa yüzde 75'inde insülin fazlalığıyla insülin direnci tespit edilmektedir.[66]

D. Enzimatik defektler

Sitokrom P450 c17 alfa enzimi androjen sentezinde hız kısıtlayıcı bir basamaktır. Overdeki teka hücrelerinde yapılmış olan in vitro ve klinik çalışmalarda PKOS'lu olgularda bu enzim kompleksinde intrensek bir anormallik oluşumu belirlenmiştir.[67]

E. Anormal granüloza hücreleri

PKOS'lu olgularda overdeki foliküller artmış miktarda biyoaktif FSH bulundurur. Yakın zamanlarda yapılmış olan bazı çalışmalar, granüloza hücrelerinin buna rağmen FSH'ya anormal şekilde cevap verdiğini bulmuştur.[68]

F. Genetik faktörler

PKOS'lu olgularda ailesel bir kümelenme gözlendiği için bu hastalıkta olası genetik faktörler araştırılmaya başlanmıştır. Bu hastalığın oluşumunda etkili olabilecek olası genetik bozuklukların incelendiği değişik araştırmalar PKOS'un poligenik ve kompleks bir hastalık olduğunu göstermiştir. [69]

Bu hastalığın etyolojisine katkıda bulunabilecek olası aday olan 70 gen incelenmiştir. Bu genlerin başlıcaları diyabet ve obezite gelişiminde yer alan genler, androjenlerin fonksiyonunda ve üretiminde, insülinlerin sinyal yolağında, gonadotropinlerin salınımlarının düzenlenmesinde etkili olan genlerin polimorfik varyantları şeklindedir.[70]

2.1.7 TEDAVİ

Bu hastalıkta baskılayıcı veya bakım tedavisi genellikle ömür boyu takip gerektiren, eşlik eden hastalıklar, yaş, aile öyküsü, hasta istekleri ve tıbbi hedeflere bağlı olarak farklı tedavi yaklaşımlarını içeren bir çoklu terapiyi gerektirir.

Oligoanovulasyon ve hiperandrojenemiye yönelik tedavide en sık kombine oral kontraseptifler kullanılır. Kombine oral kontraseptifler gonadotropin salınımını baskılar, overdeki androjen üretimini düzenler, vajinal kanamayı düzenler ve endometriyumu korur. Bunların yanı sıra kombine oral kontraseptifler insülin direncinin derecesini artırabilir, derin ven trombozları ve diğer trombotik olayları artırabilir.[71] Oral kontraseptifleri tolere edemeyen hastalarda, transdermal kombinasyon kontraseptifler veya sadece progestin içeren kontraseptifler verilebilir.

Özellikle klasik PKOS fenotipli hasta grubunda bulunan ciddi derecede hirsutizmi olanlarda tedaviye 5a-redüktaz inhibitörleri (finasterid) ve androjen reseptör blokerleri (flutamid, spironolakton) eklenmesi faydalı olmaktadır.

Tedavide antiandrojenler oral kontraseptiflerle birleştirilebilir. Hirsutizmin yanıtı genellikle tedavinin 6. ayında belirgin hale gelir, ancak sıklıkla daha erken görülür. Tedavi en az 2 yıl boyunca devam ettirilmeli ve ardından doz azaltılmalı veya kesilmelidir.[72]

Özellikle insülin direnci, glukoz intoleransı, güçlü aile diyabet öyküsü şeklinde metabolik bozukluğu olan PKOS hastalarında metformin gibi insülin duyarlılaştırıcıların kullanımı önerilmektedir. [73,74]

2.2 ANTİ MÜLLERİAN HORMON

Transforming Growth faktör-β (TGF-β) ailesinin üyelerinden biri olan Anti-mülleriyen hormon (AMH) 19 numaralı kromozomda bulunur ve bunun kısa kolunda yerleşmiştir. Yapısal özelliklerden bahsedecek olursak disülfit bağlarıyla bağlı şekilde 70 kDa'lık iki monomerden oluşup toplamda 140 kDa lık bir molekül ağırlığı mevcuttur. Homodimerik glikoprotein olarak sınıflandırılır. Monomerler 'matur' bölge şeklinde ifade edilen C-terminal alan ve 'pro' bölge şeklinde ifade edilen N-terminal alandan oluşur. Bir prohormon şeklinde sentezlenen AMH'ın etkisi biyolojik

olarak aktif C terminal son ürünü üzerindendir.[75]Ttip 1 (AMR-I) ile tip 2 (AMHR-II) reseptörleri vasıtasıyla mülleriyen ve gonad kanalları üzerindeki etkilerini meydana getirir. [76]

AMH kadınlarda overde bulunan granuloza hücrelerinde, erkeklerdeyse testiste bulunan sertoli hücrelerinde üretilir.[77] Kadınlarda AMH olmaması sayesinde embriyogenez döneminde vajinanın üst bölümü, uterus ve fallop tüpleri gelişimi olur. Erkeklerdeyse normal erkek üreme sisteminin gelişimini, mülleriyen kanalların gerileyip inhibe olmasını sağlar. [78] AMH kadınlarda gebeliğin 36. haftasından itibaren, erkeklerdeyse gelişimin 7. haftasında salgılanmaya başlar. [79]

Serum AMH düzeylerinde yükseliş menstrüel döngünün başlamasıyla pubertal dönemde başlar. Bu artış yirmili yaşların ortasında en yüksek seviyeye ulaşır. Ardından ömür boyu azalır. Son menstrüel döngüden (FMP) beş yıl öncesindeyse serumda saptanmayacak düzeylere kadar düşer.[80]

Seifer ve ark. 17120 kadınla oldukları oldukça geniş çaplı bir çalışma yapmışlardır. Burada serum AMH'ın pik değerine 24 yaşında ulaşıldığı belirtilmiştir. 26 yaşından sonra azalmanın başladığını belirtmişlerdir. Serum AMH değerinin her beş yılda bir 26 yaşından 35' e kadar 0,2 ng/ml/yıl, 35- 50 yaş arası 0,1 ng/ml/yıl olacak şekilde azaldığını bulmuşlardır.[81]

AMH sentezi primordial folikülden primere geçtikten sonra preantral, çapı 6 mm'ye kadar olan primer, small antral folikülleri saran granülosa hücrelerinde yapılır. Folikül büyüyüp olgunlaştıkça AMH sekresyonu azalmaktadır. AMH'ın 8 mm'den büyük foliküllerce salgılanması çok düşüktür. Dominant folikülün seleksiyonunun olması için 8-10 mm'den daha büyük foliküllerden AMH sekresyonunun olmaması gerekir.[82] Bu yüzden serum AMH seviyeleri ovaryan rezerv ve primordial foliküllerin rezidüel miktarını, küçük folliküllerin büyüyen birikiminin miktarını yansıtır. Yani AMH oositin kantite ve kalitesini yansıtır.

AMH'ın ölçümü menstrüel döngünün herhangi bir gününde yapılabilmektedir. Bu hormonun önemli avantajlarından birisiyse menstrüasyon, hormonal kontrasepsiyon alınması, hamilelik, GnRH agonisti kullanılması gibi değişik durumlarda ölçümünün sabit olmasıdır.[83]

Serum AMH düzeyleri over rezervine göre beş grupta değerlendirmeye alınabilir. Bunlar ≤ 0,38 ng/ml çok kötü over rezervi, >0,38 - ≤2,19 ng/ml düşük over rezervi, >2,19 - ≤4 ng/ml normal over rezervi, >4 - ≤6,79 ng/ml artmış over rezervi, ≥6,79 ng/ml PKOS şeklinde bulunmuştur. [84]

Serum AMH seviyeleri ile ultrason görüntülemedeki antral folikül sayısı arasında güçlü bir ilişki olduğundan, PKOM ve PKOS'un tanımı için serum AMH, ultrasonda görülen folikül sayısına göre daha duyarlı ve özgül bir parametre gibi görünmektedir. Hatta bazı çalışmalarda PKOS teşhisi için tek bir test olarak kullanılabilir hale gelebileceği belirtilmiştir.[85–87] Serum AMH seviyeleri, anovulatuar PKOS'ta normal ovulatuar PKOS'a göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir.[88] Yine PKOS hastalarında serum AMH seviyesi ile serum androjenleri arasında da pozitif korelasyon bulunmuştur.[89,90] Tüm bunlardan yola çıkarak yakın gelecekte serum AMH seviyelerinin PKOS tanısında kullanılabileceği, ayrıca PKOS'un şiddetini göstereceği sonuçlarına ulaşabiliriz. Fakat henüz bunlar için yeterli düzeyde çalışma bulunmamaktadır.

AMH ancak gelecekte PKOM tespiti için ultrasona potansiyel bir alternatif olabilir. Farklı yaş ve etnik kökenlere sahip büyük popülasyonlarda standardize edilmiş ölçüm yöntemiyle bakılıp doğrulama gerektiren evrensel bir eşik değeri belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİMİ ve ÇALIŞMA DİZAYNI

Bu çalışmaya; Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine 1 Temmuz 2022 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında adet düzensizliği ve/veya hirsutizm nedenli başvuran ve PKOS tanısı konularak ayaktan takibe alınmış 229 hasta dahil edilmiştir. Çalışma tek merkezli, retrospektif, kesitsel olarak dizayn edilmiştir. Çalışmaya 18 yaş üstü kadın, PKOS tanısı konulmuş, serum AMH düzeyi bakılmış hastalar dahil edilmiştir. 18 yaş altı, konjenital adrenal hiperplazi, cushing sendromu, adrenal ya da over tümörü, hiperprolaktinemi, tiroid disfonksiyonu, idiopatik hiperandrojenemi, idiopatik hirsutizm, gebelik durumu olanlar, antiandrojen, metformin ve oral kontraseptif kullanan hastalar ise çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm hastalarda hirsutizm ve oligoanovulasyona neden olabilecek hastalıklar (konjenital adrenal hiperlazi, hiperkortizolemi, hiperprolaktinemi, tiroid disfonksiyonu) açısından 17-OH progesteron, prolaktin, TSH, serbest T4, bazal kortizol ve gereğinde 1 mg deksametazon supresyon testi bakılarak ilgili hastalıkların ekartasyonu yapılmıştır. Hastaların ilgili fizik muayene ve laboratuar bulguları için hastanemiz bilgi sistemi elektronik kayıtları ve poliklinik kayıtları incelenmiştir.

Biyokimyasal verilerinde serum AMH, glukoz, insülin, HOMA-IR, kortizol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol, trigliserit, FSH, LH, östradiol, total testosteron, SHBG, serbest androjen indeksi, serbest testosteron, DHEAS, 1,4 delta androstenedion değerleri alınmıştır. Radyolojik verilerde yapılmış pelvik ultrasonografideki over morfolojisi tanımları dikkate alınarak değerlendirilme yapılmıştır.

Çalışmamızda PKOS tanımlanması için ESHRE/ASRM 2003 (Rotterdam kriterleri) kullanılmıştır. Bunlar; klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, oligoovülasyon veya anovülasyon, polikistik over görüntüsü şeklindedir. Diğer tüm hormonal nedenler (nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, hiperkortizolemi, hiperprolaktinemi, tiroid disfonksiyonu) ekarte edildikten sonra bu üç kriterden en az ikisinin bulunması durumunda PKOS tanısı konulmuştur.

Hiperandrojenizm artmış serum androjen değerleri ve/veya yüksek androjen

hormonunun biyolojik aktivitesinin belirtileri (hirsutizm, akne, androjenik alopesi) ile klinik olarak tanımlanmıştır. Tüm hastalarda hiperandrojeneminin klinik değerlendirilmesinde modifiye Ferriman Gallwey skorlaması kullanılmıştır. Skorlamanın ≥8 olduğu hastalarda klinik hiperandrojenemi varlığı kabul edilmiştir.[91] Biyokimyasal hiperandrojenemi değerlendirilmesi için erken foliküler fazda (menstruasyon 2-7. günleri arasında) FSH, LH, östradiol, total testosteron, SHBG, serbest testosteron, DHEAS, 1,4 delta androstenedion düzeyleri için biyokimyasal testler yapılmıştır. Eş zamanlı serum AMH düzeyleri de değerlendirilmiştir. Testler için kan örneklemesi en az 8 saat açlığı takiben sabah erken saatte yapılmıştır. Serbest androjen indeksi, (total testosteron (nmol/l) ÷ SHBG (nmol/l) × 100) formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Bu parametreler sırasında alınan kan örneklerinde serum AMH düzeyi de çalışılmıştır.

Menstrüel siklus süresinin 21 günden kısa veya 35 günden uzun veya senede 8 siklustan az olması, düzenli sikluslara eşlik eden anovulasyon varlığı durumları oligoanovulasyon olarak kabul edilmiştir.

UGS de PKOM görünümü Rotterdam 2003 kriterleri baz alınarak belirtilen kriterlere göre tanımlanmıştır. (1) Tüm over içerisinde 2-9 mm çaplı en az 12 folikül varlığı veya (2) 10 mL üzerindeki over hacmi, bu ölçümler esnasında over içerisinde büyümekte olan folikül bulunmaması.[21]

2003 Roterdam kriterlerine göre PKOS kabul edilen hastalar dört ana fenotipe ayrılmıştır. Fenotip A (tam gelişmiş sendrom PKOS), hiperandrojenizm (klinik veya biyokimyasal), ovulasyon disfonksiyonu ve polikistik yumurtalıkları (HA+OD+PKO) içerir. Fenotip B (PKO olmayan PKOS), hiperandrojenizm ve ovulasyon disfonksiyonunu içerir. Fenotip C (ovulatuar PKOS), hiperandrojenizm ve polikistik yumurtalıkları içerir. Fenotip D (hiperandrojenik olmayan PKOS), yumurtlama işlev bozukluğunu ve polikistik yumurtalıkları içerir.[5]

Hastaların metabolik durumlarının değerlendirilmesi için antropometrik ölçümleri (kilo (kg), boy (cm), bel çevresi (cm), vücut kitle indeksi (kg/m2) kullanılmıştır. Antropometrik ölçümlerde kilo ölçümü hasta sabah aç, tuvalete gitmiş, ayakkabısız ve üzerinde ince kıyafetler olacak şekilde baskül ile, boy ölçümü dik pozisyonda ayakkabı çıkarılarak topuktan kafanın en üst kısmına kadar olan kısmı

alacak şekilde, bel çevresi ölçümü ise en alt kaburga kemiği ile kalça kemiği arasındaki en ince bölgeden, kabaca göbek deliği hizasından olacak şekilde ölçüm alınarak yapılmıştır. VKİ, bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m cinsinden) karesine (VKI=kg/m2) bölünmesi formülüyle elde edilmiştir. Metabolik durumun belirlenmesi için sabah en az 8 saatlik açlığı takiben alınan kan örneklemesinde glukoz, insülin, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol, trigliserit düzeyleri çalışılmıştır. HOMA-IR düzeyi 8 saatlik açlık sonrası açlık plazma glukozu (mg/dL) ile açlık insülin düzeyinin (mU/L) çarpımının, 405'e bölünmesi formülüyle elde edilmiştir. HOMA-IR ≥ 2.7 olan kişilerde insülin direnci var olarak kabul edilmiştir.

Dört farklı fenotipe ayrılan hastalarda belirlenen reprodüktif ve metabolik parametreler karşılaştırılmış ve serum AMH düzeyleri ile hem metabolik hem de reprodüktif parametrelerin korelasyonu incelenmiştir.

Hastalar VKİ ye göre normal (VKİ 18-24,9 kg/m2 olanlar) ve fazla kilolu/obez (VKİ ≥ 25 kg/m2) ve bel çevresi ölçümlerine (≥80 cm ve <80 cm şeklinde) göre de ayrı olarak gruplandırılmış ve bu gruplarda metabolik ve reprodüktif parametreleri karşılaştırılmıştır. Bu parametrelerin serum AMH düzeyi ile de ilişkisi incelenmiştir.

Etik kurul onayı

Bu tez çalışması için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 27.01.2023 tarihli ve 161 karar No'lu akademik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. (EK-1).

3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Glukoz için Roche Cobas 8000 cihazı kullanılarak hekzokinaz yöntemi ile analiz yapıldı. HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, Trigliserit ve Total kolesterol için Roche Cobas 8000 cihazı kullanılarak enzimatik, kalorimetrik yöntemle ile analiz yapıldı. Serum AMH, insülin, kortizol, prolaktin, FSH, LH, östradiol, total testosteron, DHEAS, için Roche Cobas 8000 cihazı kullanılarak elektorkemilümmünesans

yöntemi ile analiz yapıldı. Serbest testosteron, SHBG, 1,4 delta androstenedion Roche Cobas 8000 cihazı kullanılarak immunoassay yöntemi ile analiz yapıldı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Demografik bilgilerde bireylerin dağılımını göstermede sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı.

Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin hiçbirinin normal dağılıma uymadıkları belirlendi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama±SS (standart sapma) ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri verildi.

PKOS Fenotiplerine göre yaş, kilo, boy, VKİ, bel çevresi, FGS, AMH, glukoz, insülin, HOMA-IR, kortizol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol, trigliserit, FSH, LH, östradiol, total testosteron, SHBG, serbest androjen indeksi, serbest testosteron, DHEAS, 1,4 delta androstenedion değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizine başvuruldu. İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları verildi.

VKİ Sınıflaması, Bel Çevresi Sınıflamasına göre metabolik parametreler ve androjen değerlerinin karşılaştırılmasında Mann- Whitney U testi kullanıldı. Serum AMH ile tüm sürekli değişkenler arasında yapılan korelasyon analizinde spearman non-parametrik korelasyon katsayısı verildi. PKOS Fenotiplerine göre metabolik sendrom olma durumlarının karşılaştırılmasında çapraz tablo oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare (χ^2) test istatistiği verildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde PKOS tanısı konularak takibe alınan 229 kadın hasta (ortalama yaş; 24,45 ± 5,05 yıl; medyan:24 yıl; min-max:18-44 yıl) dahil edildi. Hastalarımızın ortalama kilosu 68,17±16,12 kg (medyan:64 kg, min-maks:42-130 kg), VKİ ortalaması 25,36±5,69 kg/m^2 (medyan:23,7 kg/m^2, min-maks:15,7-48,3 kg/m^2), bel çevresi ise 77,72±11,24 cm (medyan:76 cm, min-maks:56-125 cm) olarak belirlendi. İncelen fizik muayene kayıtlarında ortalama FGS skorunun 14,59±4,36 (medyan: 14, min-maks:6-28) olduğu gözlendi. Hastaların %98,3'ünde (n=225) hiperandrojenemi, %69,4'ünde (n=159) oligoanovulasyon ve %79,9'unda (n=183) USG'de PKOM olduğu gözlendi. PKOS fenotipi dağılımlarına baktığımızda hastaların %48'i (n=110) Fenotip A, %20,1'i (n=46) Fenotip B, %30,6'sı (n=70) Fenotip C, %1,3'ü (n=3) Fenotip D olduğu tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3. PKOS'lu hastaların özellikleri

		TÜM HASTALAR (n=229)
Yaş (yıl)	Ort±SS	24,45±5,05
	Medyan (Min-Max)	24 (18-44)
Boy (cm)	Ort±SS	163,76±6,11
	Medyan (Min-Max)	164 (141-180)
Kilo (kg)	Ort±SS	68,17±16,12
	Medyan (Min-Max)	64 (42-130)
VKİ (kg/m^2)	Ort±SS	25,36±5,69
	Medyan (Min-Max)	23,7 (15,7-48,3)
Bel Çevresi (cm)	Ort±SS	77,72±11,24
	Medyan (Min-Max)	76 (56-125)
FGS	Ort±SS	14,59±4,36
	Medyan (Min-Max)	14 (6-28)
Hiperandrojenemi, n (%)		
Yok		4 (1,7)
Var		225 (98,3)
Oligoanovulasyon, n (%)		
Yok		70 (30,6)
Var		159 (69,4)
USG PKOS Morfolojisi, n (%)		
Yok		46 (20,1)
Var		183 (79,9)
PKOS Fenotipi, n (%)		
Fenotip A		110 (48)
Fenotip B		46 (20,1)
Fenotip C		70 (30,6)
Fenotip D		3 (1,3)

Polikistik over sendromlu hastalar tanı kriterlerine göre fenotiplerine ayrıldığında, FG skor ortalaması fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 14,63±4,21, 14,04±4,16, 15,21±4,54 ve 7,33±1,15 olarak belirlendi. FGS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi (χ^2 =9,790, p=0,020)(Tablo 4). FGS açısından gruplardan Fenotip D ve Fenotip A ile Fenotip D ve Fenotip C arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0,032, p=0,018) (Tablo 6).

Serum FSH düzeyi fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 5,46±3,58 U/L, 5,88±1,96 U/L, 6,05±2,37 U/L, 7,08±0,67 U/L olarak belirlendi. Serum FSH düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (χ^2=3,415, p=0,332)(Tablo 4).

Serum LH düzeyi fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 9,27±5,80 U/L, 8,72±5,38 U/L, 7,38±5 U/L, 14,67±3,50 U/L olarak belirlendi. Serum LH düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi (χ^2=14,254, p=0,003)(Tablo 4). Bu farklılığın Fenotip D ve Fenotip C ile Fenotip A ve Fenotip C arasında olduğu gözlendi (p=0,032, p=0,019) (Tablo 6).

Serum total testosteron düzeyi fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 0,48±0,21 µg/L, 0,52±0,21 µg/L, 0,45±0,16 µg/L, 0,24±0,12 µg/L olarak belirlendi. Serum total testosteron düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi (χ^2=9,274, p=0,024)(Tablo 4). Bu farkın Fenotip D ve Fenotip B, Fenotip D ve Fenotip A ile Fenotip B ve Fenotip C arasında olduğu saptandı (p=0,011, p=0,037, p=0,032)(Tablo 6).

Serum serbest testosteron düzeyini fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 3,35±2,07 pg/mL, 3,72±1,44 pg/mL, 3,19±1,89 pg/mL, 2,23±0,43 pg/mL olarak belirlendi. Serum serbest testosteron düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi (χ^2=9,435, p=0,024)(Tablo 4). Bu farkın Fenotip B ve Fenotip C arasında olduğu saptandı (p=0,013, p=0,047)(Tablo 6).

Serbest androjen indeksi düzeyi fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 5,17±3,76, 5,99±3,94, 4,15±3,24, 2,79±2,62 olarak belirlendi. Serbest androjen indeksi düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (χ^2=7,803, p=0,051)(Tablo 4).

Serum seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyi fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 45,15±30,17 nmol/L, 38,25±19,89 nmol/L, 47,77±27,41 nmol/L, 46,7±31,64 nmol/L olarak belirlendi. Serum SHBG düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (χ^2 =3,262, p=0,353)(Tablo 4).

Serum dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeyi fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 337,44±134 µg/dL, 379,3±159,39 µg/dL, 360,11±159,53 µg/dL, 241,67±51,08 µg/dL olarak belirlendi. Serum DHEAS düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (χ^2

=4,417, p=0,220)(Tablo 4).

Serum 1,4 Delta Androstenedion düzeyi fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için 3,72±1,04 µg/L, 2,89±1,05 µg/L, 3,71±0,79 µg/L, 3,29±1,08 µg/L olarak belirlendi. Serum 1,4 Delta Androstenedion düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (χ^2=2,101, p=0,552)(Tablo 4).

Serum AMH düzeyi fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 5,46±3,58 ng/mL, 3,99±3,1 ng/mL, 3,65±2,27 ng/mL, 4,12±1,01 ng/mL olarak belirlendi. Serum AMH düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi (χ^2=22,054, p=<0,001)(Tablo 4). Bu farkın Fenotip B ve Fenotip A ile Fenotip A ve Fenotip C arasında olduğu saptandı (p=0,005, p<0,001) (Tablo 6).

Serum östradiol düzeyi fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 48,59±33,76 ng/L, 57,22±33,81 ng/L, 51,48±32,69 ng/L, 29,5±4,16 ng/L olarak belirlendi. Serum östradiol düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi (χ^2=9,400, p=0,024)(Tablo 4). Bu farkın Fenotip D ve Fenotip B ile Fenotip B ve Fenotip A arasında olduğu saptandı (p=0,021, p=0,015)(Tablo 6).

Tablo 4. PKOS fenotiplerine göre grupların FGS, serum AMH ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması

	PKOS FENOTİPİ					
	Fenotip A (n=110)	**Fenotip B (n=46)**	**Fenotip C (n=70)**	**Fenotip D (n=3)**	**Test istatistiği**	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**χ^2**	**p**
FGS	14,63±4,21 14 (6-24)	14,04±4,16 13 (8-22)	15,21±4,54 16 (8-28)	7,33±1,15 8 (6-8)	$\chi 2$ =9,790	**0,020**
Serum AMH (ng/mL)	5,46±3,58 4,9 (0,5-23)	3,99±3,1 3,1 (0,5-17,8)	3,65±2,27 3,2 (0,4-11,8)	4,12±1,01 4,3 (3-5)	$\chi 2$ =22,054	**<0,001**
DHEAS (µg/dL)	337,44±134 337 (99,9-761)	379,3±159,39 371 (88-854)	360,11±159,53 335,5 (75,5-970)	241,67±51,08 225 (201-299)	$\chi 2$ =4,417	0,220
Östradiol (ng/L)	48,59±33,76 40,8 (5,0-278,0)	57,22±33,81 48 (5-191)	51,48±32,69 43,5 (20,5-181)	29,5±4,16 30,3 (25-33,2)	$\chi 2$ =9,400	**0,024**
FSH (U/L)	5,8±1,46 5,6 (2,5-10,1)	5,88±1,96 5,9 (1,5-12,6)	6,05±2,37 5,8 (2,4-21,4)	7,08±0,67 6,7 (6,6-7,9)	$\chi 2$ =3,415	0,332
LH (U/L)	9,27±5,80 7,9 (1,5-47,9)	8,72±5,38 7,3 (0,8-26,9)	7,38±5 6,3 (2,2-32,9)	14,67±3,50 14,6 (11,2-18,2)	$\chi 2$ =14,254	**0,003**
Total Testosteron (µg/L)	0,48±0,21 0,4 (0,1-1,1)	0,52±0,21 0,5 (0,1-1,1)	0,45±0,16 0,4 (0,1-0,9)	0,24±0,12 0,2 (0,1-0,4)	$\chi 2$ =9,274	**0,026**
SHBG (nmol/L)	45,15±30,17 36 (11,2-199)	38,25±19,89 33,8 (12,3-90,7)	47,77±27,41 40,9 (8,4-144)	46,7±31,64 34,1 (23,3-82,7)	$\chi 2$ =3,262	0,353
Serbest Androjen İndeksi	5,17±3,76 4,2 (0,6-17,9)	5,99±3,94 4,6 (0,9-14,8)	4,15±3,24 3,2 (0,6-21,3)	2,79±2,62 2,1 (0,6-5,7)	$\chi 2$ =7,803	0,051
Serbest Testosteron (pg/mL)	3,35±2,07 2,9 (0,5-18,6)	3,72±1,44 3,7 (1,5-7,2)	3,19±1,89 2,7 (0,5-12,4)	2,23±0,43 2,2 (1,8-2,7)	$\chi 2$ =9,435	**0,024**
1,4 Delta Androstenedion (µg/L)	3,72±1,04 3,9 (0,9-5,8)	2,89±1,05 3,9 (1,3-6,3)	3,71±0,79 3,8 (1,3-5,9)	3,29±1,08 3,2 (2,3-4,4)	$\chi 2$ =2,101	0,552

χ^2 =Kruskal Wallis Test İstatistiği, N/A: Not Available

Vücut ağırlığının fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 69,34±16,74 kg, 68,67±18,2 kg, 66,41±13,70 kg, 58,33±9,71 kg olduğu ve bu açıdan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi (χ^2 =2,255, p=0,521)(Tablo 5).

Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 25,82±5,89 kg/m2, 25,53±6,39 kg/m2, 24,69±4,84 kg/m2, 21,21±3,31 kg/m2 olarak belirlendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi (χ^2=3,847, p=0,278)(Tablo 5).

Bel çevresi ortalaması fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 77,97±11,85 cm, 78,41±10,46 cm, 77,21±10,82 cm, 69,33±10,50 cm olarak belirlendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi (χ^2 =2,028, p=0,567)(Tablo 5).

Plazma açlık glukoz düzeyi fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 89,92±10,79 mg/dL, 88±9,51 mg/dL, 86,39±6,97 mg/dL, 81,67±6,81 mg/dL olarak belirlendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi (χ^2=6,207, p=0,102)(Tablo 5).

Serum açlık insülin düzeyi fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 13,8±10,63 mU/L, 12,14±7,31 mU/L, 11,05±6,61 mU/L, 9,67±3,15 mU/L olarak belirlendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi (χ^2 =2,899, p=0,407)(Tablo 5). İnsülin direnci değerlendirmesi için hesaplanan HOMA-IR ortalaması fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 3,18±2,86, 2,73±1,96, 2,38±1,58, 2±0,79 olarak belirlendi. Kesim noktası 2.7 olarak alındığında sadece fenotip A ve fenotip B'de IR varlığı saptandı. Ancak 4 grup arasında bu farkın istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine erişmediği tespit edildi (χ^2 =4,625, p=0,201)(Tablo 5). Gruplar arasında anlamlı fark oluşmasa da açlık plazma glukoz düzeyi, serum açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR'nin en yüksek Fenotip A'da olduğu ve B, C ve D gruplarında sırasıyla giderek azaldığı gözlendi (Tablo-6).

Serum HDL-kolesterol düzeyi fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 61,53±15,22 mg/dL, 57,35±11,83 mg/dL, 61,24±12,62 mg/dL, 49±13,53

mg/dL olarak belirlendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi (χ^2=5,784, p=0,123)(Tablo 5). Serum LDL-kolesterol düzeyi fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 97,77±32,68 mg/dL, 103,98±26,94 mg/dL, 87,27±22,60 mg/dL, 102,33±45,35 mg/dL olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi (χ^2 =10,020, p=0,018)(Tablo 5). Bu farkın Fenotip B ve Fenotip C arasında olduğu gözlendi (p=0,013, p=0,047))(Tablo 6). Serum total kolesterol düzeyi fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 177,67±41,61 mg/dL, 178,52±30,53 mg/dL, 164,36±26,34 mg/dL, 170,33±56,41 mg/dL olarak belirlendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gösterildi (χ^2=5,427, p=0,143)(Tablo 5). Serum trigliserit düzeyinin fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D için sırasıyla 93,62±47,05 mg/dL, 97,15±49,77 mg/dL, 79,59±37,76 mg/dL, 95,67±52,81 mg/dL olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gösterildi (χ^2=6,421, p=0,093)(Tablo 5).

Tablo 5. PKOS fenotiplerine göre grupların metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

	PKOS FENOTİPİ					
	Fenotip A (n=110)	**Fenotip B (n=46)**	**Fenotip C (n=70)**	**Fenotip D (n=3)**	**Test istatistiği**	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**χ^2**	**p**
Yaş (yıl)	23,62±4,60 23 (18-44)	25,02±5,25 24,5 (18-42)	25,47±5,33 24,5 (18-41)	22,67±8,08 18 (18-32)	$\chi 2$ =7,705	0,053
Boy (cm)	163,64±5,92 164 (141-178)	163,74±6,82 163 (150-180)	163,87±6,08 163,5 (149-178)	165,67±20,33 166 (161-170)	$\chi 2$ =0,508	0,917
Kilo (kg)	69,34±16,74 65 (42-115)	68,67±18,2 65 (44-130)	66,41±13,70 63 (45-110)	58,33±9,71 56 (50-69)	$\chi 2$ =2,255	0,521
VKİ (kg/m^2)	25,82±5,89 24,4 (15,7-44,3)	25,53±6,39 23,1 (17,6-48,3)	24,69±4,84 23,3 (17,3-40,3)	21,21±3,31 19,3 (19,3-25)	$\chi 2$ =3,847	0,278
Bel Çevresi (cm)	77,97±11,85 76 (56-125)	78,41±10,46 77,5 (65-114)	77,21±10,82 76 (60-123)	69,33±10,50 69 (59-80)	$\chi 2$ =2,028	0,567
Glukoz (mg/dL)	89,92±10,79 88 (71-145)	88±9,51 86 (66-112)	86,39±6,97 86,5 (72-108)	81,67±6,81 84 (74-87)	$\chi 2$ =6,207	0,102
İnsülin (mU/L)	13,8±10,63 10,7 (2,6-75)	12,14±7,31 9,1 (3,7-36)	11,05±6,61 8,7 (2,9-37)	9,67±3,15 8 (7,7-13,3)	$\chi 2$ =2,899	0,407
HOMA-IR	3,18±2,86 2,3 (0,5-19,6)	2,73±1,96 2 (0,7-10)	2,38±1,58 1,8 (0,6-9,4)	2±0,79 1,7 (1,4-2,9)	$\chi 2$ =4,625	0,201
HDL-kolesterol (mg/dL)	61,53±15,22 60 (5-113)	57,35±11,83 56 (36-89)	61,24±12,62 60 (33-100)	49±13,53 48 (36-63)	$\chi 2$ =5,784	0,123
LDL-kolesterol (mg/dL)	97,77±32,68 93,5 (46-264)	103,98±26,94 99 (64-166)	87,27±22,60 86 (32-134)	102,33±45,35 115 (52-140)	$\chi 2$ =10,020	**0,018**
Total Kolesterol (mg/dL)	177,67±41,61 174 (108-345)	178,52±30,53 173,5 (123-242)	164,36±26,34 165,5 (96-216)	170,33±56,41 182,0 (109-220)	$\chi 2$ =5,427	0,143
Trigliserit (mg/dL)	93,62±47,05 82,5 (33-267)	97,15±49,77 85 (47-345)	79,59±37,76 69,5 (23-230)	95,67±52,81 85 (49-153)	$\chi 2$ =6,421	0,093

χ^2=Kruskal Wallis Test İstatistiği, N/A: Not Available

Tablo 6. PKOS fenotipleri gruplar arası ikili karşılaştırmaları

FGS	**p**	**Serum AMH**	**P**
Fenotip D—Fenotip B	0,073	Fenotip D—Fenotip B	1,000
Fenotip D—Fenotip A	**0,032**	Fenotip D—Fenotip A	1,000
Fenotip D—Fenotip C	**0,018**	Fenotip D—Fenotip C	1,000
Fenotip B—Fenotip A	1,000	Fenotip B—Fenotip A	**0,005**
Fenotip B—Fenotip C	1,000	Fenotip B—Fenotip C	1,000
Fenotip A—Fenotip C	1,000	Fenotip A—Fenotip C	**<0,001**
LDL-kolesterol	**p**	**Estradiol**	**P**
Fenotip D—Fenotip B	1,000	Fenotip D—Fenotip B	**0,021**
Fenotip D—Fenotip A	1,000	Fenotip D—Fenotip B	0,623
Fenotip D—Fenotip C	1,000	Fenotip D—Fenotip C	0,392
Fenotip B—Fenotip A	0,673	Fenotip B—Fenotip A	**0,015**
Fenotip B—Fenotip C	**0,013**	Fenotip B—Fenotip C	0,735
Fenotip A—Fenotip C	0,277	Fenotip A—Fenotip C	1,000
LH	**p**	**Total Testosteron**	**P**
Fenotip D—Fenotip B	0,140	Fenotip D—Fenotip B	**0,011**
Fenotip D—Fenotip A	0,251	Fenotip D—Fenotip A	**0,037**
Fenotip D—Fenotip C	**0,032**	Fenotip D—Fenotip C	0,370
Fenotip B—Fenotip A	1,000	Fenotip B—Fenotip A	0,624
Fenotip B—Fenotip C	0,740	Fenotip B—Fenotip C	**0,032**
Fenotip A—Fenotip C	**0,019**	Fenotip A—Fenotip C	1,000
Serbest Testosteron	**P**		
Fenotip D—Fenotip B	0,278		
Fenotip D—Fenotip A	0,972		
Fenotip D—Fenotip C	1,000		
Fenotip B—Fenotip A	0,214		
Fenotip B—Fenotip C	**0,047**		
Fenotip A—Fenotip C	1,000		

4 farklı PKOS fenotipi grupları için serum AMH düzeyleri ile VKİ, bel çevresi, açlık glukozu, açlık insülini ve HOMA-IR arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Ancak tüm olgularda AMH ile HDL- kolesterol, total kolesterol değerleri arasında çok zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=0,184; p=0,005, r=0,168; p=0,011) (Tablo 7).

Fenotip A ve C grubundaki hastaların serum AMH düzeyi ile HDL-kolesterol değeri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (sırasıyla r=0,219; p=0,022 ve r=0,259; p=0,030). Fenotip B grubundaki hastaların serum AMH düzeyi ile total kolesterol değeri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=0,319; p=0,031) (Tablo 7).

Tablo 7. PKOS hastalarının serum AMH düzeyleri ile metabolik parametreleri arasındaki ilişki

	Tüm Olgular		**Fenotip A**		**Fenotip B**		**Fenotip C**	
	Serum AMH (ng/mL)		**Serum AMH** (ng/mL)		**Serum AMH** (ng/mL)		**serum AMH** (ng/mL)	
	r	**p**	**r**	**P**	**R**	**P**	**r**	**p**
VKİ (kg/m^2)	0,043	0,514	-0,017	0,860	0,285	0,055	-0,082	0,499
Bel Çevresi (cm)	0,021	0,746	-0,013	0,891	0,222	0,139	-0,060	0,624
Glukoz (mg/dL)	0,059	0,376	-0,030	0,757	0,157	0,297	0,064	0,601
İnsülin (mU/L)	-0,001	0,994	-0,051	0,595	0,038	0,802	-0,037	0,763
HOMA-IR	0,006	0,930	-0,052	0,586	0,022	0,882	-0,045	0,713
HDL-kolesterol (mg/dL)	0,184	**0,005**	0,219	**0,022**	0,062	0,681	0,259	**0,030**
LDL-kolesterol (mg/dL)	0,068	0,302	0,053	0,579	0,177	0,238	0,048	0,693
Total Kolesterol (mg/dL)	0,168	**0,011**	0,148	0,123	0,319	**0,031**	0,157	0,194
Trigliserit (mg/dL)	-0,222	0,741	-0,057	0,553	0,181	0,230	-0,065	0,592

r:Spearman İlişki Katsayısı

Tüm olgularda serum AMH düzeyi ile FSH değeri arasında çok zayıf düzeyde, negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=-0,174;p=0,008). AMH ile LH, total testosteron ve 1,4 delta androstenedion değerleri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (sırasıyla r=0,360; p<0,001; r=0,269; p<0,001; r=0,179; p=0,007) (Tablo 8).

Fenotipler ayrı ayrı incelendiğinde, fenotip A grubundaki hastaların serum AMH düzeyi ile estradiol, LH, 1,4 delta androstenedion değerleri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=0,294; p=0,002, r=0,284; p=0,003, r=0,245; p=0,010). AMH ile FSH değeri arasında çok zayıf düzeyde, negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=-0,191; p=0,046). AMH ile total testosteron değeri arasında orta düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=0,411; p<0,001). Fenotip B grubundaki hastaların serum AMH ile LH değeri arasında orta düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=0,469; p=0,001). Fenotip C grubundaki hastaların serum AMH ile LH değeri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=0,323; p=0,006) (Tablo 8).

Tablo 8. PKOS hastalarının serum AMH düzeyleri ile reprodüktif parametreleri arasındaki ilişki

	Tüm Olgular		**Fenotip A**		**Fenotip B**		**Fenotip C**	
	Serum AMH (ng/mL)		**Serum AMH** (ng/mL)		**Serum AMH** (ng/mL)		**Serum AMH** (ng/mL)	
	R	**p**	**r**	**p**	**R**	**P**	**r**	**p**
DHEAS (µg/dL)	-0,015	0,820	0,074	0,444	0,055	0,715	-0,188	0,118
Estradiol (ng/L)	0,229	0,085	0,294	**0,002**	0,146	0,332	-0,109	0,368
FSH (U/L)	-0,174	**0,008**	-0,191	**0,046**	-0,071	0,638	-0,144	0,234
LH (U/L)	0,360	**<0,001**	0,284	**0,003**	0,469	**0,001**	0,323	**0,006**
Total Testosteron (µg/L)	0,269	**<0,001**	0,411	**<0,001**	0,202	0,177	0,088	0,467
SHBG (nmol/L)	0,099	0,192	0,120	0,289	-0,010	0,951	0,242	0,075
Serbest Androjen İndeksi	0,119	0,118	0,194	0,087	0,272	0,104	-0,108	0,432
Serbest Testosteron (pg/mL)	-0,010	0,884	0,112	0,244	-0,087	0,564	-0,199	0,098
1,4 Delta Androstenedion (µg/L)	0,179	**0,007**	0,245	**0,010**	0,198	0,188	0,024	0,842

r:Spearman İlişki Katsayısı

Hiperandrojenemisi olan hastaların serum AMH ortalamasının olmayanlara göre daha yüksek olduğu ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı gözlendi (sırasıyla 4,76±3,26 ng/mL ve 3,99±0,86 ng/mL; z=0,105, p=0,916). Oligoanovulasyon olan hastaların serum AMH düzeyinin, olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu belirlendi (5,41±3,53 ng/mL ve 3,65±2,29 ng/mL; z=4,265, p<0,001)(Tablo 9).

Tablo 9. USG PKOM pozitif olan bireylerin bulgu durumuna göre serum AMH değerlerinin karşılaştırılması

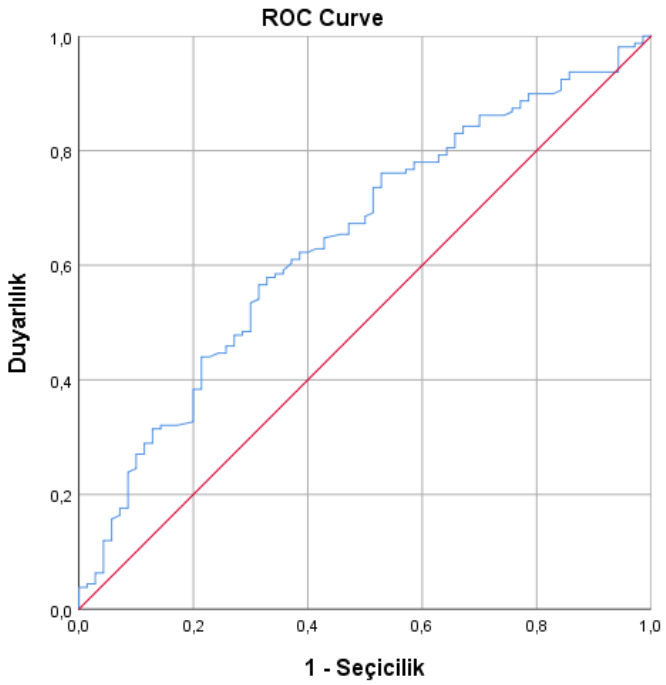
		Serum AMH (ng/mL)		**Test İstatistiği***	
		Ort±SS	**Medyan (Min-Max)**	**Z**	**p**
Hiperandrojenemi	Yok (n=4)	3,99±0,86	3,9 (3-5)	z=0,105	0,916
	Var (n=179)	4,76±3,26	4 (0,4-23)		
Oligoanovulasyon	Yok (n=69)	3,65±2,29	3,2 (0,4-11,8)	z=4,265	**<0,001**
	Var (n=114)	5,41±3,53	4,9 (0,5-23)		

z:Mann Whitney U Test İstatistiği

Bireylerin oligoanovulasyon olma ve olmama durumunu belirlemek amacıyla yapılan ROC analizi sonucunda; serum AMH düzeyi için AUC=0,643 ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). Oligoanovulasyon açısından serum AMH düzeyine ait kesim noktası (cut-off point) 3,93 ng/mL olarak tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 10. Serum AMH değişkeni için elde edilen eğri altında kalan alanlar

Değişkenler	**AUC ± Standart Hata**	**%95 Güven Aralığı**	**Kesim Noktası**	**p**	**Duyarlılık (%)**	**Seçicilik (%)**
Serum AMH (ng/mL)	0,643±0,039	0,567-0,720	3,93	**0,001**	56,60	68,60



Şekil 4. Serum AMH değişkenine ait ROC eğrisi

Tüm hastalar VKİ'ne göre normal (VKİ 18-24,9 kg/m2) ve fazla kilolu/obez (VKİ: ≥ 25 kg/m2) olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde bel çevresi, normal olarak değerlendirilen grupta 71,21±5,21 cm iken fazla kilolu/obez olan grupta 86,60±10,29 cm ile istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı (z=11,550, p<0,001). Serum HDL-kolesterol düzeyi VKİ-normal grupta 63,93±13,49 mg/dL iken VKİ-fazla kilolu/obez olan grupta 55,97±13,21 mg/dL ile istatistiksel olarak anlamlı daha düşük tespit edildi (z=4,436, p<0,001). VKİ-normal olan grupta serum trigliserit düzeyi 74,31±32,95 mg/dL iken VKİ-fazla kilolu/obez olan grupta 110,44±50,79 mg/dL ile istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek tespit edildi (z=6,547, p<0,001). VKİ sınıflamasına göre grupların plazma glukoz, serum insülin, LDL-kolesterol, total kolesterol düzeyleri ile HOMA-IR açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdikleri ve VKİ-fazla kilolu/obez olan grupta plazma glukoz, serum insülin, LDL-kolesterol, total kolesterol ve HOMA-IR düzeylerinin diğer gruba göre anlamlı daha yüksek olduğu gözlendi (p<0.05) (Tablo 11).

Tablo 11. VKİ sınıflamasına göre metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

	VKİ SINIFLAMASI			
	Normal (VKİ 18-24,9 kg/m2) (n=121)	**Fazla Kilolu/Obez (VKİ: >25 kg/m2) (n=101)**	**Test istatistiği**	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**Z**	**p**
Bel Çevresi (cm)	71,21±5,21 72 (58-84)	86,6±10,29 84 (70-125)	z=11,550	**<0,001**
Glukoz (mg/dL)	86,47±7,31 86 (66-105)	90,81±11,54 88 (71-145)	z=2,859	**0,004**
İnsülin (mU/L)	9,03±4,76 8,1 (2,6-31,8)	17,17±10,74 14,9 (4,9-75)	z=7,563	**<0,001**
HOMA-IR	1,95±1,17 1,7 (0,5-8,2)	3,98±2,95 3,3 (1,1-19,6)	z=7,709	**<0,001**
HDL-kolesterol (mg/dL)	63,93±13,49 62 (33-113)	55,97±13,21 55 (5-90)	z=4,436	**<0,001**
LDL-kolesterol (mg/dL)	89,36±26,64 84 (32-174)	104,84±29,72 99 (56-264)	z=4,374	**<0,001**
Total Kolesterol (mg/dL)	166,91±33,32 164 (96-288)	182,86±36,96 181 (126-345)	z=3,377	**0,001**
Trigliserit (mg/dL)	74,31±32,95 65 (23-254)	110,44±50,79 103 (34-345)	z=6,547	**<0,001**

z:Mann Whitney U Test İstatistiği

VKİ-normal grupta serum FSH düzeyinin, VKİ-fazla kilolu/obez olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla 6,31±2,14 U/L ve 5,46±1,41 U/L; z=3,355, p=0,001). VKİ-normal grupta serum SHBG düzeyi, VKİ-fazla kilolu/obez olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı (sırasıyla 50,77±28,89 nmol/L ve 35,49±22,79 nmol/L; z=4,596, p<0,001). Serbest androjen indeksinin VKİ-fazla kilolu/obez grubunda VKİ-normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla 4±2,88 ve 6,35±4,22; z=4,649, p<0,001). VKİ sınıflamasına göre bireylerin DHEAS, Estradiol, LH, Total Testosteron, Serbest Testosteron, 1,4 Delta Androstenedion, serum AMH

değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 12. VKİ sınıflamasına göre serum AMH ve androjen parametrelerinin karşılaştırılması

	VKİ SINIFLAMASI			
	Normal (VKİ 18-24,9 kg/m2) (n=121)	**Fazla Kilolu/Obez (VKİ: >25 kg/m2) (n=101)**	**Test istatistiği**	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**Z**	**p**
DHEAS (µg/dL)	339,93±125,25 332 (101-721)	366,22±173,24 367 (75,5-970)	z=0,944	0,345
Estradiol (ng/L)	49,83±30,84 44,1 (5-181)	52,47±36,38 42,1 (17-278)	z=0,176	0,860
FSH (U/L)	6,31±2,14 5,9 (2,4-21,4)	5,46±1,41 5,4 (1,5-9,6)	z=3,355	**0,001**
LH (U/L)	9,49±6,62 7,6 (1,5-47,9)	7,64±3,71 7,2 (0,8-18,2)	z=1,696	0,090
Total Testosteron (µg/L)	0,46±0,18 0,4 (0,1-1,1)	0,49±0,21 0,5 (0,1-1,1)	z=1,086	0,278
SHBG (nmol/L)	50,77±28,89 45,6 (12,9-199)	35,49±22,79 30,2 (8,4-140)	z=4,596	**<0,001**
Serbest Androjen İndeksi	4,00±2,88 3,2 (0,6-14,4)	6,35±4,22 5,1 (0,9-21,3)	z=4,649	**<0,001**
Serbest Testosteron (pg/mL)	3,29±2,09 2,8 (0,5-18,6)	3,40±1,66 3,2 (0,5-12,4)	z=1,241	0,215
1,4 Delta Androstenedion (µg/L)	3,76±0,91 3,9 (1,3-6,3)	3,72±1,02 3,8 (0,9-5,9)	z=0,276	0,783
Serum AMH (ng/mL)	4,55±3,34 3,6 (0,4-23)	4,66±3,12 4,1 (0,5-22,3)	z=0,559	0,576

z:Mann Whitney U Test İstatistiği

VKİ-normal grupta serum AMH ile HDL-kolesterol düzeyleri arasında çok zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=0,188; p=0,039). VKİ-fazla kilolu /obez grupta serum AMH ile HDL-kolesterol, total

kolesterol düzeyleri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=0,205; p=0,039, r=0,216; p=0,03) (Tablo 13).

Tablo 13. VKİ sınıflaması gruplarındaki bireylerin serum AMH ile metabolik parametreleri arasındaki ilişki

	Normal (VKİ 18-24,9 kg/m2)		**Fazla Kilolu/Obez (VKİ: >25 kg/m2)**	
	Serum AMH (ng/mL)		**Serum AMH** (ng/mL)	
	r	**P**	**r**	**p**
Bel Çevresi (cm)	-0,013	0,883	-0,021	0,834
Glukoz (mg/dL)	-0,071	0,441	0,168	0,094
İnsülin (mU/L)	-0,081	0,376	0,039	0,702
HOMA-IR	-0,085	0,354	0,076	0,451
HDL-kolesterol (mg/dL)	0,188	**0,039**	0,205	**0,039**
LDL-kolesterol (mg/dL)	-0,014	0,876	0,158	0,115
Total Kolesterol (mg/dL)	0,116	0,207	0,216	**0,030**
Trigliserit (mg/dL)	-0,001	0,992	-0,101	0,315

r:Spearman İlişki Katsayısı

VKİ-normal grupta serum AMH ile LH, total testosteron, 1,4 delta androstenedion düzeyleri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=0,314; p<0,001, r=0,291; p<0,001, r=0,207; p=0,023). VKİ-fazla kilolu/obez grupta ise serum AMH ile FSH düzeyi arasında zayıf düzeyde, negatif yönlü (r=-0,226; p=0,023); serum AMH ile LH düzeyi arasında orta düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=0,403; p<0,001). Serum AMH ile total testosteron değeri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=0283; p=0,004) (Tablo 14).

Tablo 14. VKİ sınıflaması gruplarındaki bireylerin serum AMH ile androjen parametreleri arasındaki ilişki

	Normal (VKİ 18-24,9 kg/m2)		**Fazla Kilolu/Obez (VKİ: >25 kg/m2)**	
	Serum AMH (ng/mL)		**Serum AMH** (ng/mL)	
	R	**p**	**r**	**p**
DHEAS (µg/dL)	0,001	0,995	-0,008	0,940
Estradiol (ng/L)	0,061	0,505	0,093	0,353
FSH (U/L)	-0,113	0,219	-0,226	**0,023**
LH (U/L)	0,314	**<0,001**	0,403	**<0,001**
Total Testosteron (µg/L)	0,291	**0,001**	0,283	**0,004**
SHBG (nmol/L)	0,073	0,473	0,018	0,882
Serbest Androjen İndeksi	0,129	0,210	0,228	0,056
Serbest Testosteron (pg/mL)	-0,054	0,556	0,077	0,445
1,4 Delta Androstenedion (µg/L)	0,207	**0,023**	0,179	0,073

r:Spearman İlişki Katsayısı

Hastalar bel çevresi ölçümlerine göre iki gruba ayrılarak da incelendi. Bel çevresi ≥80 cm olan grupta plazma glukoz düzeyi, bel çevresi <80 cm olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek idi (sırasıyla 91,36±12,24 mg/dL ve 86,53±6,97 mg/dL; z=2,943, p=0,003). Bel çevresi ≥80 cm olan grupta serum HDL-kolesterol düzeyi, bel çevresi <80 cm olan gruba göre anlamlı daha düşük idi (sırasıyla 56,19±14,15 mg/dL ve 62,99±13,11 mg/dL; z=3,840, p<0,001). Bel çevresi ≥80 cm olan grupta serum trigliserit düzeyini diğer gruba göre anlamlı daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla 111,53±50,92 mg/dL ve 77,15±36,04 mg/dL, p<0,001). HOMA-IR düzeyinin, bel çevresi ≥80 cm olan grupta anlamlı daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla 4,06±3,15 ve 2,09±1,24, p<0,001). Bel çevresi ≥80 cm olan grupta serum LDL-kolesterol düzeyinin ve total kolesterol düzeyinin anlamlı daha yüksek olduğu saptandı (serum LDL-kolesterol sırasıyla 106,48±30,37 mg/dL ve 89,49±26,96 mg/dL, p<0,001)(serum total kolesterol sırasıyla 185,43±36,67 mg/dL ve 166,61±33,62 mg/dL, p<0,001). (Tablo 15).

Tablo 15. Bel çevresi sınıflamasına göre metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

	BEL ÇEVRESİ SINIFLAMASI			
	<80 cm (n=143)	**≥80 cm (n=86)**	**Test istatistiği**	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**Z**	**p**
Glukoz (mg/dL)	86,53±6,97 86 (66-105)	91,6±12,24 88,5 (71-145)	z=2,943	**0,003**
HDL-kolesterol (mg/dL)	62,99±13,11 62 (33-113)	56,19±14,15 55 (5-100)	z=3,840	**<0,001**
Trigliserit (mg/dL)	77,15±36,04 67 (23-254)	111,53±50,92 102 (45-345)	z=6,000	**<0,001**
HOMA-IR	2,09±1,24 1,7 (0,5-8,2)	4,06±3,15 3,2 (1,2-19,6)	z=6,374	**<0,001**
LDL-kolesterol (mg/dL)	89,49±26,96 84 (32-174)	106,48±30,37 100,5 (56-264)	z=4,565	**<0,001**
Total Kolesterol (mg/dL)	166,61±33,62 162 (96-288)	185,43±36,67 182 (126-345)	z=4,091	**<0,001**

z:Mann Whitney U Test İstatistiği

Bel çevresi ≥ 80 cm olan grupta serum FSH düzeyinin anlamlı daha düşük olduğu (sırasıyla 5,39±1,48 U/L ve 6,21±2,02 U/L; z=3,336, p=0,001), bel çevresi ≥ 80 cm olan grupta serum SHBG düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu (sırasıyla 36,53±25,4 nmol/L ve 48,74±27,56 nmol/L; z=3,902, p<0,001) saptandı. Bel çevresi ≥80 cm olan grupta serbest androjen indeksinin istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu gözlendi (sırasıyla 6,29±4,43 ve 4,28±2,98; z=3,659, p<0,001). Bel çevresi sınıflamasına göre bireylerin serum AMH, DHEAS, östradiol, LH, total testosteron, serbest testosteron, 1,4 delta androstenedion değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo 16).

Tablo 16. Bel çevresi sınıflamasına göre androjen parametreleri ve serum AMH değerlerinin karşılaştırılması

	BEL ÇEVRESİ SINIFLAMASI			
	<80 cm (n=143)	**≥80 cm (n=86)**	**Test istatistiği**	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**Z**	**P**
DHEAS (µg/dL)	339,61±126,66 330 (101-721)	371,34±175,84 367 (75,5-970)	z=1,095	0,274
Estradiol (ng/L)	50,66±29,54 44,1 (5-181)	51,45±39,01 40,6 (5-278)	z=0,988	0,323
FSH (U/L)	6,21±2,02 5,9 (2,4-21,4)	5,39±1,48 5,3 (1,5-9,6)	z=3,336	**0,001**
LH (U/L)	9,3±6,35 7,6 (1,5-47,9)	7,56±3,6 7,2 (0,8-18,2)	z=1,615	0,106
Total Testosteron (µg/L)	0,47±0,19 0,4 (0,1-1,1)	0,48±0,21 0,4 (0,1-1,1)	z=0,531	0,595
SHBG (nmol/L)	48,74±27,56 42,9 (12,9-199)	36,53±25,4 29,2 (8,4-144)	z=3,902	**<0,001**
Serbest Androjen İndeksi	4,28±2,98 3,4 (0,6-14,4)	6,29±4,43 5,0 (0,9-21,3)	z=3,659	**<0,001**
Serbest Testosteron (pg/mL)	3,29±2,00 2,9 (0,5-18,6)	3,46±1,71 3,2 (1,1-12,4)	z=1,103	0,270
1,4 Delta Androstenedion (µg/L)	3,79±0,94 3,9 (0,9-6,3)	3,68±1,01 3,8 (1,3-5,9)	z=0,765	0,444
Serum AMH (ng/mL)	4,59±3,35 3,6 (0,4-23)	4,59±2,98 4,1 (0,5-22,3)	z=0,676	0,499

z:Mann Whitney U Test İstatistiği

Bel çevresi <80 cm olan grubun serum AMH ile HDL-kolesterol değeri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=0,278; p=0,001). Bel çevresi ≥80 cm olan grupta ise serum AMH ile plazma glukoz, serum HDL-kolesterol, trigliserit, LDL-kolesterol, total kolesterol düzeyleri ile HOMA-IR, arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 17).

Tablo 17. Bel çevresi sınıflaması gruplarındaki hastaların serum AMH ile metabolik parametreleri arasındaki ilişki

	<80 cm		**≥80 cm**	
	Serum AMH (ng/mL)		**Serum AMH** (ng/mL)	
	r	**p**	**r**	**p**
Glukoz (mg/dL)	-0,032	0,705	0,210	0,053
HDL-kolesterol (mg/dL)	0,278	**0,001**	0,102	0,348
Trigliserit (mg/dL)	-0,035	0,677	-0,078	0,476
Homa-Ir	-0,098	0,244	0,120	0,272
LDL-kolesterol (mg/dL)	-0,003	0,970	0,168	0,122
Total Kolesterol (mg/dL)	0,153	0,068	0,156	0,150

r:Spearman İlişki Katsayısı

Bel çevresi <80 cm olan grupta serum AMH ile SHGB değeri arasında çok zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=0,184; p=0,049). Serum AMH ile LH, total testosteron düzeyleri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=0,356; p<0,001, r=0,239; p=0,004). Bel çevresi ≥80 cm olan grupta serum AMH ile total testosteron, serbest androjen indeksi arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=0,299; p=0,005, r=0,311; p=0,015). Serum AMH ile FSH değeri arasında zayıf düzeyde, negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=-0,219; p=0,043). Serum AMH ile LH değeri arasında orta düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=0,419; p<0,001) (Tablo 18).

Tablo 18. Bel çevresi sınıflaması gruplarındaki hastaların serum AMH ile androjen parametreleri arasındaki ilişki

	<80 cm		**≥80 cm**	
	Serum AMH (ng/mL)		**Serum AMH** (ng/mL)	
	r	**P**	**r**	**p**
DHEAS (µg/dL)	-0,009	0,918	-0,042	0,704
Estradiol (ng/L)	0,108	0,200	0,062	0,569
FSH (U/L)	-0,131	0,120	-0,219	**0,043**
LH (U/L)	0,356	**<0,001**	0,419	**<0,001**
Total Testosteron (µg/L)	0,239	**0,004**	0,299	**0,005**
SHBG (nmol/L)	0,184	**0,049**	-0,042	0,748
Serbest Androjen İndeksi	-0,016	0,866	0,311	**0,015**
Serbest Testosteron (pg/mL)	-0,091	0,277	0,127	0,245
1,4 Delta Androstenedion (µg/L)	0,158	0,060	0,186	0,086

r:Spearman İlişki Katsayısı

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda metabolik bozuklar açısından PKOS fenotipleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlılık düzeyine erişmese de, açlık insülin ve HOMA-IR düzeyinin en yüksek fenotip A'da olduğu, tedricen azaldığı ve en düşük fenotip D'de olduğu gözlenmiştir. Serum AMH düzeyinin de fenotip A PKOS hasta grubunda en yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Ancak serum AMH düzeyinin PKOS hastalarının tümünde ve farklı fenotipik alt tiplerinde metabolik bozukluklar açısından açlık plazma glukozu, açlık serum insülini, HOMA-IR, VKİ ya da bel çevresi ile anlamlı ilişki göstermediği belirlenmiştir. Sadece lipid profil değerlendirmesinde tüm olgularda ve fenotip B grubunda AMH ve total kolesterol düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon belirlenmiştir. Serum AMH düzeyinin oligoanovulasyonu olan hasta grubunda daha yüksek olduğu ve reprodüktif hormonlardan serum LH, total testosteron ve androstenedion ile pozitif yönde, FSH ile negatif yönde bir korelasyonunun olduğu gözlenmiştir. Bu ilişkinin de fenotip A PKOS hastalarında daha ön planda olduğu belirlenmiştir. Literatürde PKOS hastalarında insülin direnci ya da obezite ile serum AMH düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan bir kısmında anlamlı ilişki gözlenirken, [92–94] bir kısmında bir ilişki saptanmamıştır.[95,96] Literatürde farklı fenotipler arasında AMH düzeyi ile IR ve VKİ arasında değerlendiren üç çalışma gözlenmiştir.[97–99] Çalışmamızda ise farklı fenotiplerdeki PKOS hastalarında serum AMH düzeyi ile IR, VKİ'nin yanında lipid profili de değerlendirmeye alınmıştır.

Diğer çalışmalarla benzer şekilde çalışmamızda da sendromun üç bileşenini de gösteren PKOS fenotipi A en yaygın fenotip olarak gözlenmiştir. [7,97,98,100] Bozdağ ve ark. yaptığı 392 serilik çalışmada ve Malhotra ve ark. yaptığı 608 serilik çalışmada fenotip A grubunda serum AMH düzeylerinin daha yüksek tespit edildiği ifade edilmiştir.[101,102] Çalışmamızda da pek çok literatür verisine benzer şekilde fenotip B ve C'ye kıyasla en yüksek serum AMH düzeyi, sendromun üç bileşenini gösteren fenotip A'da gözlemlenmiştir. Fenotip A, PKOS fenotipleri arasında en ciddi tip olarak değerlendirilmektedir.

Polikistik over sendromunun patofizyolojisinde hiperinsülinemi ve insülin direnci ana mekanizmalardan biri olarak bildirilmektedir. Hiperinsülinemi sadece

metabolik açıdan değil aynı zamanda hiperandrojenemi açısından da önemlidir. Teka hücrelerinden androjen üretimini artırdığı ve menstrüel düzensizliklerle de ilişkili olduğu, karaciğerde SHBG üretimini baskılayarak serbest testosteron konsantrasyonunun artışına yol açabildiği bildirilmiştir.[103,104] Borzan ve arkadaşlarının çalışmasında metabolik risk gelişimi açısından fenotiplerin aynı olmadığı, hiperandrojenemi ile seyreden fenotip A-C'nin HOMA-IR düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.[105] Kavardzhikova ve ark. ile Goverde ve ark. da bu veriyi destekler şekilde hiperandrojenik PKOS fenotiplerinde metabolik sendrom ve HOMA-IR'ın daha yüksek yaygınlığına sahip olduğunu açıklamışlardır.[30,106] Ancak, Polak[107] ve Gupta'nın[108] çalışmalarında gruplar arasında insülin direnci açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda HOMA-IR en yüksek fenotip A da gözlenmiş olsa da bu durumun istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine erişmediği saptanmıştır. Bunun nedeni gruplarda yer alan hasta sayılarının az olması ya da gruplardaki hastaların her ne kadar VKİ ve kilo açısından farkı olmasa da, hastaların birebir kilo açısından eşleştirilerek alınmamış olması olabilir.

Serum AMH düzeyinin PKOS hastalarında daha yüksek olduğu ve bu durumun hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[33] İnsülin direnci serum AMH ve hiperandrojenemi düzeyini etkileyebilir. La Marca ve arkadaşlarının 2004'te yayınlanan 14 PKOS ve 15 sağlıklı kontrol olgusunu inceledikleri çalışmasında HOMA-IR skoru ve AMH arasında anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkinin PKOS ilişkili anovulasyona sekonder olabileceği düşünülmüştür.[109] Nardo ve arkadaşlarının 49 hastalık çalışmasında da serum AMH düzeyinin insülin, HOMA-IR ve total testosteron ile artış gösterdiği gözlenmiştir.[110] Skalba ve arkadaşlarının 87 hasta içeren çalışma verisi de HOMA-IR ve AMH düzeyleri arasındaki pozitif korelasyonu desteklemiştir.[111] Fonseca ve arkadaşlarının çalışmasında ise IR olan PKOS hastalarında, IR olmayanlara ve kontrol grubuna göre AMH konsantrasyonunun anlamlı daha yüksek olduğu belirlenmiştir.[112] 2008 yılında yapılan bir çalışma ise bu bulguların tam tersine, AMH ile HOMA-IR arasında anlamlı negatif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu durum, obezite ve insülin direncinin granulosa hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna neden olarak AMH üretimini azaltmasına bağlı olabileceği hipotezi ile açıklanmaya çalışılmıştır.[113] Ancak, AMH ve IR arasında korelasyon saptanmayan çalışmalar da vardır. Caglar ve arkadaşlarının

çalışmasında, normal kilolu PKOS hastaları insülin direnci varlığına göre kategorize edildiklerinde AMH açısından iki grup arasında fark olmadığı gözlenmiştir.[114] Yine Cassar ve ark ile Chun'nun çalışmalarında da AMH ve IR arasında ilişki saptanmamıştır.[115,116] Tian ve arkadaşlarının çalışmasında ise farklı PKOS fenotiplerinde ortalama HOMA-IR değerinin anlamlı bir fark göstermediği izlenmiştir.[99] Bizim çalışmamızda da, AMH ve HOMA-IR arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Gruplar arasında VKİ açısından fark olmasa da, retrospektif olarak dizayn edilen çalışmada gruplardaki hastaların bire bir VKİ'ye göre eşleştirilmemesi ve bazı gruplardaki hasta sayısının az olması, anlamlı bir sonuç elde edilmemesine neden olmuş olabilir.

Birçok klinik çalışma ve epidemiyolojik veri, PKOS hastalarında fazla kilolu ya da obez olma sıklığının %80'lere vardığını ve obezitenin daha çok abdominal obezite şeklinde olduğunu göstermektedir.[117] Obezite insülin direnci ile birlikte PKOS'a bağlı ovulatuar bozuklukları artırabilir. Zhao ve ark, 220 PKOS hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında AMH düzeyinin HOMA-IR ile pozitif ama yaş ve VKİ ile negatif bir korelasyon gösterdiğini ve VKİ'nin AMH için bağımsız bir belirleyici olduğunu saptamışlardır.[118] Obezite ve AMH arasındaki negatif ilişki henüz netlik kazanmasa da, iki farklı olası mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlardan ilki obeziteye sekonder olarak over rezervinin azalması, ikincisi ise obeziteye bağlı olarak gelişen ovulatuar disfonksiyondur. Obez PKOS hastalarında serum AMH düzeyinin non-obez gruba göre anlamlı daha düşük olduğu gösterilmiştir.[119] Piouka ve ark. fazla kilolu/obez PKOS hastalarındaki AMH düzeyinin normal kilolu PKOS hastalarına göre anlamlı daha düşük olduğunu göstermişlerdir.[120] Bu çalışmada serum AMH düzeylerinin PKOS'un şiddetini gösterdiğini, bunun VKİ ile negatif bir ilişki içinde olduğunu ve fenotip A'nın en yüksek serum AMH düzeylerine sahip olduğunu bulmuşlardır.[120] Yine Cui ve ark. 304 serilik, Lin ve ark. 290 serilik PKOS'lu hastalarla yaptıkları çalışmalarda serum AMH düzeyi ile VKİ arasında negatif ilişki bulmuş olup HOMA-IR ile ilişki bulamamışlardır.[92,121] Bunlara karşılık Sahmay ve arkadaşlarının yaptığı 293 serilik çalışmada VKİ ile serum AMH arasında ilişki bulunmamıştır.[98]

Kumawat ve ark. ile Biyik ve ark. PKOS olan ve olmayan eşit sayıda hasta

grubu arasında yaptığı çalışmalarda bel çevresinin PKOS'lu kadınlarda arttığını göstermişlerdir.[122,123] Tripathy ve ark. özellikle klasik fenotiplerde bel çevresi, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinin daha fazla arttığını göstermiştir.[124] Bizim çalışmamızda farklı fenotiplerdeki PKOS hasta gruplarında AMH düzeyi ile VKİ arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Ancak, hastalar VKİ'ye ve bel çevrelerine göre iki ayrı gruba ayrılarak incelendiğinde fazla kilolu/obez olan grupta HOMA-IR daha yüksek saptanırken, serum AMH düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum PKOS hastalarında metabolik risk üzerinde obezite ya da insülin direncinin AMH'ya göre daha etkin rol oynayabileceğini düşündürebilir.

PKOS hastalarında aterojenik dislipidemi gözlenebilir. Carmina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PKOS fenotipleri arasında LDL-kolesterol düzeyinin en yüksek fenotip B de olduğu ardından fenotip A ve fenotip C 'nin geldiği en düşük düzeyin ise fenotip D de olduğu gözlenmiştir. [125] Bu çalışmada normoandrojenik fenotipin en az kardiyometabolik riske sahip olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde LDL-kolesterol değerleri ortalamalarına baktığımızda ise en yüksek değerin PKOS fenotip B grubunda olduğu, en düşük ortalama değerin ise PKOS fenotip C grubunda olduğu belirlenmiştir. Mitra ve arkadaşlarının çalışmasında 144 PKOS hastası 4 farklı fenotipte değerlendirilmiş ve metabolik profilleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada fenotipler arasında lipid profili açısından farklılık olmadığı ve fenotiplerin bu açıdan benzer kardiyometabolik riski olduğu belirtilmiştir.[126] Zayıf olan ve olmayan PKOS hastalarında lipid profil değerlendirmesi yapan bir çalışmada, FAI<5 olan zayıf PKOS hastalarında total kolesterol, HDL-kolesterol düzeylerinin, FAI ≥ 5 olan zayıf PKOS hastalarına göre daha yüksek olduğu; zayıf olmayan grupta ise fark olmadığı belirlenmiştir. Zayıf hastalar 4 farklı fenotipe göre değerlendirildiğinde de düzensiz menstrüel siklusları ve FAI<5 olanlarda, FAI ≥ 5 olup siklusları düzenli olanlara göre daha yüksek total kolesterol düzeyi saptanmıştır. Zayıf olmayan grupta ise fenotipler arası fark saptanmamıştır.[127]

Çalışmamızda tüm PKOS olguları genel değerlendirildiğinde, fenotip B'de total kolesterol düzeyi ile serum AMH arasında pozitif bir korelasyon izlenmiştir. Yine tüm olgularda, fenotip A ve C hastalarında serum AMH düzeyi ile HDL-kolesterol

arasında da pozitif bir korelasyon izlenmiştir. Ancak serum AMH düzeyi ile LDL kolesterol ya da trigliserid düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. En az metabolik riske sahip olduğu düşünülen Fenotip D'de az sayıda hasta olması nedenli bu grupta korelasyon analizi yapılamamıştır. VKİ ve bel çevrelerine göre hastalar iki grupta incelendiğinde kilo fazlalığı ve abdominal obezitesi olanlarda LDL-kolestrol düzeyinin daha yüksek olduğu ancak serum AMH düzeyleri açısından fark olmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlar ışığında yine metabolik risk açısından obezitenin AMH'ya göre daha ön görücü etki sağlayacağı düşünülmüştür.

Obezite, PKOS hastalarında genel popülasyona göre daha yaygın olmasına rağmen[34,74,128–130], fenotiplerin metabolik profil değerlendirilmesinde tek başına kullanılması uygun görülmemektedir. Klasik fenotip A ve B hastalarının Fenotip C ve Fenotip D hastalarına göre daha yüksek ortalama vücut ağırlığı, insülin seviyeleri ve insülin direncine sahip olduğu ve daha bozulmuş lipid profiline sahip olduğu göz önüne alındığında,[28,125] Rotterdam sınıflandırmasının gerçekten de insülin direnci ve lipid profili açısından farklılıklar içerebileceği öne sürülmüştür. Zayıf ve obez PKOS hastaları arasındaki metabolik farklılıklar, özellikle klasik fenotipler A ve B için de önemlidir. Literatürde de metabolik bozukluklar en çok klasik PKOS fenotipleriyle ilişkilendirilmiştir. Rotterdam fenotipleri, PKOS hastaları arasındaki ovulasyon dağılımı ve androjen salınımı açısından farklılıkları iyi ifade ederken, değişmiş metabolik profile sahip obez hastalar ile normal metabolik profile sahip zayıf hastalar arasında ayrım yapamamaktadır.[131] PKOS karmaşık bir durumdur ve insülin direnci gibi metabolik faktörler önemli olsa bile, özellikle zayıf PKOS hastalarında, bu faktörler tek başına bozukluğun tetikleyicisi olmayabilir.

Serum AMH değerleri ile androjen değerleri arasındaki ilişkiye yönelik literatür verileri daha net olarak bildirilmiştir [115,132]. PKOS hastalarında serum AMH düzeyinin hiperandrojenemi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır.[132,133] AMH fazlalığı, anovulasyonda rol oynayan granuloza hücrelerindeki regülasyon bozukluğunun bir işareti olarak düşünülebilir. Androjen fazlalığına bağlı olarak küçük foliküllerin birikmesi ve granüloza hücrelerinin çoğalması, serum AMH ile androjen düzeyleri arasındaki ilişkinin olası açıklamasıdır.[114] Çalışmamızda PKOS hastalarında AMH düzeyi ile total testosteron ve 1,4 delta androstenedion düzeyleri arasında pozitif

bir korelasyon olduğu ve bu korelasyonun da en ciddi fenotip olarak belirlenen Fenotip A'da olduğu belirlenmiştir.

PKOS hastalarının yaklaşık %50'sinde LH düzeyinin yüksek olduğu gözlenmektedir. Bu oranın metabolik bozukluk olmayan hastalarda daha belirgin olduğu da gözlenmiştir. Yüksek LH düzeyinin nedeni, androjenlere prenatal hipotalamik maruziyete bağlı negatif feedback etkinin kaybı sonucu GnRH sekresyon frekansının artışıdır. Serum AMH düzeyi ile LH arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur.[133] Bu korelasyonun serum androjen ve FSH düzeyinden bağımsız olduğu da gözlenmiştir.[134,135] Birçok in vitro ve in vivo çalışma sonucu, bu ilişkinin nedeni olarak AMH'nın santral etki ile GnRH bağımlı LH pulsatil sekresyonunu artırması gösterilmiştir.[6] Nardo ve ark. PKOS tanılı olanlar ile tanısı olmayan kontrol grubu kadınlarla yaptığı çalışmada serum AMH ve LH arasında pozitif korelasyon saptamıştır.[110] Bizim çalışmamızda da tüm olgularda serum AMH ile LH arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Bu durumun oluşması LH'ın serum AMH seviyelerine olan doğrudan etkisi ile veya insülin ile birlikte LH'ın ovaryan androjen üretimine etki etmesi yolu ile olabilir.

PKOS hastalarında serum FSH düzeyinin düşük-normal düzeylerde olduğu da gösterilmiştir. Bazı çalışmalar serum FSH ve AMH düzeyi arasında negatif bir ilişki olduğunu belirlemiştir.[132,134] Bu durumun açıklaması net olarak yapılabilmiş değildir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak serum AMH düzeyi ve FSH arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir.

Androjenlerin PKOS'lu kadınlarda yüksek serum AMH seviyeleri ile pozitif bir korelasyona sahip olduğu gözlemlenmesine rağmen[132,136], normo-androjenik, anovulatuar fenotip D'deki serum AMH düzeyinin, hiperandrojenik, ovulatuar fenotip C ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bulunmuştur.[98,137,138] Bu durum AMH fazlalığının, hiperandrojenemi ya da insülin direncinden ziyade granulosa hücrelerindeki regülasyon bozukluğunun bir göstergesi olarak değerlendirilmesinin daha uygun olduğunu düşündürtmektedir. Çalışmamızda da benzer şekilde oligoanovulasyon olan hasta grubunda, ovulatuar gruba göre serum AMH düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. Çağlar ve ark. yaptığı çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde oligoanuvulasyonu olan PKOS hastalarında serum AMH değeri daha

yüksek bulunmuştur.[114] Literatürde PKOS teşhisinde AMH için bir kesim noktası belirlemeye dair son zamanlarda birçok çalışma bulunmaktadır. BMI arttıkça PKOS teşhisi için serum AMH kesim değerlerinin aşamalı olarak düştüğü gösterilmiştir.[139] Piltonen ve ark. yaptığı prospektif kohort çalışmasında 31 yaş PKOS tanısı için serum AMH değişkenine ait kesim noktası 3,2 ng/mL olarak tespit edilmiştir. [140] Loos ve ark. yaptığı vaka kontrol çalışmasında 25-45 yaş aralığındaki PKOM pozitif kadınlarda PKOS tanısı için serum AMH değişkenine ait kesim noktası 3,2 ng/mL olarak tespit edilmiştir.[141] Bizim çalışmamızda ise hastaların oligoanovulasyon olma ve olmama olma durumu referans alınarak, serum AMH değişkenine ait kesim noktası 3,93 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Bu konuda yapılan tüm çalışmalar dikkate alınarak serum AMH değerinin PKOS tanısında kullanılması için yaş ve vücut kitle indeksini dikkate alacak şekilde bir sınıflama yapılması öngörülebilir.

Çalışmamızdaki sınırlayıcı faktörlerimizden biri retrospektif ve kesitsel olarak örneklem olması, özellikle örneklem sayısının özellikle PKOS fenotip D olgu grubunda az olmasıdır. Bunun nedeni ise klinik olarak hiperandrojenemisi olmayan PKOS olgularının endokrin ve metabolizma polikliniğine başvurmaması ya da yönlendirilmemesidir. Bunun dışında kontrol grubumuzun olmaması da bir limitasyon olarak karşımıza çıkmaktadır.

6. SONUÇ

PKOS hastalarında serum AMH düzeyinin normal popülasyona daha yüksek olduğu bilinmektedir. Yüksek serum AMH düzeyinin daha çok overde artmış preantral ve antral foliküllerden kaynaklı olduğu ve artmış folikül sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda sık görülen metabolik bozukların serum AMH düzeyi ile ilişkisini inceleyen çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermektedir. Bu hastalarda ana patofizyolojik mekanizmalardan olan insülin direncinin ve ilişkili olduğu obezitenin AMH düzeyi üzerinde etkisi net değildir. Çalışmamızda serum AMH düzeyinin plazma glukoz ve serum açlık insülin düzeyleri, HOMA-IR ve kilo fazlalığı ya da obezite ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda fazla kilolu/obez grubunda olan hastaların normal kilolu hastalara göre daha yüksek insülin direnci, glukoz, lipid değerlerinin olduğu, HDL-kolesterolün daha düşük olduğu gözlenmiştir fakat fenotipler arası anlamlı bir metabolik farklılık gözlenmemiştir. Bu bulgular ışığında obezitenin PKOS hastalarında metabolik profili yansıtmada, hastanın fenotipinden ve serum AMH düzeyinden daha etkili olduğu düşünülebilir. Serum AMH düzeyi PKOS tanılı hastalarda daha çok reprodüktif fonksiyonları ve oligoanovulasyonu değerlendirmede ön görücü olabilir. PKOS hastalarında metabolik bozukluklar uzun dönem sonuçları olarak ortaya çıktığından, metabolik parametrelerle serum AMH ilişkisini incelemek için, hastaların uzun dönem takiplerinin değerlendirileceği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKÇA

1. Armanini D, Boscaro M, Bordin L, Sabbadin C. Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8). doi:10.3390/IJMS23084110

2. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1071-e1083. doi:10.1210/CLINEM/DGAA839

3. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010;16(2):113-130. doi:10.1093/HUMUPD/DMP036

4. Mitra S, Saharia GK, Jena SK. Correlation Between Serum AMH Levels and Cardiometabolic Indices in PCOS Women. *Indian J Endocrinol Metab*. 2021;25(6):545. doi:10.4103/IJEM.IJEM_421_21

5. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6-15. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2016.05.003

6. Dewailly D, Barbotin AL, Dumont A, Catteau-Jonard S, Robin G. Role of Anti-Müllerian Hormone in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:641. doi:10.3389/FENDO.2020.00641

7. Wiweko B, Indra I, Susanto C, Natadisastra M, Hestiantoro A. The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):1-6. doi:10.1186/S13104-018-3207-Y/TABLES/4

8. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29(2):181-191. doi:10.1016/S0002-9378(15)30642-6

9. Title: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 8th Edition Chronic Anovulation and the Polycystic Ovary Syndrome. Accessed August 6, 2023. http://ovidsp.tx.ovid.com.proxy.libraries.rutgers.edu/sp-3.13.0b/ovidweb.cgi

10. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *Journal of Clinical Ultrasound*. 1981;9(5):219-222. doi:10.1002/JCU.1870090504

11. Hopkinson ZEC, Sattar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. *BMJ*. 1998;317(7154):329-332. doi:10.1136/BMJ.317.7154.329

12. Hsu MI, Liou TH, Chou SY, Chang CY, Hsu C Sen. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome in Taiwanese Chinese women: comparison between Rotterdam 2003 and NIH 1990. *Fertil Steril*. 2007;88(3):727-729. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2006.11.149

13. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. 06340; and Children's Hospital of Pittsburgh. Published online 2006. doi:10.1210/jc.2006-0178

14. Gynecology (E S K. Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Black and White Women of the Southeastern United States: A Prospective Study*. Published online 1998. Accessed August 21, 2023. https://academic.oup.com/jcem/article/83/9/3078/2865186

15. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Okan Yildiz B. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2016;31(12):2841-2855. doi:10.1093/humrep/dew218

16. Misso M, Costello M, Dokras A, et al. *Under Section 14A of the National Health and Medical Research Council Act*. Vol 2.; 2018.

17. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Human Reproduction*. 1995;10(1):75-81. doi:10.1093/HUMREP/10.1.75

18. FERRIMAN D, GALLWEY JD. CLINICAL ASSESSMENT OF BODY HAIR GROWTH IN WOMEN. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961;21(11):1440-1447. doi:10.1210/JCEM-21-11-1440

19. Martin KA, Rox Anderson R, Jeffrey Chang R, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1233-1257. doi:10.1210/JC.2018-00241

20. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics and gynecology*. 2018;132(2):321-336. doi:10.1097/AOG.0000000000002698

21. Fauser BCJM, Tarlatzis, Fauser, et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-47. doi:10.1093/HUMREP/DEH098

22. Epidemiology, phenotype, and genetics of the polycystic ovary syndrome in adults - UpToDate. Accessed July 21, 2023. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-phenotype-and-genetics-of-the-polycystic-ovary-syndrome-in-adults?search=pcos fenotipi&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

23. Kim JJ, Hwang KR, Choi YM, et al. Complete phenotypic and metabolic profiles of a large consecutive cohort of untreated Korean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1424-1430.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.01.049

24. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4842-4848. doi:10.1210/JC.2006-1327

25. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2009;15(4):477-488. doi:10.1093/HUMUPD/DMP008

26. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4842-4848. doi:10.1210/JC.2006-1327

27. Mehrabian F, Khani B, Kelishadi R, Kermani N. The prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance according to the phenotypic subgroups of polycystic ovary syndrome in a representative sample of Iranian females*. *J Res Med Sci*. 2011;16(6):763. Accessed August 15, 2023. /pmc/articles/PMC3214394/

28. Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic Variation in Hyperandrogenic Women Influences the Findings of Abnormal Metabolic and Cardiovascular Risk Parameters. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2545-2549. doi:10.1210/JC.2004-2279

29. Jones H, Sprung VS, Pugh CJA, et al. Polycystic Ovary Syndrome with Hyperandrogenism Is Characterized by an Increased Risk of Hepatic Steatosis Compared to Nonhyperandrogenic PCOS Phenotypes and Healthy Controls, Independent of Obesity and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3709-3716. doi:10.1210/JC.2012-1382

30. Goverde AJ, Van Koert AJB, Eijkemans MJ, et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Human Reproduction*. 2009;24(3):710-717. doi:10.1093/HUMREP/DEN433

31. Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, Al-Shawaf T. Comparison of clinical and hormonal characteristics among four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(2):447-456. doi:10.1007/S00404-015-3889-5/METRICS

32. Romualdi D, Di Florio C, Tagliaferri V, et al. The Role of Anti-Müllerian Hormone in the Characterization of the Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. *Reproductive Sciences*. 2016;23(5):655-661. doi:10.1177/1933719115611751/METRICS

33. 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 and Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;170(1):157-161. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.05.019

34. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2197-2201. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.02.014

35. Rizzo M, Berneis K, Hersberger M, et al. Milder forms of atherogenic dyslipidemia in ovulatory versus anovulatory polycystic ovary syndrome phenotype. *Human Reproduction*. 2009;24(9):2286-2292. doi:10.1093/HUMREP/DEP121

36. Zhang HY, Zhu FF, Xiong J, Shi XB, Fu SX. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria in a large-scale Chinese population. *BJOG*. 2009;116(12):1633-1639. doi:10.1111/J.1471-0528.2009.02347.X

37. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with Polycystic Ovaries But Not Overt Hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3922-3927. doi:10.1210/JC.2006-1054

38. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4842-4848. doi:10.1210/JC.2006-1327

39. Goverde AJ, Van Koert AJB, Eijkemans MJ, et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Human Reproduction*. 2009;24(3):710-717. doi:10.1093/HUMREP/DEN433

40. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2197-2201. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.02.014

41. Chae SJ, Kim JJ, Choi YM, et al. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women. *Human Reproduction*. 2008;23(8):1924-1931. doi:10.1093/HUMREP/DEN239

42. Yilmaz M, Isaoglu U, Delibas IB, Kadanali S. Anthropometric, clinical and laboratory comparison of four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2011;37(8):1020-1026. doi:10.1111/J.1447-0756.2010.01478.X

43. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, et al. Associations of menstrual cycle irregularities with age, obesity and phenotype in patients with polycystic ovary syndrome. *Hormones*. 2015;14(3):431-437. doi:10.14310/HORM.2002.1593/METRICS

44. Wijeyaratne CN, Seneviratne RDA, Dahanayake S, et al. Phenotype and metabolic profile of South Asian women with polycystic ovary syndrome (PCOS): results of a large database from a specialist Endocrine Clinic. *Human Reproduction*. 2011;26(1):202-213. doi:10.1093/HUMREP/DEQ310

45. Melo AS, Vieira CS, Romano LGM, Ferriani RA, Navarro PA. The frequency of metabolic syndrome is higher among PCOS Brazilian women with menstrual irregularity plus hyperandrogenism. *Reproductive Sciences*. 2011;18(12):1230-1236. doi:10.1177/1933719111414205/METRICS

46. Cupisti S, Haeberle L, Schell C, et al. The different phenotypes of polycystic ovary syndrome: No advantages for identifying women with aggravated insulin resistance or impaired lipids. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2011;119(8):502-508. doi:10.1055/S-0031-1277136/BIB

47. Luque-Ramírez M, Alpañés M, Sanchón R, Fernández-Durán E, Ortiz-Flores AE, Escobar-Morreale HF. Referral bias in female functional hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):603-610. doi:10.1530/EJE-15-0646

48. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(3):942-947. doi:10.1210/JCEM.81.3.8772555

49. Chazenbalk G, Trivax BS, Yildiz BO, et al. Regulation of Adiponectin Secretion by Adipocytes in the Polycystic Ovary Syndrome: Role of Tumor Necrosis Factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):935-942. doi:10.1210/jc.2009-1158

50. Carmina E, Chu MC, Moran C, et al. Subcutaneous and omental fat expression of adiponectin and leptin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;89(3):642-648. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.03.085

51. Carmina E, Bucchieri S, Mansueto P, Rini GB, Ferin M, Lobo RA. Circulating levels of adipose products and differences in fat distribution in the ovulatory and anovulatory phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2009;91(4 SUPPL.):1332-1335. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.03.007

52. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current Approaches to the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Youth. *Horm Res*. 2007;68(5):209. doi:10.1159/000101538

53. Elting MW, Korsen TJM, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Human Reproduction*. 2001;16(3):556-560. doi:10.1093/HUMREP/16.3.556

54. Bird ST, Hartzema AG, Brophy JM, Etminan M, Delaney JAC. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: A population-based matched cohort analysis. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2013;185(2):E115. doi:10.1503/CMAJ.120677/-/DC1

55. Kim JJ, Choi YM. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci*. 2013;56(3):137. doi:10.5468/OGS.2013.56.3.137

56. Yilmaz M, Biri A, Bukan N, et al. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. *http://dx.doi.org/101080/09513590400027265*. 2009;20(5):258-263. doi:10.1080/09513590400027265

57. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, et al. METABOLİK SENDROM KILAVUZU HAZIRLAYANLAR (Soyad alfabetik sırasına göre).

58. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis." *Obstet Gynecol Surv*. 1982;37(2):59-77. doi:10.1097/00006254-198202000-00001

59. FRANKS S. POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A CHANGING PERSPECTIVE. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;31(1):87-120. doi:10.1111/J.1365-2265.1989.TB00457.X

60. YEN SSC. REVIEW ARTICLE: THE POLYCYSTIC OVARY SYNDROME. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980;12(2):177-208. doi:10.1111/J.1365-2265.1980.TB02132.X

61. Kaiser UB, Sabbagh E, Katzenellenbogen RA, Connt PM, Chin WW. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. 1995;92:12280-12284. Accessed August 6, 2023. https://www.pnas.org

62. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16(2):263-272. doi:10.1053/BEEM.2002.0203

63. Barnes R, Rosenfield RL. The polycystic ovary syndrome: Pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med*. 1989;110(5):386-399. doi:10.7326/0003-4819-110-5-386

64. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med*. 2006;12(7):324-332. doi:10.1016/j.molmed.2006.05.006

65. Taylor AE. POLYCYSTIC OVARY SYNDROME. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(4):877-902. doi:10.1016/S0889-8529(05)70045-1

66. Quereda F, Villarroya E, López-Fernández JA, Alfayate R. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: A heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril*. 1999;72(1):32-40. doi:10.1016/S0015-0282(99)00184-3

67. Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophin-releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in-vitro fertilization and embryo transfer. *Human Reproduction*. 1990;5(4):357-376. doi:10.1093/OXFORDJOURNALS.HUMREP.A137105

68. Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR, et al. Steroid Secretion in Polycystic Ovarian Disease after Ovarian Suppression by a Long-Acting Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56(5):897-903. doi:10.1210/JCEM-56-5-897

69. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update*. 2001;7(1).

70. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome - PubMed. Accessed August 6, 2023. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9769710/

71. Bozdaga G, Yildizb BO. Combined oral contraceptives in polycystic ovary syndrome - indications and cautions. *Front Horm Res*. 2013;40:115-127. doi:10.1159/000341823

72. Gynecology (R A, Medicine LRB. EXTENSIVE PERSONAL EXPERIENCE Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients. Published online 1050. doi:10.1210/jc.2003-031122

73. Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):596-609. doi:10.1016/J.AJOG.2008.09.010

74. Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers 2016 2:1*. 2016;2(1):1-18. doi:10.1038/nrdp.2016.57

75. Wilson CA, di Clemente N, Ehrenfels C, et al. Mullerian Inhibiting Substance Requires Its N-Terminal Domain for Maintenance of Biological Activity, a Novel Finding within the Transforming Growth Factor-@ Superfamily. Published online 1993.

76. La Marca A, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(6):603-610. doi:10.1111/J.1365-2265.2006.02533.X

77. Anderson RA, Nelson SM, Wallace WHB. Measuring anti-Müllerian hormone for the assessment of ovarian reserve: When and for whom is it indicated? *Maturitas*. 2012;71(1):28-33. doi:10.1016/j.maturitas.2011.11.008

78. Josso N, Lamarre I, Picard JY, et al. Anti-Müllerian hormone in early human development. *Early Hum Dev*. 1993;33(2):91-99. doi:10.1016/0378-3782(93)90204-8

79. Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N, Graem N, et al. Expression of Anti-Mü llerian Hormone during Normal and Pathological Gonadal Development: Association with Differentiation of Sertoli and Granulosa Cells*. Published online 1999.

80. Anderson RA. What does anti-Müllerian hormone tell you about ovarian function? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(5):652-655. doi:10.1111/J.1365-2265.2012.04451.X

81. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril*. 2011;95(2):747-750. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.10.011

82. La Marca A, Sighinolfi G, Giulini S, et al. Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(4):463-469. doi:10.1016/j.rbmo.2010.05.009

83. Ledger WL. Clinical Utility of Measurement of Anti-Müllerian Hormone in Reproductive Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5144-5154. doi:10.1210/JC.2010-0701

84. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy C, Englert Y. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Human Reproduction*. 2007;22(7):1837-1840. doi:10.1093/HUMREP/DEM101

85. Carmina E, Campagna AM, Fruzzetti F, Lobo RA. Amh Measurement Versus Ovarian Ultrasound In The Diagnosis Of Polycystic Ovary Syndrome In Different Phenotypes. *Endocrine Practice*. 2016;22(3):287-293. doi:10.4158/EP15903.OR

86. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):370-385. doi:10.1093/HUMUPD/DMT062

87. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. doi:10.1093/humrep/der297

88. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, et al. Granulosa Cell Production of Anti-Mü llerian Hormone Is Increased in Polycystic Ovaries. Published online 2007. doi:10.1210/jc.2006-1582

89. Dewailly D, Robin G, Peigne M, Decanter C, Pigny P, Catteau-Jonard S. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):709-724. doi:10.1093/humupd/dmw027

90. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. doi:10.1093/humupd/dmh010

91. The hirsutism scoring system should be population specific. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.03.047

92. Cui Y, Shi Y, Cui L, Han T, Gao X, Chen ZJ. Age-specific serum antimüllerian hormone levels in women with and without polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2014;102(1):230-236.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.03.032

93. Lefebvre T, Dumont A, Pigny P, Dewailly D. Effect of obesity and its related metabolic factors on serum anti-Müllerian hormone concentrations in women with and without polycystic ovaries. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(3):325-330. doi:10.1016/j.rbmo.2017.05.013

94. Sova H, Unkila-Kallio L, Tiitinen A, et al. Hormone profiling, including anti-Müllerian hormone (AMH), for the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) and characterization of PCOS phenotypes. *https://doi.org/101080/0951359020181559807*. 2019;35(7):595-600. doi:10.1080/09513590.2018.1559807

95. Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(1):15-28. doi:10.1016/J.RBMO.2016.04.007

96. De Kat AC, Broekmans FJM, Laven JS, Van Der Schouw YT. Anti-Müllerian Hormone as a marker of ovarian reserve in relation to cardio-metabolic health: A narrative review. *Maturitas*. 2015;80(3):251-257. doi:10.1016/j.maturitas.2014.12.010

97. Mehra T, Sharma S, Zahra T, Jangir S, Gupta B. Correlation of Body Mass Index with Anthropometric and Biochemical Parameters Among Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. *Indian J Clin Biochem*. 2023;38(2):231-241. doi:10.1007/S12291-022-01042-Y

98. Sahmay S, Aydogan Mathyk B, Sofiyeva N, Atakul N, Azemi A, Erel T. Serum AMH levels and insulin resistance in women with PCOS. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;224:159-164. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.03.007

99. Tian X, Ruan X, Mueck AO, et al. Serum anti-Müllerian hormone and insulin resistance in the main phenotypes of non-obese polycystic ovarian syndrome women in China. *http://dx.doi.org/103109/095135902014943719*. 2014;30(11):836-839. doi:10.3109/09513590.2014.943719

100. Amini P, Omani-Samani R, Hosseini R, Ahmadi J, Maroufizadeh S. A cross-sectional comparison of clinical and endocrine parameters among phenotypes of polycystic ovarian syndrome in iranian population. *Middle East Fertil Soc J*. 2018;23(4):425-430. doi:10.1016/J.MEFS.2018.07.005

101. Bozdag G, Mumusoglu S, Coskun ZY, Yarali H, Yildiz BO. Anti-Müllerian hormone as a diagnostic tool for PCOS under different diagnostic criteria in an unselected population. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(3):522-529. doi:10.1016/j.rbmo.2019.04.002

102. Malhotra N, Mahey R, Cheluvaraju R, et al. Serum Anti-Mullerian Hormone (AMH) Levels Among Different PCOS Phenotypes and Its Correlation with Clinical, Endocrine, and Metabolic Markers of PCOS. *Reproductive Sciences*. 2023;30(8):2554-2562. doi:10.1007/S43032-023-01195-Y/METRICS

103. Brower M, Brennan K, Pall M, Azziz R. The Severity of Menstrual Dysfunction as a Predictor of Insulin Resistance in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):E1967-E1971. doi:10.1210/JC.2013-2815

104. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2008;14(4):367-378. doi:10.1093/HUMUPD/DMN015

105. Borzan V, Lerchbaum E, Missbrenner C, et al. Risk of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Women with Hyperandrogenemia: A Comparison between PCOS Phenotypes and Beyond. *Journal of Clinical Medicine 2021, Vol 10, Page 829*. 2021;10(4):829. doi:10.3390/JCM10040829

106. Pehlivanov B, Orbetzova M. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome in a Bulgarian population. *Gynecological Endocrinology*. 2007;23(10):604-609. doi:10.1080/09513590701536246

107. Polak AM, Adamska A, Krentowska A, et al. Body Composition, Serum Concentrations of Androgens and Insulin Resistance in Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. *Journal of Clinical Medicine 2020, Vol 9, Page 732*. 2020;9(3):732. doi:10.3390/JCM9030732

108. Gupta M, Yadav R, Mahey R, et al. Correlation of body mass index (BMI), anti-mullerian hormone (AMH), and insulin resistance among different polycystic ovary syndrome (PCOS)

phenotypes – a cross-sectional study. *https://doi.org/101080/0951359020191613640*. 2019;35(11):970-973. doi:10.1080/09513590.2019.1613640

109. La Marca A, Orvieto R, Giulini S, Jasonni VM, Volpe A, De Leo V. Müllerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: Relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertil Steril*. 2004;82(4):970-972. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.06.001

110. Nardo LG, Yates AP, Roberts SA, Pemberton P, Laing I. The relationships between AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicular status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2009;24(11):2917-2923. doi:10.1093/HUMREP/DEP225

111. Skałba P, Cygal A, Madej P, et al. Is the plasma anti-Müllerian hormone (AMH) level associated with body weight and metabolic, and hormonal disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;158(2):254-259. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.06.006

112. Fonseca HP, Brondi RS, Piovesan FX, Miklos TG, Aldrighi JM. Anti-Mullerian hormone and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *http://dx.doi.org/103109/095135902014920004*. 2014;30(9):667-670. doi:10.3109/09513590.2014.920004

113. Chen MJ, Yang WS, Chen CL, Wu MY, Yang YS, Ho HN. The relationship between anti-Müllerian hormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2008;23(4):952-957. doi:10.1093/HUMREP/DEN015

114. Caglar GS, Kahyaoglu I, Pabuccu R, Demirtas S, Seker R. Anti-Mullerian hormone and insulin resistance in classic phenotype lean PCOS. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(4):905-910. doi:10.1007/S00404-013-2833-9/METRICS

115. Cassar S, Teede HJ, Moran LJ, et al. Polycystic ovary syndrome and anti-Müllerian hormone: role of insulin resistance, androgens, obesity and gonadotrophins. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(6):899-906. doi:10.1111/CEN.12557

116. Chun S. 1-h Postprandial glucose level is related to the serum anti-Müllerian hormone level in women with polycystic ovary syndrome. *http://dx.doi.org/103109/0951359020151056143*. 2015;31(10):815-818. doi:10.3109/09513590.2015.1056143

117. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *International Journal of Molecular Sciences 2022, Vol 23, Page 583*. 2022;23(2):583. doi:10.3390/IJMS23020583

118. Zhao H, Zhou D, Liu C, Zhang L. The Relationship Between Insulin Resistance and Obesity and Serum Anti-Mullerian Hormone Level in Chinese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Retrospective, Single-Center Cohort Study. *Int J Womens Health*. 2023;15:151. doi:10.2147/IJWH.S393594

119. Hwang YI, Sung NY, Koo HS, et al. Can high serum anti-Müllerian hormone levels predict the phenotypes of polycystic ovary syndrome (PCOS) and metabolic disturbances in PCOS patients? *Clin Exp Reprod Med*. 2013;40(3):135. doi:10.5653/CERM.2013.40.3.135

120. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. Anti-Müllerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: Relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(2):238-243. doi:10.1152/AJPENDO.90684.2008/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH10010955330001.JPEG

121. Lin YH, Chiu WC, Wu CH, Tzeng CR, Hsu C Sen, Hsu MI. Antimüllerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011;96(1):230-235. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.04.003

122. Biyik I, Erten O, Ozden Isiklar O, et al. Comparison of serum human Klotho levels and thiol/disulfide homeostasis in women with polycystic ovary syndrome and in healthy women. Published online 2021. doi:10.1016/j.tjog.2021.03.017

123. Kumawat M, Choudhary P, Aggarwal S. Association of Serum Leptin with Anthropometric Indices of Obesity, Blood Lipids, Steroidal Hormones, and Insulin Resistance in Polycystic Ovarian Syndrome. Published online 2021. doi:10.4103/jhrs.jhrs_35_21

124. Tripathy P, Sahu A, Sahu M, Nagy A. Metabolic risk assessment of Indian women with polycystic ovarian syndrome in relation to four Rotterdam criteria based phenotypes. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;224:60-65. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.02.031

125. Carmina E, Nasrallah MP, Guastella E, Lobo RA. Characterization of metabolic changes in the phenotypes of women with polycystic ovary syndrome in a large Mediterranean population from Sicily. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(4):553-560. doi:10.1111/CEN.14063

126. Mitra S, Saharia GK, Jena SK. Cardio-metabolic risk in Rotterdam clinical phenotypes of PCOS. *Ann Endocrinol (Paris)*. Published online June 15, 2023. doi:10.1016/J.ANDO.2023.06.001

127. Spałkowska M, Mrozińska S, Gałuszka-Bednarczyk A, et al. The PCOS Patients differ in Lipid Profile According to their Phenotypes. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2018;126(7):437-444. doi:10.1055/S-0043-121264/ID/R08-2017-0313-ENDO-0023/BIB

128. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565-4592. doi:10.1210/JC.2013-2350

129. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-379. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.004

130. Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Human Reproduction*. 2003;18(11):2289-2293. doi:10.1093/HUMREP/DEG440

131. Carmina E, Lobo RA. Comparing Lean and Obese PCOS in Different PCOS Phenotypes: Evidence That the Body Weight Is More Important than the Rotterdam Phenotype in Influencing the Metabolic Status. *Diagnostics 2022, Vol 12, Page 2313*. 2022;12(10):2313. doi:10.3390/DIAGNOSTICS12102313

132. Pigny P, Merlen E, Robert Y, et al. Elevated Serum Level of Anti-Mullerian Hormone in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: Relationship to the Ovarian Follicle Excess and to

the Follicular Arrest. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5957-5962. doi:10.1210/JC.2003-030727

133. Laven JSE, Mulders AGMGJ, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BCJM. Anti-Müllerian Hormone Serum Concentrations in Normoovulatory and Anovulatory Women of Reproductive Age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):318-323. doi:10.1210/JC.2003-030932

134. Catteau-Jonard S, Pigny P, Reyss AC, Decanter C, Poncelet E, Dewailly D. Changes in Serum Anti-Müllerian Hormone Level during Low-Dose Recombinant Follicular-Stimulating Hormone Therapy for Anovulation in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4138-4143. doi:10.1210/JC.2007-0868

135. Dewailly D, Pigny P, Soudan B, et al. Reconciling the Definitions of Polycystic Ovary Syndrome: The Ovarian Follicle Number and Serum Anti-Müllerian Hormone Concentrations Aggregate with the Markers of Hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4399-4405. doi:10.1210/JC.2010-0334

136. Carlsen SM, Vanky E, Fleming R. Anti-Müllerian hormone concentrations in androgen-suppressed women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2009;24(7):1732-1738. doi:10.1093/HUMREP/DEP074

137. Dewailly D, Alebić M, Duhamel A, Stojanović N. Using cluster analysis to identify a homogeneous subpopulation of women with polycystic ovarian morphology in a population of non-hyperandrogenic women with regular menstrual cycles. *Human Reproduction*. 2014;29(11):2536-2543. doi:10.1093/HUMREP/DEU242

138. Bhide P, Kulkarni A, Dilgil M, et al. Phenotypic variation in anti-Mullerian hormone (AMH) production per follicle in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and isolated polycystic ovarian morphology (PCOM): an observational cross-sectional study. *https://doi.org/101080/0951359020171320377*. 2017;33(10):801-806. doi:10.1080/09513590.2017.1320377

139. Vagios S, James KE, Sacha CR, et al. A patient-specific model combining antimüllerian hormone and body mass index as a predictor of polycystic ovary syndrome and other oligo-anovulation disorders. *Fertil Steril*. 2021;115(1):229-237. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.07.023

140. Piltonen TT, Komsi E, Morin-Papunen LC, et al. AMH as part of the diagnostic PCOS workup in large epidemiological studies. *Eur J Endocrinol*. 2023;188(6):547-554. doi:10.1093/EJENDO/LVAD065

141. Dietz de Loos A, Hund M, Buck K, Meun C, Sillman J, Laven JSE. Antimüllerian hormone to determine polycystic ovarian morphology. *Fertil Steril*. 2021;116(4):1149-1157. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.05.094