

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4. KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
Klinik Şefi: Doç. Dr. NEŞE YÜCEL

OVER REZERVİNİN
POLİKİSTİK OVER SENDROMLU VE PREMENOPUZAL
HASTALARDA ANTİ MÜLLERİAN HORMON
İLE BELİRLENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. CİHAN İNAN

İstanbul - 2011

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4.KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
Klinik Şefi: Doç. Dr. NEŞE YÜCEL

OVER REZERVİNİN
POLİKİSTİK OVER SENDROMLU VE PREMENOPUZAL
HASTALARDA ANTİ MÜLLERİAN HORMON
İLE BELİRLENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. CİHAN İNAN

Danışman: Op. Dr. Ergün BİLGİÇ

İstanbul - 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden geniş ölçüde yararlandığım klinik şefim Sayın Doç. Dr. Neşe Yücel'e ve 3. Kadın Doğum Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Necdet Süer'e; eğitimimde önemli katkıları bulunan hastanemiz başhekimini Sayın Doç. Dr. Ali Rıza Odabaş'a ve başhekim yardımcımız Sayın Uzm. Dr. Saadet Yazıcı'ya; şef yardımcılarımız Sayın Doç. Dr. Gökhan Göynüner'e, Sayın Op. Dr. Kadir Güzin'e, Sayın Op. Dr. Cemalettin Özarpacı'ya; tezin her aşamasında hoşgörülü yaklaşım göstererek desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Op. Dr. Ergün Bilgiç'e; güler yüzle, sabır ve anlayışla tecrübelerini aktaran birlikte çalıştığım ve de hala çalışmakta olduğum bütün değerli uzmanlarıma; asistanlık eğitimim boyunca bütün zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan hekim arkadaşlarıma; tezimin laboratuvar çalışmaları esnasında önemli desteklerini gördüğüm Klinik Biyokimya Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Ferruh İşman'a ve Uzm. Dr. Banu İşbilen'e; her zaman desteklerini yanımda hissettiğim aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. CİHAN İNAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
A) OVER REZERVİ	4
B) POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS).....	18
GEREÇ VE YÖNTEM	35
BULGULAR.....	38
TARTIŞMA	48
SONUÇ	58
KAYNAKLAR	60

KISALTMALAR

OHSS	: Overyan Hiperstimülasyon Sendromu
IVF	: In Vitro Fertilizasyon
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
LH	: Luteinize Hormon
EGF	: Epidermal Growth Factor
VEGF	: Vascular Endotelial Growth Factor
IGF	: Insulin Growth Factor
E1	: Estron
E2	: Estradiol
P	: Progesteron
HCG	: Human Chorionic Gonodotropin
AMH	: Anti Mullerian Hormon
AFS	: Antral Folikül Sayısı
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron
SHBG	: Sex Hormone Binding Globulin
BMI	: Body Mass Index

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. NIH'e Bağlı National Institute of Child Health and Human Disease (NICHD) Konsensusunda Kararlaştırılmış PKOS Kriterleri (1990)	19
Tablo 2. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) Tarafından Rotterdam'da Belirlenen PKOS Tanı Kriterleri (2003)	20
Tablo 3. Androgen Excess Society Tarafından Belirlenen PKOS tanı Kriterleri (2006)	20
Tablo 4. PKOS Fizyopatolojisini Açıklamak İçin Kullanılan Hipotezler	22
Tablo 5. PKOS'ta Serum Androjen Düzeyi Kaynakları	30
Tablo 6. Tanımlayıcı Özelliklerin Gruplara Göre Dağılımı	38
Tablo 7. FSH ve AMH Düzeyleri Dağılımı	39
Tablo 8. Tüm Olgularda AMH ile FSH Arasındaki İlişki	39
Tablo 9. Tüm Olgularda AMH ile BMI Arasındaki İlişki	40
Tablo 10. Gruplara Göre AMH Düzeyleri Dağılımı	41
Tablo 11. Gruplara Göre AMH Düzeyleri Değerlendirmesi	42
Tablo 12. Gruplara Göre FSH Düzeyleri Değerlendirmesi	43
Tablo 13. PKOS Grubunda AMH ile FSH Arasındaki İlişki	44
Tablo 14. Premenopoz ve Kontrol Gruplarında Yaş ile AMH ve FSH İlişkisi	44
Tablo 15. Premenopoz Grubunda AMH ile FSH Arasındaki İlişki	45
Tablo 16. Kontrol Grubunda Yaş ile AMH ve FSH İlişkisi	46
Tablo 17. Kontrol Grubunda AMH ile FSH Arasındaki İlişki	47

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Oogenez Aşamaları	6
Şekil 2. AMH Sekresyonu ve Etkisi.....	14
Şekil 3. Folikül Azalmasına Karşı Gelişen Kompansatuar Mekanizması.....	16
Şekil 4. Folikül Rezerv Testlerinde AMH, AFS (Antral Folikül Sayısı), Yaş, İnhibin-B ve FSH ile Karşılaştırılması.....	17
Şekil 5. Normal ve Aberan İnsülin Sekresyonu	26
Şekil 6. PKOS'ta Obesite ve Cushingoid Görünüm	29
Şekil 7. Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Artmış Serum Androjen Düzeyleri	30
Şekil 8. USG'de Polikistik Over Görüntüsü	31
Şekil 9. Tüm Olgularda AMH ile FSH Arasındaki İlişki.....	40
Şekil 10. Tüm Olgularda AMH ile BMI Arasındaki İlişki.....	41
Şekil 11. Gruplara Göre AMH Düzeyleri Dağılımı	42
Şekil 12. Gruplara Göre AMH Düzeyleri.....	43
Şekil 13. Gruplara Göre FSH Düzeyleri Dağılımı	44
Şekil 14. Premenopoz + Kontrol Gruplarında Yaş ile AMH ve FSH İlişkisi	45
Şekil 15. Premenopoz Grubunda AMH ile FSH Arasındaki İlişki	46
Şekil 16. Kontrol Grubunda Yaş ile AMH Arasındaki İlişki	47

ÖZET

Over rezervi, oosit sayısı ve kalitesiyle ilgili olan, kadının reproduktif potansiyelini yansıtan önemli bir göstergedir. Günümüzde artan infertilite oranları, over rezervi üzerinde yapılan çalışmaların sayısının da artmasını sağlamıştır. Halen over rezervinin tayininde daha iyi belirteçler bulmak için çalışmalar devam etmektedir. Bunlara örnek olarak; aktivin, folistatin, inhibin B sayılabilir. Son yıllarda ise AMH'un over rezervini belirlemedeki önemi gittikçe daha fazla anlaşılmaya başlanmıştır. AMH, preantral foliküllerin granuloza hücrelerinden salgılanan transforming growth factor ailesinden bir glikoproteindir. AMH'un siklustan bağımsız olarak siklus boyunca düzeyinin sabit kalması ve serumdaki düzeyinin preantralfolikül sayısı ile oldukça korele olması nedeniyle overrezervi belirteçleri arasındaki değerini ön plana çıkarmıştır.

Over rezervi çeşitli faktörlerden etkilenir. Yaşla birlikte over rezervinin azalmasına paralel olarak, serum AMH konsantrasyonları da azalmakta ve menopozdan sonra tesbit edilemez düzeye gelmektedir. Ayrıca obezitenin de over rezervinin azalmasında önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Özellikle hastaları body mass indekslerine göre ayırarak aralarında over rezervi açısından anlamlı bir fark olup olmadığını araştıran çalışmaların sayıları son zamanlarda artmaktadır.

Polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif yaştaki kadınların en sık görülen reproduktif endokrinopatisidir. Polikistik overli kadınlarda da antral folikül sayısı ile serum AMH arasında paralel ilişki vardır. PKOS'lu hastaların gerek serum ve gerekse foliküler sıvılarındaki artmış AMH değerleri, immature oosit sayısının artışı ile birlikte. Bu fazlalık folikül sayısının fazlalığından ziyade granuloza hücrelerinin sayısındaki artışla ilgilidir.

Bu çalışmamızdaki amaç, over rezervinin azaldığını ve arttığını önceden bildiğimiz PKOS'lu ve premenopozal hastalarda, AMH'un over rezervini belirlemedeki değerini araştırmaktır. Aynı zamanda obezitenin over rezervine etkisini AMH ile araştırmak diğer amaçtır.

Bu çalışmaya Rotterdam kriterlerine göre tanısı konmuş, yaşları 20-35 arasında olan 25 PKOS hastası; yaşları 20-35 arasında düzenli mensleri olan sağlıklı 25 kadın ile yaşları 40-45 arasında olan premenopoz dönemindeki 25 kadın olmak üzere toplam 75 kişi dahil edilmiştir. Oluşturulan bu gruplar arasındaki AMH farklılıkları ortaya konuldu. Ayrıca grup ayrımı yapılmadan hastaların BMI 'leri ile serum AMH düzeyleri arasındaki istatistiksel ilişki belirlendi.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, PKOS grubunun AMH düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek, premenopoz grubundaki hastaların ise kontrol grubuna göre daha düşük düzeylerde olduğunu bulduk. Ayrıca sadece BMI'ler göz önüne alındığında, BMI'in arttığında serum AMH değerinin azaldığını belirledik.



ABSTRACT

Ovarian reserve is an important sign that is related to the number and quality of oocyte and that reflects the potential of a female's reproduction. The recent rise of the in fertility amounts has also caused a remarkable rise in number of the studies in this area. Studies are still being held to find better determinants for ovarian reserve. Activin, follistatin and inhibin B can be mentioned as examples for it. Recently, them portance of AMH in determining ovarian reserve has been recognised more widely. AMH, which is secreted by preantral follicle's granulosa cells, is a glicoprotein from transforming growth factor family. Because of the cycle in dependent stability of AMH during the cycle and the correlation between its level in the blood and the number of preantral follicle its value among the ovarian reserves has gained importance.

Ovarian reserve is affected by various factors. In parallel with the decrease of the ovarian reserve with age, AMH concentrations also decrease and after me no pause reach at a level that cannot be observed. Obesity is also thought to be an important factor for the decrease of the ovarian reserve. The number of the studies in which patients are categorized according to their body mass index and evaluated whet her there is a remarkable difference between them in terms of the ovarian reserve, has recently risen.

Polycstic ovary syndrome (PCOS) is the most common reproductive endocrino pathology of reproductive women. There is a parallel relation between the number of antral follicle and blood AMH value in women with polycstic ovary.

In PCOS patients the raised value of AMH in both the blood and follicular liquid is with the rise of the number of immature oocyte. This rise is more related with the rise of granulosa cells than the rise of follicle number.

Our aim in this study is to search the importance of AMH in determining the ovary reserve, in the patients of whom we know about the decrease and increase of

the ovary reserve beforehand. Our second aim is to search about the effects of obesity on over reserve.

In this study there are 75 women and among them are: 25 PCOS patients aged between 20-35 who have been diagnosed according to Rotterdam criteria; 25 healthy women aged between 20-35 who have regular menstrual cycles; and 25 women aged between 40-45 who are on the pre-menopause period. Among these groups AMH differences have been stated. Also, the statistical relation between the patients BMI and their AMH values have been defined.

The results of our study has shown that the level of AMH of PCOS group is higher than the control group and the premenopause group level is lower than the control group. When regarding only the BMI, it has been seen that with the rise of BMI, serum AMH value has decreased.

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde infertil hastaların tedavisinde önemli gelişmeler elde edilmiştir. Özellikle yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle infertilite tedavisindeki başarı oranları artmış ve daha çok infertil çiftin sağlıklı bir bebeğe sahip olabilmesi sağlanmıştır. Böylece infertil çiftlerin tedaviye yönelik umutları artmış ve bu nedenle hastaneye başvuru sayısında önemli artışlar olmuştur. Evlilik yaşının ilerlemesinin, geç anne olma isteği ve toplumda kadınların rolünün değişmesinin infertil çiftlerin artışına katkısı olabilir.

İnfertilite tedavisi yapılacak hastalarda tedavi şeklinin belirlenmesi ve elde edilecek başarı şansının tahmini için over ve testislerin değerlendirilmesi gereklidir. Bu bilgi, erkeklerde spermiogramla sağlanır. Kadınlarda ise over rezervi araştırılır. Over rezervinin tayini gebelik olasılığı hakkında bilgi verir, tedavinin gecikmemesi, doğru planlanması ve gerekiyorsa iptal edilerek maddi ve manevi zararların önlenmesini sağlar. Ayrıca ovulasyon indüksiyonu ve kontrollü ovarian hiperstimülasyon uygulamalarında, amaçlanan sayıda folikül gelişiminin sağlanması ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu gelişmesinin önlenmesi için uygun tedavi şeklinin, ilaç dozunun belirlenmesinde kullanılır.

Over rezervi, oosit kalitesi, sayısı ve foliküler tükenme süreciyle ilgili olarak bir kadının üreme potansiyelini tanımlar. Overlerdeki primordial folikül havuzu, kadının fertilitate potansiyelini belirleyen majör faktördür (1) . Over rezervi azalmış infertil kadınlarda yapılan IVF denemelerinde daha az gebelik oranları tesbit edilmiş ve bu hastalarda azalmış ovaryan yanıt nedeniyle siklus iptalleri daha sık görülmüştür (2).

Azalmış over rezervi fikri, infertil hastaların değerlendirilmesinde genel kabul görmektedir. Özellikle ovulasyon induksiyonu uygulanacak infertil hastalarda over rezervinin prediksyonu uzun süredir ilgi çeken bir konudur. Azalmış over rezervine bağlı olarak gelişen siklus iptalleri ve başarı oranlarındaki anlamlı düşüşler bugün çok iyi bilinmektedir (3).

IVF işleminden önce kadının over rezervini bilmek, farmakolojik stimulyasyon tedavisi yönünden de önemlidir. Çok az stimulyasyon yetersiz folikül oluşumuna ve başarısızlığa, fazla stimulyasyon OHSS'ye yol açabilir. Amerika Birlesik Devletlerinde IVF'de başarısızlık nedenlerinin %83'nü yetersiz follikül gelişimi oluşturmaktadır. Yardımcı üreme teknikleri, deneyimli ekipler gerektiren, invaziv ve oldukça pahalı yöntemlerdir. Hastanın over rezervinin baştan belirlenmesi infertil çiftte ve hekime tedavinin başarı şansı hakkında ön fikir verebilir. Birçok merkez IVF ve ovulasyon induksiyonu öncesi over rezervinin değerlendirilmesini önermektedir.

PKOS'lu kadınların daha geniş bir folikül havuzuna sahip olarak doğdukları bilinmektedir. Bu durum fetal hayatta genetik olarak belirlenmektedir. Bunlarda foliküller, gelişim sürecine hızlı girmekte ancak preantral döneme geçiş daha yavaş olmaktadır. PKOS'lu hastalarda overlerdeki primordial ve primer follikül sayılarının normal kadınlarınkine oranla 6 kat fazla olduğu gösterilmiştir (4). PKOS'lu hastalar, FSH stimulyasyonuna aynı yaştaki diğer infertil hastalara oranla daha fazla yanıt vermekte ve daha fazla OHSS (Ovaryan Hiperstimulyasyon Sendromu) gelişebilmektedir (5). PKOS'u olup aynı zamanda ovaryan yaşlanma açısından riskli grupta bulunan (ailede erken menopozy hikayesi, geçirilmiş ovaryan cerrahi hikayesi, aşırı sigara kullanımı ve ciddi endometriozis gibi) hastaların polikistik overi olmayıp da yine riskli grupta bulunan hastalara oranla daha az ovaryan yaşlanma riskine sahip olduğu ileri sürülmüştür (6).

PKOS, doğurganlık yaşındaki kadınlarda %5-10 oranında görülen ve bu yaş grubunda en sık gözlenen hormonal bozukluktur (7). PKOS'a bağlı infertilitede esas bozukluğun anovulasyon olduğu düşünülmektedir (8). Ovulasyon bozukluğu tüm infertil çiftlerin %15'inde, sadece kadına bağlı infertilite sebeplerinin %40'ında primer sebeptir. PKOS ise anovulatuvar infertilitenin %75'nin sebebini oluşturmaktadır (9).

PKOS'lu hastalarda fazla sayıda bulunan antral folliküllerden salgılanan fazla miktarda inhibin-B nedeniyle serum FSH seviyeleri azalmakta ve bu durum overdeki dominant folikül seçimini ve dolayısıyla ovulasyonu engellemektedir (10).

Yaşlanmayla birlikte PKOS'lu kadınlarda spontan ovulasyonlar ve gebelikler görülebilmektedir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte overlerdeki antral folikül sayısı azalmakta, böylece antral folliküllerden salgılanan inhibin-B konsantrasyonu azalmakta ve buna bağlı olarak serum FSH seviyeleri artarak folikül gelişimini ve ovulasyonu sağlamaktadır (11).

Hem PKOS'lu hastalarda hem de normoovuluar kadınlarda, yaşlanmayla birlikte overlerdeki primordial folikül havuzunda azalma olmaktadır. Ancak başlangıçta daha geniş folikül havuzuna sahip olan PKOS'lu hastaların, over rezervini daha uzun süre muhafaza ettikleri genel kabul görmektedir. Bu görüşü destekler şekilde PKOS'lu hastalar ileri yaşlarda bile ovulasyon indüksiyonuna daha iyi cevap vermektedirler.

Bu çalışmanın amacı PKOS ve premenopoz gibi over rezervinin arttığı ve azaldığı bilinen hasta gruplarında AMH'nin rezerv belirlemedeki değerini araştırmaktır. Ayrıca obezitenin, over rezervine etkisini AMH ile araştırmak bu çalışmanın diğer amacıdır.

GENEL BİLGİLER

A) OVER REZERVİ

1) OVER FONKSİYONU VE OOGENEZ

Oosit fonksiyonunun regülasyonu, parakrin ve endokrin faktörlerin kontrolü ile sağlanır. Oosit gelişimini sağlayan temel endokrin hormonlar FSH ve LH'dır. Bunlar, sitokinler (interkolin A), inhibin, aktivin, büyüme faktörleri, steroidler, oosit matürasyon inhibitörü gibi lokal faktörlerin oluşumunu da içeren çeşitli mekanizmalarla etki gösterirler. Oositler üzerinde gonadotropin reseptörü olduğu gösterilememiştir. Oositler üzerine olan etki daha büyük olasılıkla granüloza ve teka hücrelerinden kaynaklanan mediatörler ile sağlanmaktadır. EGF, VEGF, IGF 2 bu mediatörler arasında sayılabilir.

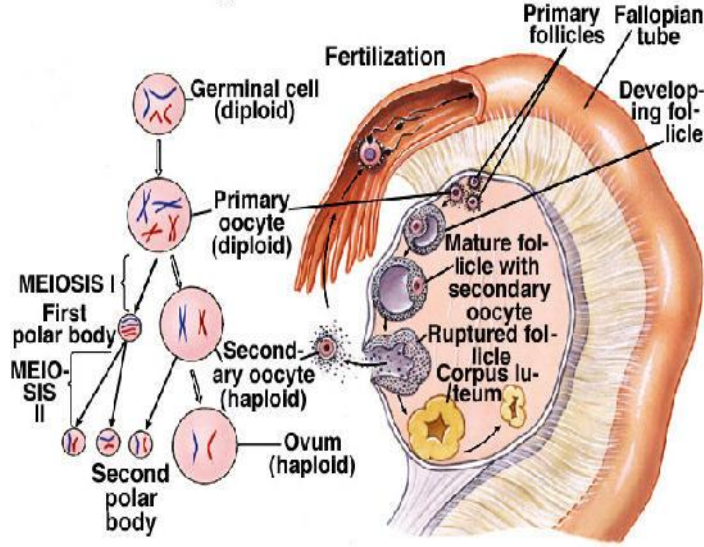
Over fonksiyonları steroidojenik ortamdan ileri derecede etkilenir. İntrafoliküler androjen ve östrojen oranı özellikle önemlidir. Örneğin androjen/östrojen oranı düşük olduğunda germinal vesikül yıkımı olur, oran yüksek ise de folikül dejenerasyonu meydana gelir. Suprafizyolojik E2 düzeyleri oosit gelişimini, fertilizasyon ve gebelik oluşumunu olumsuz etkilemektedir, ayrıca endometriumun hızlı gelişimini sağlayarak implantasyon penceresinin kaçırılmasına neden olmaktadır. LH hipersekresyonu, androjen üretimini artırarak oosit fonksiyonlarının negatif yönde etkilenmesine neden olmaktadır.

Overlerin fizyolojik sorumluluğu; oositlerin periyodik salınımı, östradiol (E2) ve progesteron (P) gibi steroid hormonların üretimini kapsar. Over, 3 kısımdan oluşmuştur. Dışta korteks, ortada medulla ve rete ovarii (hilum). Korteksin en dış kısmı tunica albuginea olarak adlandırılır ve tek katlı kuboidal epitelle (germinal epitel) örtülüdür. Oositler, folliküllerin içinde stromaya gömülmüş şekilde iç kortekste yer alırlar. Stromal doku, konnektif dokudan ve interstisyel hücrelerden oluşmuştur. LH ve HCG uyarısı ile androjen üretebilirler (12).

Oogenezis, oogoninin matur ovum gelişinceye kadar geçirdiği evreleri içerir. Bu maturasyon doğumdan önce başlar ve puberteye kadar da tamamlanamaz. **Prenatal maturasyon;** erken fetal yaşamda oogonia mitotik bölünme ile çoğalır. Tüm oogonialar doğum öncesinde primer oosit haline gelir. Primer oositler 1. mayotik bölünmeye doğumdan önce başlar fakat profazın tamamlanması puberte sonuna kadar olmaz. Primer oosit, profazın dictyotene evresinde, pubertede seksüel maturiteye ulaşınca ve reprodüktif sikluslar başlayınca kadar yıllarca kalır. Primer oositi saran follikuler hücrelerin, mayozu durduran oosit maturasyon inhibitör (OMI) olarak adlandırılan bir maddeyi salgıladıklarına inanılır. 1. mayotik bölünmede bu kadar uzun süre kalmak, artan yaşla daha sık görülen nondisjunction gibi mayotik hataların atışına sebep olabilir. Primer oositin uzamış mayotik bölünmesinin, radyasyon vs. gibi çevresel faktörlerden etkilenebileceği mümkün görünmektedir.

Doğumdan sonra artık başka primer oosit yapılamaz. **Postnatal maturasyon;** puberteye kadar sessiz kalan primer oositler, puberte ile uykudan uyanarak gelişmelerine devam ederler. Ovulasyondan kısa bir süre önce primer oosit 1. mayoz bölünmesini tamamlar, 1. polar cisim atılır, sekonder oosit oluşur. Ovulasyonda sekonder oositin nükleusu 2. mayotik bölünmeye başlar ve metafaza kadar ilerler ve durur. Eğer sekonder oosite bir sperm girerse 2. mayotik bölünme de tamamlanır, 2. polar cisim atılır, oosit matur ovum haline gelir. Yenidoğanda, overlerde 2 milyon primer oosit vardır. Çocukluk döneminde çoğu geriler, pubertede yaklaşık 300.000-400.000 tanesi kalır. Reprodüktif periyotta yaklaşık 400 tanesi sekonder oosit haline gelir ve ovulasyonla atılır (13).

Oogenesis in Humans



Şekil 1. Oogenez Aşamaları

2) OVER REZERVİ TAYİNİ

Fransızların bir çalışmasında (14) 31 yaşın altında gebelik oranı %74, 31-35 yaşlarında %62, 35 yaşın üzerinde ise %54 olarak bildirilmiştir. Terapotik inseminasyonla ilgili bir Amerikan çalışmasında daha yaşlı kadınlarda başarı elde etmek için daha çok inseminasyon gerektiği vurgulanmıştır (15). 35 yaşın üzerinde gebeliklerini planlayanlarda %30 oranında infertilite sorunu çıkabilecektir, bu oran 40 yaşın üzerinde %50'lere varmaktadır. İlerleyen yaşla spontan abortus riskinin de arttığı unutulmamalıdır. Menopozdan önceki son 10-15 yılda follikül kaybında bir hızlanma vardır. 37-38 yaşlarında normal bir kadında folliküllerin total sayısı 25.000'e ulaşınca, hızlı follikül kaybı başlar. Bu kayıp inhibin azalması ve FSH yükselmesi ile ilişkilidir. FSH yükselmesi yaşlanan folliküllerin kalitesinin de azaldığını gösterir. Kaçınılmaz over yetersizliği olan kadınlarda yüksek FSH, düşük inhibin, fakat normal E2 seviyeleri gösterilmiştir. IVF programlarında ileri yaşlarda kadınlardan elde edilen oositler ile düşük gebelik oranları elde edilmektedir.

Genç folliküllerden elde edilen bağış oositlerden oluşan embriyoların, genç veya yaşlı hastalara transferinden elde edilen gebelik oranları benzerdir (16). Genç oosit bağış alan yaşlı hastalarda yüksek implantasyon ve gebelik oranları, uterin faktörlerin fekundabilite üzerinde artan yaşla bir azalma yapmadığını göstermektedir (16-20). Yaşlanma ile gebelik oranlarını azaltan neden yaşlı oositlerdir (15).

Oosit kalitesinin kötü olması ve yetersiz follikül gelişimi ile karakterize azalmış over rezervinin tesbit edilerek hastaların yönlendirilmesi, büyük önem kazanmaktadır. Azalmış over rezervi ve buna bağlı azalan reproduktif potansiyelin başlangıç zamanı çok değişken olabilir. Bazı kadınlar 30 yaşına doğru over rezervleri azalarak reproduktif potansiyelini kaybederken bazıları 50'li yaşlarda gebe kalıp çocuk doğurabilmektedir. Bu kadınların hiçbirinin de menstruel sikluslarında bir sapma olmayabilir. O zaman geleneksel yöntemlerle over rezervini saptamak her zaman doğru olmaz. Over rezervini tespit etmede kullanılan önemli bir etken yaşır. Artan yaşla beraber over rezervlerinde bir azalma olduğu aşikardır. Gebe kalamama oranı 25 yaşın altında %6 iken, 36-40 yaşlarında %43'dur (14,15). Yaşla over rezervi azalması arasında bir ilişki olmasına rağmen sadece yaşa bakarak hastaya tedavi sonucu hakkında bilgi vermek ve tedaviyi yönlendirmek yanlış olur. Over rezervini tesbit etmede kullanılan başlıca yöntemleri şu şekilde açıklayabiliriz:

Gonadotropinlere cevap; Yaş ilerledikçe overlerdeki folliküllerin sayısında azalma ve hızlı kayıplar söz konusudur. Over rezervinin azaldığı durumlarda, gonadotropinlerle stimulyasyonda follikül kümelerinin aktivitelerinin düşük olacağı düşünülmektedir. Norfolk grubu iyi standardize edilmiş bir gonadotropin stimulyasyon programında, cevaba göre görünüşte normal kadınları prognostik kategorilere ayırmıştır (22). Kötü cevabı olanlar (düşük E2 seviyeleri olanlar) daha az follikül geliştirmişler, bunlardan elde edilen az miktardaki oositlerin kaliteleri bozuk bulunmuş, dolayısıyla gebelik oranları da düşük olarak tespit edilmiştir. Overin kendisinden kaynaklanan bu cevap durumu doz arttırılsa bile düzeltilmemiştir (23,24,25,26). Gonadotropinlerle stimulyasyona overlerin verdiği yanıt, over rezervini iyi bir şekilde yansıtmaktadır. Fakat prognostik bilgilenme, tedavi sonrası retrospektif olarak elde edilebilmekte; ayrıca invaziv, pahalı, nadir de olsa ciddi yan etkilere sahip bir yöntem olduğundan tarama yöntemi olarak kullanımı kısıtlanmaktadır. Daha basit, güveni daha fazla invaziv bir tarama yöntemi daha iyi klinik değere sahip olacaktır.

Bazal FSH seviyesi; 1970-1980'li yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda menopoz öncesi dönemlerde FSH hormonunun bilhassa erken folliküler fazda arttığı tespit edilmiştir (21,27-31). Bu çalışmalar FSH yükselmesi ile over rezervi azalması arasında ilişkiyi vurgulamışlardır. Bazal FSH ile gebelik oranlarını ilk araştıranlardan Muasher ve ark. (32) bazal gonadotropin tayininin stimulyasyon kalitesi için iyi fakat

gebelik oranları için iyi olmayan prediktif değere sahip olduğunu vurgulamışlardır. Fakat bu çalışma az sayıda olgu ile yapılmıştır. Scott ve ark. (33) 758 IVF siklusunda yaptıkları geniş çalışma sonucunda bazal FSH'i yüksek olanlarda, gebelik oranını (GO) düşük bulmuşlardır. Devam eden gebeliklerin hepsinde de FSH 15 mlu/ml altında idi, gebelik oranı FSH 25 mlu/ml üzerinde olan olgularda %5'lere düşmekteydi. FSH 15-24.5 mlu/ml arasında olan grup orta grup olarak isimlendirildiğinde, devam eden gebelik oranları düşük, orta ve yüksek FSH gruplarında sırasıyla %17, %9.3, %3.6 olarak bulunmuştur.

Gebelik oranlarının düşmesi, azalmış over rezervi dolayısıyla daha az follikül gelişmesi daha az oosit oluşması ve daha az embriyo elde edilmesi nedeniyledir. Yaşın önemli bir prediktif değeri tespit edilememiştir. Tedavinin riskine ve masrafına katlanmadan önce bazal FSH seviyelerinin bilinmesinin, overlerin cevabını değerlendirmede ve muhtemel gebeliği tayin etmede belirleyici olduğu vurgulanmaktadır. Bazal FSH taramasının kesin fizyolojik temeli bilinmemektedir, inhibin aktivitesindeki değişiklikleri yansıtır olabileceği düşünülmektedir (34).

İnhibin seviyelerinde yaşla ilgili değişiklikler saptanmasına rağmen bazal seviyelerde değişiklikler bulunmamıştır. Son abstraktlarda bazal FSH seviyesi yüksek kadınlardaki luteinize granuloza hücrelerinin daha az steroid salgıladığı, kültürde daha az canlı kalabildiği, daha az IGF-I ve IGF-II salgıladığı ve mitotik indekslerinin düşük olduğu vurgulanmıştır. Tek bir ovarian ürünün bazal FSH seviyesinden sorumlu olmadığı bir gerçektir. Bazal FSH seviyesinin rutinde kullanımı bazı soruları akla getirmektedir. Siklusan siklusa bazal FSH seviyelerinde değişme, dolayısıyla hastaların prognostik kategorilerinde değişme olmakta mıdır? Scott ve ark. bu konuda yaptıkları çalışmada (35) bazal FSH'ı düşük olanlarda (<15 mlu/ml) sikluslar arası değişimin düşük olduğu, bazal FSH'ı yüksek olanlarda (>25 mlu/ml) bu değişkenliğin daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Bu oynamaların hastaların prognostik kategorilerini değiştirmedini belirlemişlerdir. Sikluslar arası değişkenliği fazla olduğu için siklusan siklusa prognostik kategorileri değişenlerin incelenmesinde, stimulusa verilen cevabın her siklusa zayıf olduğu ve gebelik oranlarının düşük olduğu tespit edilmiştir. Bazal FSH seviyeleri bir siklusa düşük, bir siklusa yüksek olanların zaten over rezervlerinin düşük olduğu vurgulanmıştır. Bu nedenle FSH seviyesi düşük olan siklus izlenerek tedavinin planlanması klinik sonucu iyileştirmez. Tek overi olanlarda da bazal FSH tayininin prognozu

belirlemede kullanılabileceği belirtilmiştir (36). Siklusun 3.günü bazal FSH yükselmesi, azalmış over rezervini, gonadotropinlere yetersiz yanıtı ve azalmış gebelik oranını göstermede oldukça değerlidir.

Klomifen sitrat challenge test; 1987 de Nawot ve ark. tarafından tarif edilmiştir (37).35 yaşın üzerindeki kadınların over rezervlerini tayin etmek için önerilmiştir. Çoğu açıklanamayan infertilitesi olan 35 yaşın üzerindeki 51 kadının gelecekteki fertilitite potansiyellerini araştırmak için yapılmış bir çalışmadır. Klomifen sitrat (siklusun 5-9 günleri arası 100mg/gün) vermeden önce ve verdikten sonraki 3. ve 10. günlerde FSH, LH, E2 seviyelerine bakılmıştır. Anormal test 10. günkü yüksek FSH değerleri olarak tarif edilmiştir. Klomifen sitrat challenge test, bazal FSH tayini ile tespit edilemeyen over rezervinin azaldığı hastaları da yakalayabilen provokatif bir testtir. Over fonksiyonu yeterli olan hastalar, endojen reseptör bloğunu yenebilecek ve FSH seviyelerini siklusun 10. günü normal seviyesine çekebilecektir. Klomifen sitrat ve aktif metabolitleri, 10. siklus gününün ötesinde kanda var olduklarından, süpresyonun tahmini mekanizması inhibin gibi gonadal peptid üretiminin artması ve/veya sirküle eden E2 seviyelerindeki artış ile açıklanabilir. Sonuç olarak siklusun 10. günündeki FSH seviyesi, hem overlerin cevabıyla hem de olumlu klinik sonuçla ilişkili görünen gelişen folikül kümelerinin endokrin feedback aktivitesini yansıtır. Genel infertil popülasyonda yaklaşık %10 klomifen sitrat challenge test anormalliği saptanmıştır. Anormal test insidansı otuzlu yaşlardan itibaren artmaya başlamakta, açıklanamayan infertilitesi olanlarda da daha yüksek oranda rastlandığı tespit edilmiştir (38). Klomifen sitrat challenge test kullanılarak %94 doğruluk oranı ile azalmış fertilitite potansiyeli tayin edilebilir (37).

Genel infertilite popülasyonunda %10 olarak bulunan anormal klomifen sitrat challenge test oranının, %4.3'ü yüksek 3.gün FSH değerinden, %70'i yüksek 10.gün FSH değerinden, %26'sı hem 3.gün hem de 10. gündeki yüksek FSH değerinden ileri gelmektedir(38). Anormal testin pozitif prediktiv değeri, yani test anormal ise gebelik şansı yok denilebilirlik oranı %91.3 idi (38). Klomifen sitrat challenge test anormallik oranları (41-45, 46-50), 40 yaş üzeri gruplarda sırasıyla %7, %10, %26 olarak tespit edilmiştir (38).

Otuz yaşın üzerindeki her kadına rutin olarak klomifen sitrat challenge test uygulanması önerilmektedir. Açıklanamayan infertilite grubunda test anormalliliğine daha fazla rastlandığı için bu grupta tarama yaşa bakılmaksızın yapılmalıdır.

Anormal testi olanların çoğunda 3. gün FSH değerleri normal olsa dahi 10. gün FSH yüksekliği tespit edildiğinden bu durum "erken foliküler fazda gelişmekte olan foliküller, FSH ı süprese edebilir, fakat klomifen sitratın antiöstrojenik etkisine karşı gelip 10. gün FSH'ı düşüremez" şeklinde açıklanmaktadır (38). Bu bulgular ışığında masrafı azaltmak için yalnızca 10. gün FSH değerlerine bakılmasını önerenler olmasına rağmen, 10. gün FSH değerleri normal olmasına karşı sadece 3. gün değerleri yüksek olan hastalar da olduğundan (39,40), her iki günlük değere de bakılması savunulmaktadır.

Klomifen sitrat challenge testinin prediktiv değeri çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır (39,41,42). Bir çalışmada anormal testi olanlarda, kötü over cevabı nedeniyle, siklus iptali için prediktiv değer %85, gebe kalamama durumu için %100 olarak tespit edilmiştir (42). Loumage ve ark. (39) klomifen sitrat challenge test sonuçlarını 3. ve 10. gün FSH değerlerini toplayarak değerlendirmişlerdir. Toplanmış FSH değeri 26 mlu/ml üzerinde ise gebelik oranı sıfır olarak bulunmuştur.

Klomifen sitrat challenge testinin anormalleşmesi geç bir bulgudur. Oosite bağlı reproduktif potansiyelin azalması, testin anormalleşmesinden daha önce olur. Bazı hastalarda rastladığımız gibi normal klomifen sitrat challenge teste rağmen azalmış reproduktif potansiyel buna bağlı olabilir (43).

Hoffman ve ark. yaptıkları bir çalışmada (44) ovarian rezervi taramada klomifen sitrat challenge testinin parametrelerine progesteron tayinini eklemiştir. %20.6 kadında 10. gün progesteron değeri yüksek bulunmuş ve yüksek 10. gün progesteron değerleri ile azalmış over rezervi arasında iyi bir ilişki olduğu saptanmıştır. 10. gün progesteron değeri yüksek olanlarda klomifen sitrat challenge testi normal olsa bile düşük gebelik oranları elde edilmiştir. Yine aynı çalışmada LH'in over rezervini taramada belirleyiciliği saptanmamıştır. Yükselmiş 10. gün progesteron değeri, azalmış gebelik potansiyeli ile ilgisi olduğu bilinen bir parametredir (37,38,40,42). Yüksek 10. gün progesteron değeri olanların; normal 10. gün progesteron değeri olanlara göre over hiperstimülasyonunda daha fazla HMG ampülüne ihtiyaç gösterdiği, düşük E2 piki oluşturduğu ve daha az matür follikül geliştirdiği tespit edilmiştir.

İNHİBİN B değerlendirmesi: Overlerden salgılanan inhibin B nin FSH salınımını inhibe ettiği bilinmektedir. İlerleyen yaş ve azalan over rezervi ile paralel

olarak inhibin B seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. İnhibin B'nin siklusun farklı dönemlerindeki değerlerinin over rezervi yönünden bir marker olarak kullanılabilmesi ile ilgili bir çok yayın vardır. FSH değerleri ile inhibin B değerleri kombine değerlendirildiğinde over rezervini daha güvenli tahmin etmek mümkündür. İnhibin B düzeyi 45pg/ml ve altında olan olgularda gebelik oranlarının düşük olduğu gösterilmiştir.

Seifer ve ark. (45) 156 infertil kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada 3. gün FSH değerleri normal olan ancak inhibin B seviyesi düşmüş kadınlarda over rezervinin ve over cevabının azaldığını göstermişlerdir. Bu yüzden 3. gün FSH değeri normal olduğu halde inhibin B değerinin düşük bulunması over rezervinin azaldığının iyi bir göstergesidir.

Over rezervinin değerlendirilmesinde ultrasonografi: Overlerin ultrasonografideki görüntüleri ile indüksiyona verdikleri cevap arasında bağlantı olduğu görülmüştür. Özellikle over hacmi ve over içerisinde yer alan antral folliküllerin miktarı üzerinde durulmuştur. Over hacmi ve antral follikül sayısı arttıkça over rezervinin de arttığı düşünülmektedir. Sharara ve ark. (46) yaptıkları bir çalışmada yaş ile FSH değerleri arasında pozitif korelasyon, FSH değerleri ile antral follikül sayısı arasında da pozitif korelasyon saptamıştır. Over hacmi 3 cm'den küçük olanlarda, follikül sayısında azalma ve iptal edilen siklus oranlarında artma görmüşlerdir. Başka bir 108 hasta ile yapılan çalışmada (47) yaş 35'in üzerinde olduğunda artan yaş ile birlikte follikül sayısında ve over hacminde azalma, FSH değerlerinde artma görülmüştür. Syrap ve ark. (48) gebelik başarı oranlarının belirlenmesinde yaş, sigara içme alışkanlığı ve over hacminin, bazal FSH değerinden daha prognostik değeri olduğunu vurgulamışlardır.

Over biyopsisi ile yapılan overdeki follikül sayısı ve yoğunluğunun değerlendirildiği bir çalışmada da (49) follikül sayısı ve over hacminin, yaşı ileri olanlarda azaldığı görülmüştür. Over rezervini taramanın hastaların prognozunu belirlemede değeri iyice belirtilmiştir (33,35,37,38,40,42,43). Normal bazal FSH ve klomifen sitrat challenge testi olanlarda düşük reproduktif potansiyelini açıklamak zordur. Klomifen sitrat challenge testin 10. gününe eklenen progesteron tayini, normal test sonucu olanlardan %10,5'ünü anormal test sonuçlu gruba kaydırarak, testi normal olup da düşük reproduktif potansiyeli olanların oranını azaltmaktadır.

Bazal E2 değerlendirilmesi: Rezerv tahmininde önemlidir. Birincisi yüksek seviyeler hastanın follikül gelişmesinin daha ileri safhalarında olduğunu gösterecektir. İkinci olarak yüksek E2, dolaşımdaki gonadotropinleri azaltacaktır. Son olarak perimenapozal dönemdeki kadınlarda foliküler faz kısılır ve mensin 3. gününde ileri folliküler gelişim vardır. Dolayısıyla yüksek bazal E2 hastanın menapoza yaklaştığını gösterir ve şansının azaldığının işareti sayılır. Üçüncü gün E 2 değeri 75 pg/ml geçince gebelik elde edilememiştir. 45pg/ml üzerinde ise devam eden gebelik saptanmamıştır (50).

GNRH-a stimulyasyon testi (GAST):Norfolk grubu son zamanlarda reproduktif potansiyeli tayin etmede bir test ileri sürmüştür (51), GNRH-a stimulyasyon testi (GAST) olarak adlandırılır. Test leuprolid asetat 1 mg (sc) verildikten sonra siklusun 2. gününden 3. gününe kadar E2 değışikliklerinin tespitini içerir (52, 53). Gebelik oranlarının test süresince artan E2 değeri ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Pahalı olması testin kullanımını kısıtlamaktadır, ayrıca değerini ispatlaması için de ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

3) ANTİMÜLLERIAN HORMON (AMH)

Antimullerian Hormon (Mullerian İnhibing Faktor), dimerik bir glikoproteindir. 72 kDa ağırlığında, disulfid bağlarıyla bağlanmış iki monomerden oluşur (54). AMH; inhibin ve aktivin glikoproteinlerinin dahil olduğu Transforming Growth Faktor-B ailesindedir (55). Bu hormonlar dimerik glikoprotein yapısındadır, doku büyümesi ve farklılaşmasında etkilidirler (56).

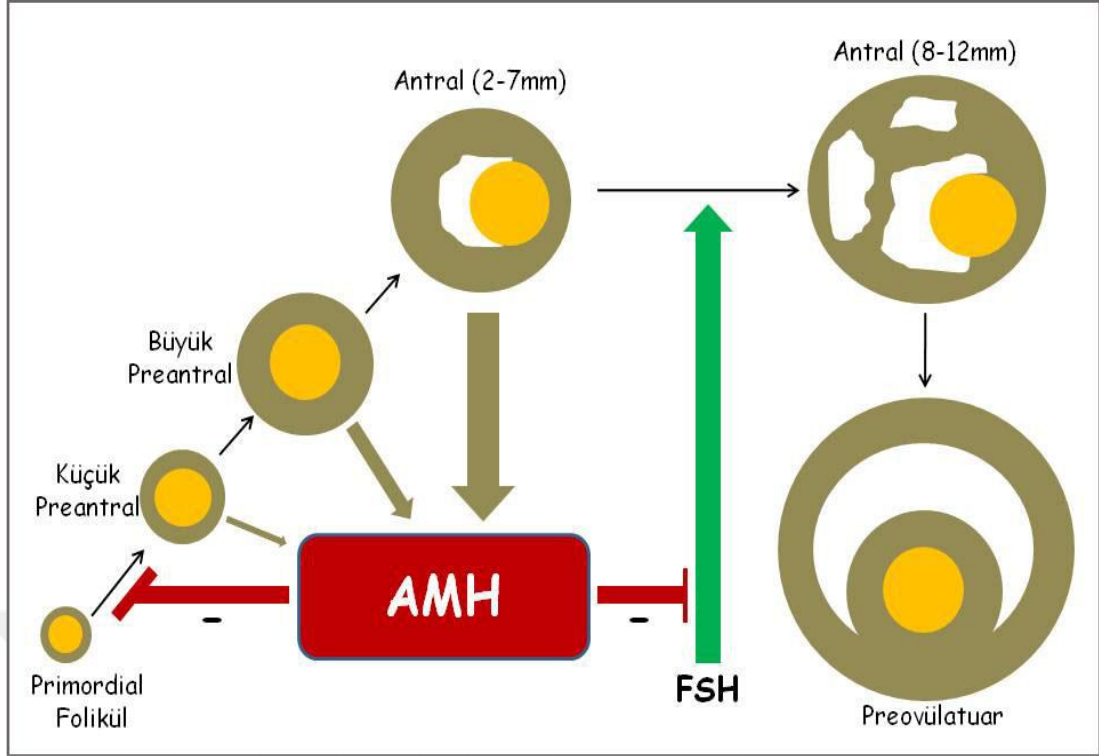
AMH, erkeklerde testisin Sertoli hücreleri tarafından, kadınlarda ise over granuloza hücreleri tarafından üretilmektedir. Fetusta; uterus, fallop tüpleri ve üst vajina bölümlerinin başlangıç dokusu olan mullerian kanalın gerilemesine neden olmaktadır. AMH, postpubertal erkeklerde spermatogenesisin düzenlenmesinde, üretken yaştaki kadınlarda da follikulogenezin düzenlenmesinde önemli rol almaktadır.

a) AMH'ın Salgılanması ve Fizyolojik Rolü

Normal bir kadında AMH seviyesi, puberte başlangıcına kadar oldukça düşüktür. Bundan sonra, AMH düzeyi menapoza kadar 2-5 ng/ml gibi düşük düzeyde kalır ve menapozdan sonra da saptanamayacak değerlere düşer. Erişkinde, kadın ve erkek değeri birbirine yakındır (2-5 ng/ml). AMH, primer folliküllerin granuloza

hücrelerinin oluşumundan hemen sonra, neonatal yaşam boyunca salgılanır. Bundan sonra, sekonder preantral folliküllerin granuloza hücreleri tarafından, prepubertal dönem ve estrogen siklusu sırasında da küçük antral foliküller tarafından salgılanır. Son bulgular, AMH'un üreme çağındaki kadında hayati önemi olduğunu göstermektedir. AMH'un, primordial follikül havuzun azalmasında, folliküllerin primordial safhadan büyüme safhasına geçiş hızının düzenlenmesinde önemli role sahip olduğu görünmektedir. AMH, primordial follikül havuzunun tüketilme hızını yavaşlatarak koruyucu rol oynamaktadır. AMH, erken antral dönemde de, FSH'a bağlı follikül büyümesini inhibe ederek, folliküllerin büyüme hızını düzenlemektedir.

AMH, transforming growth factor familyasından bir glikoprotein olup, Müllerian inhibiting substance (MIS) olarak da isimlendirilir (57,58,59,60).AMH ilk olarak sertoli hücrelerinin spesifik proteini olarak ve cinsiyet farklılaşmasında önemli rolü nedeni ile tarif edilmiştir (61). Fetal testisin sertoli hücreleri tarafından 8.gebelik haftasından puberteye kadar yüksek düzeyde salgılanan bu glikoproteinin müller kanalının gelişimini engellediği vurgulanmıştır. AMH yokluğunda, yani fetal testis olmaması halinde ise müller kanalı gelişerek, tuba uterinalar, uterus ve vagina üst kısmı oluşur (62). Görüldüğü gibi AMH genital organların gelişiminde önemli bir fizyolojik role sahiptir. Bir başka ifade ile insan gelişimi dışı yönünde gelişmeye eğilimlidir, bu ancak bir engelleyici ile yani AMH ile durdurulabilmektedir (57,58,59,62).



Primer ve küçük antral foliküllerden salgılanır, folikül büyüdükçe, sekresyonu azalır. AMH, recruitment başlangıcında ve FSH'nın foliküler gelişimi engelleyici yönde etkilidir.

Şekil 2. AMH Sekresyonu ve Etkisi

AMH, çapı 6mm. ye kadar olan primer, preantral ve antral foliküllerden salgılanır. Sentezi folikülün granülosa hücrelerinde yapılır. Folikül büyüdükçe sekresyon azalır. 8mm den büyük foliküllerden salgılanması çok azdır. 8-10mmden büyük foliküllerden salgılanmaması dominant folikül seleksiyonu için gereklidir (58,63). AMH salgısı FSH etkisinde değildir (65).

Kız çocuklarında, AMH sekresyonu 36.gebelik haftasından başlayarak, menopoza kadar devam eder (66). Doğum sırasında çok düşüktür, ilk 2-4 yıl içinde minimal bir artış gösterir. Genellikle puberteye kadar salgılanmadığını ifade etmek yanlış olmaz. Yaşam boyunca, kadınlarda AMH düzeyi erkeklerden daha azdır (57,64). Ooforektomi sonrasında 3-5 gün gibi kısa zamanda ölçülemeyecek düzeylere iner (67).

AMH, foliküler gelişime inhibe edici yönde etki eder. Bu etkisini hem recruitment döneminin başlangıcında ve hem de antral foliküllerin FSH'a karşı sensitivelerini azaltarak seleksiyonda rol oynar (58,59) (Şekil-2). Böylece aşırı foliküler recruitmentı ve foliküler gelişimi engelleyerek, fizyolojik sınırları

belirleyici rolü vardır. AMH yokluğunda recruitment hızı artarak, foliküler havuzun hızla tükenir (68).

AMH düzeyinin siklus boyunca sabit kaldığını gösteren çalışmaların yanında (70,71), erken luteal fazda azalma olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (72). AMH değerlerinin siklustan siklusa oldukça sabit olduğu da gösterilmiştir (70,71). Oral kontraseptif kullanımı ile de AMH seviyesinin etkilenmediği gösterilmiştir (73). Buna karşılık, ovülasyon indüksiyonu uygulanan kadınlarda ise AMH seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (57,65).

b) Klinik uygulamalarda AMH

AMH, başta over rezervinin güvenilir bir göstergesi olmasının dışında, PKOS tanısında, kötü yanıt ve OHSS öngörülmesinde umut veren önemli bir belirteçtir. Granüloza gücreli over tümörlerinde de bir belirteç olarak yararlı olabilir (57,74,75). Bunlardan başka erkek infertilitesinde, sertoli hücrelerinin fonksiyonunun da göstergesi olabilir. Böylece infertil erkeklerde spermatogenez hakkında bilgi verebilir (57,61,62). Erkeklerde puberte öncesinde testosteron sekresyonu olmamasına rağmen, yüksek düzeyde AMH varlığı testis dokusunun önemli bir göstergesi olup, androjen insensitivite sendromu gibi genital interseks anomalilerin ayırıcı tanısında rol oynar (62).

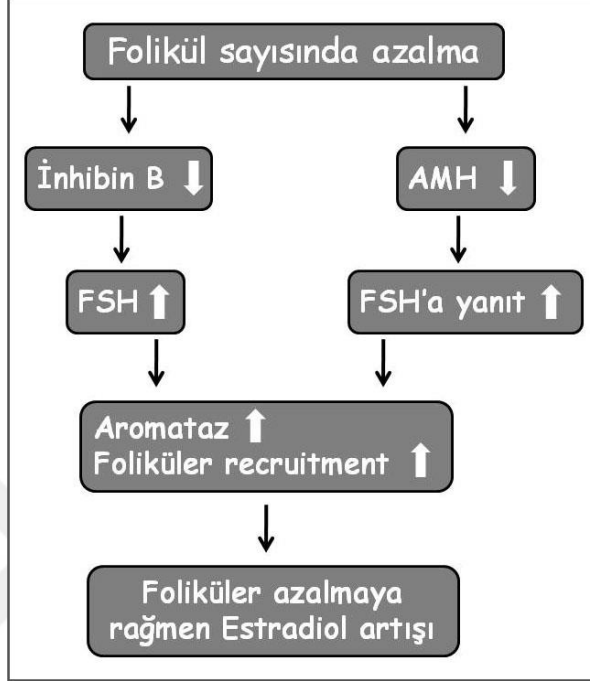
c) Reprodüktif yaşlanma ve over rezervi

Bilindiği gibi overdeki maksimum oosit sayısı intrauterin 24. hafta dolayındadır. Dinamik bir fizyolojiye sahip overlerde bu maksimal oosit sayısı, intrauterin 24. haftadan itibaren foliküler gelişim ve atrezi sonucunda azalmaya başlar ve bu azalma menopoza kadar sürer. Bu germ hücrelerindeki azalma, bazen hızlanarak erkenden tükenir ve infertil kadınlarda önemli bir sorun olarak karşımıza çıkar. Bu durumun belirlenmesi, yani overdeki foliküler rezervin saptanabilmesi çok önemlidir. Ancak reproduktif yaşlanmanın erken döneminde, folikül azalmasına bağımlı olarak gelişen kompensatuar mekanizmalar sonucunda, gerek klinik ve gerekse hormonal değerlendirmeler, azalmış folikül gerçeğini yansıtmaz (76)(Şekil-3)

Over rezervinin bilinmesinde AMH ölçümünün başlıca yararları aşağıda sıralanmıştır;

1.Hastanın gebelik oranı hakkında bilgilendirilmesi,

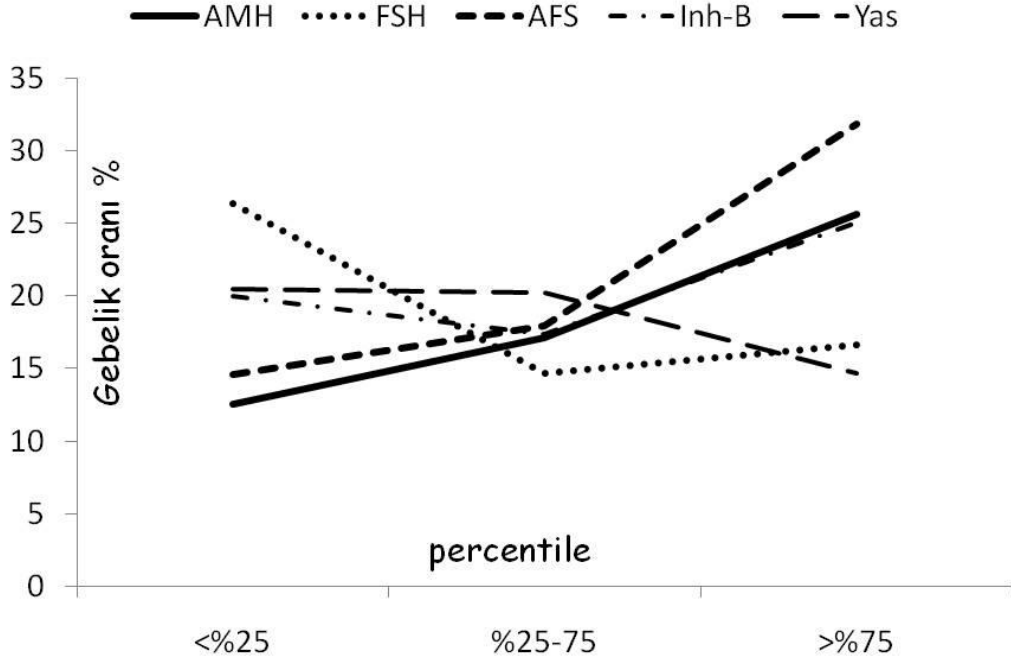
- 2.İleri yaştaki hastanın kontrasepsiyon planlamasına yardımcıdır,
- 3.Tedavide maliyet belirlenmesinde yararlı olabilir,
- 4.Oosit donasyonu veya evlat edinmede yardımcı olabilir.



Folikül sayısı azalmaya başladığında, kooordine kompensatuar mekanizmalar sonucunda estradiol sekresyonu devam eder (75).

Şekil 3. Folikül Azalmasına Karşı Gelişen Kompensatuar Mekanizması

Over rezervinin yanlış veya eksik değerlendirilmesinin olumsuz sonuçlarını da hatırlatmakta yarar vardır. Kadında mevcut oosit miktarını, yani over rezervini göstermek amacıyla AMH ölçümü giderek yaygınlaşmakta ve kabul görmektedir. Over rezervini en erken dönemde gösteren bir belirteç olduğu düşünülmektedir (57,63,73). Dr. Şahmay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da gösterildiği gibi, bu yeni over rezerv göstergesinin diğerlerinden daha güvenilir olduğu, AMH değerlerine en yakın belirleyici testin basal antral folikül sayısı olduğu ortaya konmuştur (77) (Şekil-4). Antral folikül sayısı ile ilişkisi açısından değerlendirildiğinde AMH; İnhibin B, FSH ve E2'ye oranla en güçlü ilişkiye sahiptir. AMH seviyesinin, FSH ile etkileşimi yok veya çok azdır (63,75)



Bu verilerde PCOS olanlar dahil edilmemiştir (77).

Şekil 4. Folikül Rezerv Testlerinde AMH, AFS (Antral Folikül Sayısı), Yaş, İnhibin-B ve FSH ile Karşılaştırılması

AMH ölçümüne değer kazandıran başlıca özellikleri aşağıdaki şekilde sıralanabilir;

1. Sikludan siklusa ve siklus içinde de özellikle foliküler fazda oldukça sabit düzeylerdedir.
2. Tek ölçüm yeterlidir.
3. Küçük antral folikül (<12mm) sayısı ile yakından ilişkilidir.
4. Overin foliküler yapısının tek markörüdür.
5. Kötü yanıt veya aşırı yanıtın da ön görülmesinde yararlıdır.
6. Over rezervinden başka patolojilerin de değerlendirilmesinde yararlıdır.

Ancak, diğer over rezervini gösteren testler gibi AMH değeri de hastaların tedaviye alınıp alınmaması konusunda kesin bir belirteç değildir (57,68). Ancak hastanın kronolojik yaşı veya antral folikül sayısı gibi ek değerlendirmeler daha kesin bilgi verebilecektir.

Bulunan basal AMH değerleri maliyeti azaltmak açısından, daha yoğun olmayan protokoller uygulanmasına olanak sağlayabilir (57,75,78).

Polikistik overli kadınlarda da antral folikül sayısı ile serum AMH arasında paralel ilişki vardır (59). Bu fazlalık folikül sayısının fazlalığından ziyade granülosa hücrelerinin sayısındaki artışla ilgilidir. Yapılan alıŐmalar polikistik over sendromlu kadınlarda foliküllerindeki granülosa hücrelerinin, PKOS'lu olmayan foliküllere oranla 75 kat daha fazla olduğunu göstermiŐtir (79). Ayrıca PKOS'da hemen hemen ilk belirteçlerden biridir (66)

PKOS'lu hastaların gerek serum ve gerekse foliküler sıvılarındaki artmış AMH değerleri, immature oosit sayısının artışı ile birlikte (66). Bu bulgular, AMH'nın PKOS'da oosit matürasyonunu inhibe ederek, folikül gelişim bozukluğundan sorumlu olabileceğini göstermektedir (59).

B) POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)

1. TANIM

PKOS reproduktif yaştaki kadınlarda yaklaşık %4-12'sinde görülmekte ve kadınlarda en sık görülen reproduktif endokrinopatisi olarak kabul edilmektedir (80,81). Genellikle prepubertal dönemden itibaren baŐlayan menstruel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (82).

Polikistik over sendromu, santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstrapanduler dokular arasındaki, reproduktif yaŐamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen kronik seyreden, yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen kompleks bir hastalıktır (83,84). PKOS genellikle prepubertal dönemden itibaren baŐlayan menstruel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (82). Bu semptomları gösteren kadınlarda overleri polikistikdir ve bu anatomik yapı ultrasonografi ile görüntülenebilir, ancak polikistik ovaryan morfoloji bu klinik belirtileri göstermeyen kadınlarda da bulunabilir (85).

2. TANI KRİTERLERİ

PKOS tanısı koymak için en uygun tanı kriterleri hakkında tam bir fikir birliği henüz yoktur. Birçok konsensus PKOS tanısını en doğru biçimde koyabilmek için bir araya gelmiş ve ovulatuvar disfonksiyon, hiperandrojenemi, polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin dışlanması gibi tanı kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

NIH tanı kriterleri: 1990'da NIH/NICHD (National Institute of Health/National Institute of Child Health and Human Development) sponsorluğunda yapılan ortak karar toplantısında minimal PKOS tanı kriterleri tanımlanmıştır; buna göre major olarak kronik anovulasyon, klinik veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulguları olması, diğer nedenlerin ekarte edilmesi polikistik over tanısı için gereklidir.

Tablo 1. NIH'e Bağlı National Institute of Child Health and Human Disease (NICHD) Konsensusunda Kararlaştırılmış PKOS Kriterleri (1990)

Major Kriterler;
1- Klinik ve/veya lab. ile konfirme edilmiş hiperandrojenemi 2- Kronik oligo-anovulasyon 3- Over, adrenal, tiroid ve hipofiz'e ait spesifik patolojiler ekarte edilmeli
Minör Kriterler;
1- İnsülin direnci 2- Hirsutizm ve obezitenin perimenarşta başlaması 3- Artmış LH/FSH oranı 4- Hiperandrojenemi ile birlikte intermittan anovulasyon

Rotterdam tanı kriterleri: Diğer tanım, European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından 2003 yılında Rotterdam kentinde yapılmıştır. Buna göre aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığı polikistik over sendromu tanısı koydurmaktadır.

Tablo 2. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) Tarafından Rotterdam'da Belirlenen PKOS Tanı Kriterleri (2003)

PKOS TANI KRİTERLERİ (ROTTERDAM 2003);

- 1- Oligo ve/veya anovulasyon
- 2- Klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- 3- Polikistik overler

Bu toplantıda ayrıca bu semptomlara yol açabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesi gerektiği de vurgulanmıştır (86).

Polikistik overlerin ultrasonografik tanımı ise her overde 2-9 mm çaplı ≥ 12 folikülün overin korteksinde inci kolyesi gibi dizili olması ve / veya >10 ml over hacmi olarak yapılmıştır (87). Bu bulguların tek bir overde görülmesi tanı için yeterlidir.

Androgen Excess Society (AES) tanı kriterleri: PKOS tanımı ile ilgili devam eden tartışmalar nedeni ile Androgen Excess Society (AES)'de daha çok androgen fazlalığının çeşitli yönleri üzerinde duran kriterler ileri sürülmüştür. Ultrasonografide izole polikistik overbulguları gösteren fakat PKOS'un diğer klinik veya biyokimyasal özelliklerini göstermeyen, hiperandrojenizm ve hiperinsülinemili hastalardan oluşan farklı bir grubu tanımlamışlardır (88).

Tablo 3. Androgen Excess Society Tarafından Belirlenen PKOS tanı Kriterleri (2006)

PKOS TANI KRİTERLERİ (AES 2006);

- 1- Klinik ve/veya laboratuvarla konfirme edilmiş hiperandrojenizm
- 2- Oligo-anovulasyon ve/veya PKO görüntüsü (Tanı için bu iki bulgudan birinin olması yeterli)

3. EPİDEMİYOLOJİ

a) Sıklığı

Reprodüktif yaştaki kadınların yaklaşık %4-12'sinde görülen PKOS, kadınların en sık görülen reprodüktif endokrinopatisidir (89,90,91). PKOS'un tahmini sıklığı çalışma yapılan popülasyon ve overlerin ultrasonografik görüntülenmesinin tanı kriterlerine dahil edilip edilmesine göre değişebilir. Tipik klinik görünümün varlığında sonografik olarak polikistik overlerin görülmesi, sendromun tanısını desteklerken, hiperandrojenizm hikayesi olmayan normal ovulatuar kadınlarda da polikistik overlerin bulunabileceği gösterilmiştir (92). Daha da ötesi PKOS'lu kadınların az bir kısmında ultrasonografi ile takipte normal folikül gelişimi ve düzenli ovulasyon olduğu görülmüştür (93). Sonuç olarak, tanı için polikistik overin tespiti klinik olarak uygun görülmektedir (89). Bununla birlikte, polikistik overlerin morfogenezi hastalığın yegane şartı değildir.

b) Familyal Görüş

PKOS'un ailevi olabileceği bildirilmiştir (94). Hiperandrojenizm, anovulasyon ve polikistik overlerin klinik ve laboratuvar tetkiki kullanılarak yapılan birkaç araştırmada PKOS'un birinci derece akrabalar arasındaki sıklığı araştırılmış ve sonunda etkilenmiş kadınların anne ve kız kardeşlerinde PKOS ihtimalinin normal kontrol kadınlarıkinden yüksek olduğu bildirilmiştir.

Bir çalışmada normal kadınların kızkardeşlerinin %22'sinde de PKOS, %24'ünde hiperandrojenemi bulunmuştur. PKOS'lu kadınların analizinde ise kızkardeşlerin %66'sında, annelerin %52'sinde sendrom belirlendi ki, bu oranların kontrol ailesinde görülenden önemli oranda yüksek olduğu bildirilmiştir (95). Sonuç olarak yapılan diğer benzer çalışmalar da değerlendirildiğinde bu bulgular göstermektedir ki PKOS'lu kadınların birinci derece akrabaları PKOS için anlamlı derecede risk altındadırlar. Bu bulgular hiperandrojeneminin bir genetik temeli olabileceğini, kısmen de hastalığın ailevi olabileceğini desteklemektedir.

4. FİZYOPATOLOJİ

PKOS'un fizyopatolojisi çok sayıda klinik ve deneysel verilere rağmen kesinlik kazanmış değildir. Ancak olayın temelinde yatan esas nedenin kronik anovulasyon

olduğu ileri sürülmektedir. PKOS'taki kronik anovulasyonu, hiperandrojenizm ve hiperinsülinemiği anlayabilmek için çeşitli hipotezler ortaya konulmuştur.

Tablo 4. PKOS Fizyopatolojisini Açıklamak İçin Kullanılan Hipotezler

- a) LH puls sıklığı ve amplitüdünde artışa yol açan hipotalamo-pitüiter-over aksındaki değişiklikler.
- b) İntraovaryan faktörler.
- c) Egzajere adrenarş
- d) İnsülin rezistansı
- e) Beta hücre disfonksiyonu
- f) Obezite
- g) Genetik

a) Hipotalamo - pitüiter - over aksındaki değişiklikler

PKOS'ta LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonunun arttığı tespit edilmiştir. Bu değişikliklere GnRH pulse sıklığının artışı, GnRH'ya yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir (96). Bu olgularda kronik olarak karşılanmamış yüksek düzeylerde serbest östrojen, direkt olarak gonadotropin sentezine etki ederek ve/veya GnRH'ın kendi GnRH reseptörlerini arttırmasını uyararak pitüiter sensitiviteyi arttırabilir (97).

PKOS'lu hastalarda LH'un aksine hipofizer FSH sekresyonununun erken foliküler fazda belirgin şekilde yetersiz olduğu saptanmıştır (98). Düşük FSH düzeyinin nedeni tam olarak anlaşılammakla birlikte, kronik karşılanmamış östrojenin negatif geri denetim etkisi olabileceği ileri sürülür ve persistan, hızlı LH puls frekansındaki artış PKOS olgularında LH/ FSH oranının artmasına neden olur (99).

LH, teka hücrelerinden androjen sentezini düzenlerken, FSH granüloza hücrelerinin aromataz aktivitesini düzenler. LH konsantrasyonu FSH'ya göre artarsa overler öncelikle androjen sentezlerler. Hiperandrojenemi de PKOS'da artmış LH sekresyonu ile oluşan klinik bir sonuçtur.

Pitüiter LH sekresyonuna neden olarak öne sürülen diğer bir durum PKOS'lu olgularda var olan hiperinsülinemi ve / veya artmış serbest IGF-1 (insülin like growth faktör-1) varlığıdır. Androjenler ve östrojenler LH etkisini negatif yönde etkilerken,IGF'ler pozitif yönde etkiler. Ayrıca PKOS'lu kadınların eksojen dopamine

sensitif olduğu gözlenmiş ve GnRH salınımının endojen dopaminerjik inhibisyonunun, bu kadınlarda yetersiz olduğu gösterilmiştir (100).

b) İntroovaryan faktörler

Normal folikül gelişimi ve östrojen sentezi için belli miktarda intraovaryan androjen gereklidir. İki hücre - iki gonadotropin teorisine göre, teka hücreleri LH'ya yanıt olarak androjen sentezler ve bu yolla üretilen androstenedion düşük konsantrasyonlarda, granulosa hücrelerinde aromataz enzimi ile östrojene dönüştürülür. Aromatazın aktivitesini ise FSH belirler (101).

PKOS gelişiminde çeşitli intraovaryan enzim eksiklikleri ileri sürülmüştür. Granulosa hücrelerindeki aromataz eksikliğinin ovaryan hiperandrojenizme neden olması beklenebilir ancak PKOS'lu olguların granulosa hücre kültürlerinde in-vitro yapılan çalışmalarda normal kontrollere göre aromataz eksikliği gösterilememiştir.

Serbest E2 ve androstenedionun periferik dönüşümünden oluşan östron (E1)'un negatif feedback etkisi ile FSH düşer. PKOS'lularda FSH'nın tam suprese olamaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılmakta fakat foliküller, tam maturasyon ve ovulasyon safhasına ulaşamamaktadır. Foliküller 2-8 mm çapında küçük kistler şeklinde kalıp birkaç ay devamlılık gösterirler. Bir kısım folikül atreziye giderken, başka bir folikül grubu ayrı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi ovaryan stromal dokuyu artırır. Artmış stromal doku LH uyarımı ile androstenedion ve testosteron sentezini artırır. Artmış androjen seviyesi de normal foliküler gelişmeyi önlerken prematür folikül atrezisini indükler. Overlerin wedge rezeksiyonu veya laparoskopik koterizasyon ile normal sikluslarına geri dönebilmesi bu olayı desteklemektedir (102).

c) Egzajere adrenarş

Adrenarş, adrenal androjen (DHEAS ve DHEA) yapımı ile ortaya çıkan, pubik ve aksiler kıllanma ile karakterize bir evredir.

PKOS, ancak peripubertal aşırı adrenarş ve fizyolojik insülin rezistansı ile birlikte olunca gelişir. Yani başka nedenlerle puberte dönemi dışında gelişen insülin rezistansı olgularında, örneğin tip 2 diabetes mellitus ve akromegali olgularında PKOS gelişmez. Fiziopatolojik mekanizmanın pubertal başlangıç göstermesi önemlidir. Yen ve arkadaşları 1976'da bu sendromun orjininin, seksüel maturasyonun erken dönemlerinde oluşan bir adrenal bozukluk olduğunu ileri

sürmüşlerdir. Egzajere adrenarş teorisine göre PKOS geliştirmeye aday kızlar, adrenarşı abartılı yaşarlar.

PKOS'lu kadınların yaklaşık %50 'si adrenal glandın zona retikularisinden artmış androjen üretimine işaret eden yüksek DHEAS ve 11 B-hidroksiandrostenedion seviyeleri gösterir.

PKOS patogenezinde egzajere adrenarşın tetikleyici rolünün olabilmesi hiperandrojenemisi olan adölesan kızlarda adrenal bez fonksiyonlarının daha da incelenmesini gerektirmektedir.

d) İnsülin rezistansı

Pankreas B hücrelerinden salgılanan insülin, vücuttaki tüm hücreler tarafından glukoz salınımını stimüle eder. Hücreler insüline direnç gösterdiği zaman insülin direncinden bahsedilir. Pankreas tarafından daha fazla insülin salglanır ve sonuç olarak hiperinsülinemi ortaya çıkar. PKOS'lu kadınlardaki insülin rezistansının patofizyolojisi henüz kesinlik kazanmamıştır. İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında sık görülür. Bu hastalarda, Dunaif ve arkadaşları tarafından insülin aksiyonunda bir postreseptör defekt öne sürülmüştür (103). Bu çalışmada PKOS'lu kadınların yaklaşık %50'sinde fibroblastlarda insülin bağlanmasını takiben, azalmış insülin reseptör tirozin otofosforilasyonu gösterilmiştir. PKOS'da insülin reseptöründe artmış serin fosforilasyonu olur (103,104,105,106). Normalde insülin bir kez reseptöre bağlanınca spesifik tirozin rezidülerinin fosforilasyonu gerçekleşir ve bu da reseptörün intrasitoplazmik kısmının insülin reseptör-substrat-1 gibi diğer hücre içi substratların fosforilasyonuna izin verir . Bu sayede adipoz doku ve iskelet kasında glukoz transporter protein-4 (GLUT-4) aracılığıyla hücre içine glukoz transportu sağlanır.

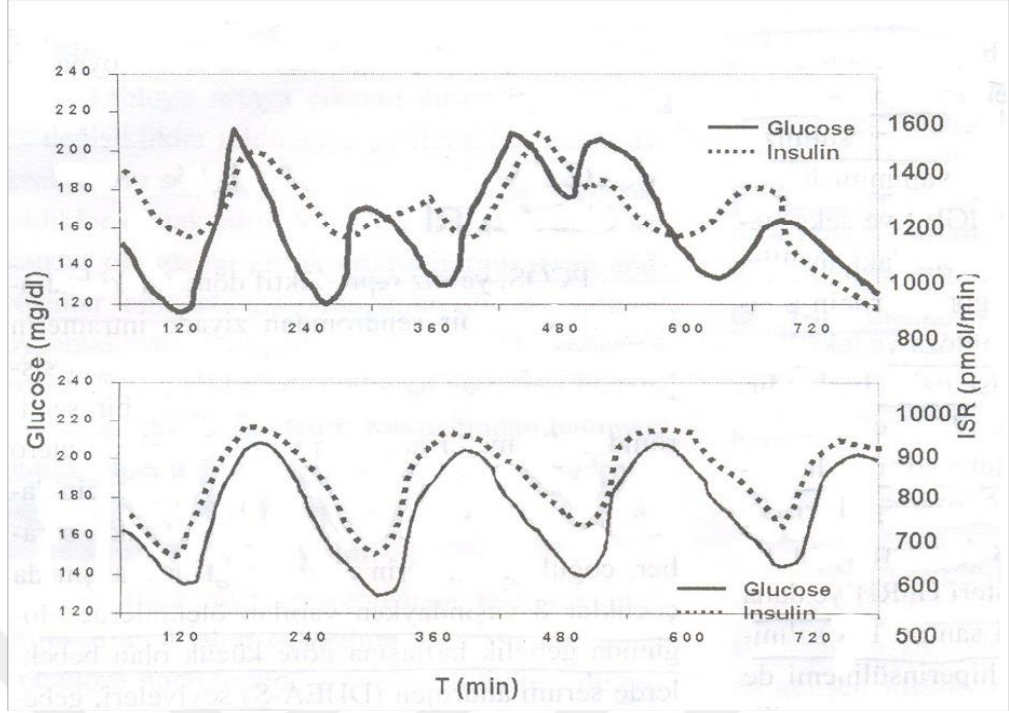
İnsülin reseptörlerindeki tirozin rezidülerinin fosforilasyonu gerçekleşirken, reseptörde serin rezidüsü fosforile olduğunda, bu durum reseptördeki tirozin rezidülerinin fosforile olmasını engeller. Serin fosforilasyonu olursa postreseptör etki inhibe olur, GLUT-4 glukoz transportu yapamaz (107,108,109). Bu durumun genetik defektten kaynaklanabileceği düşünülmektedir ve buna neden olabilecek aday genler günümüzde halen araştırma konusudur.

İnsülin direnci ölçümünde standart olan öglisemik klemp tekniği uygulanır. Uygulama zorluğu açısından bu test ancak bilimsel çalışmalarda diğer testleri değerlendirmede gold-standart test olarak kullanılmaktadır. Pratikte kullanılan ölçümlerden biri, açlık glukozunun açlık insülinine oranıdır. 4,5 altındaki oranların insülin direncine işaret ettiği belirtilmektedir (110). Bozulmuş glukoz toleransını göstermede etkili bir yöntem de 75 gram glukoz ile 2 saatlik glukoz tolerans testidir.

İnsülin birçok yolla endojen androjen üretimini artırır. Periferik direnç nedeniyle insülin düzeyleri arttığında, artan insülin IGF-1 reseptörlerine bağlanır ve LH stimülasyonuna yanıt olarak teka hücrelerinden androjen üretimini artırır (111). Artmış insülin aynı zamanda karaciğerden seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üretimini azaltır ve dolaşımdaki serbest testosteron düzeyleri artmış olur (103). Ayrıca hiperinsülinemi karaciğerden IGF bağlayıcı protein-I (IGFBP-I) salınımını azaltarak over folikül maturasyonu ve steroidogeneizde önemli düzenleyici rol oynayan IGF-1 ve IGF-2'nin artmasına yol açar (112,113). İnsülinin bir etkisi de sitokrom p-450c enzim aktivitesini arttırmaktır, over ve adrenalden steroid hormon sentezinde görevli bu enzimin artmasıyla androjen düzeyleri artar (114).

e) Beta hücre disfonksiyonu

PKOS'da beta hücre disfonksiyonu gösterilmiştir (115). Bu olgularda bazal ve postprandial sekretuar insülin cevabı, kiloya göre eşleştirilen normal androjen seviyelerine sahip kontrollerle karşılaştırılarak, beta hücre disfonksiyonu ortaya konmuştur (116). PKOS'lularda postprandial insülin sekresyonunun pulsatilitesi normal fakat amplitüdü azalmıştır ve bu durum tip 2 diyabetteki durumla benzerlik gösterir (117)



Şekil 5. Normal ve Aberan İnsülin Sekresyonu

Hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm ilişkisinde hangi olayların primer olduğu tartışma konusu olsa dahi hiperinsülinizmin primer, hiperandrojenizmin sekonder olduğu düşünülmektedir.

f) Obezite

Obezite normal ovulasyonu bozan üç değişiklik yapmakta olup bunlar;

- i) Periferde androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artış.
- ii) Serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma.
- iii) Overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış.

Obezite PKOS gelişimini predispoze ederken, hiperandrojenemi de obeziteyi arttırmaktadır. Bu şekilde PKOS ile obezite arasında bir kısır döngü oluşmaktadır.

g) Genetik

Pek çok çalışmaya rağmen kalıtım şekli henüz gösterilememekle beraber PKOS'un ailevi yönleri, kalıtımsal olması ile ilgili ipuçları vermektedir. Etkilenmiş ikizlerde açlık insülin düzeyleri ve serum andojen konsantrasyonları bakımından bir uygunluk gösterilmesine rağmen, ikiz kız kardeşlerde yapılan çalışmalar polikistik

overler için güçlü genetik veriler ortaya koymamaktadır (118,119,120). Benzer şekilde, PKOS vakalarında sayı veya yapı bakımından kromozom anomalisi de gösterilememiştir (121,122,123).

PKOS 'un genetik araştırmalarında bugüne kadar yapılan çalışmaların hepsinde hastalıkla ilişkili anormalliklere yönelinmiş ve steroid hormonlar, karbonhidrat metabolizması ve gonadotropin sekresyonu ile ilgili aday genlere odaklanılmıştır. Bu genler arasında stereoid biyosentezinde rol oynayan CYP17, CYP11A ve CYP21 genleri PCOS 'la ilişkisinin varlığı yönünden incelenmiştir. Kapsamlı alışmalar olmamakla birlikte CYP11A'nın allel varyantlarının aşırı androjen sentezinde ve PKOS 'un hirsutizmde rolü olduğuna dair deliller vardır. Aksine CYP17 ve CYP21genlerinin incelenmesi sonucu PKOS'daki rollerini destekleyecek bulguya rastlanmamıştır (124,125,126,127).

Trinukleotid (CAG) tekrar sayıları ve androjen etkisi arasındaki ters ilişkinin ışığı altında androjen reseptör geni PKOS'da aday bir gen olarak durmaktadır (124,125,128). İlave olarak SHBG allelinde missens mutasyon ve frame shift mutasyona bağlı olarak bir vakada gebelik sırasında hiperandrojenizmin olması ve 4 vakada PKOS olması bu proteinin genetik bir rolü olabileceği konusunda uyarıcıdır (129).

PKOS'lu kadınlarda insülin direncine eğilim olması nedeni ile karbonhidrat metabolizmasında rolü olan genler incelenmiştir. Yapılan iki çalışmada insülin reseptör gen lokusu yanındaki bir bölgenin PKOS ile ilgili olduğu bildirilmiştir (130,131).

Sonuç olarak bu bölge önemli sayılır ve PKOS için aday bir gen içerebilir. Bu metabolizmada PKOS için diğer aday genler leptin, resitin ve TNF-alfa'dır. Ancak son ikisi için bir ilişki ortaya konmamıştır (132,133,134). Gonadotropin sekresyonu bakımından PKOS için aday gen çalışması, çok az yapılmıştır. Dopamin, GnRH sekresyonunu inhibe ettiğinden dopamin reseptör gen değişiklikleri PKOS'daki artmış LH sekresyonuna katkıda bulunabilir (135).Erken dönemlerdeki tarama çalışmaları follistatin geninin, PKOS'da aşırı eksprese edildiğini göstermiştir (136).

Aktivite bağlayıcı bir protein olarak follistatin aktivitesinin artması, FSH düzeyini azaltarak foliküler arresti açıklayabilir. Bununla birlikte pek çok çalışma follistatin geninin PKOS fenotipi ile ilişkisini ortaya koymamıştır (137).

5. KLİNİK VE LABORATUAR ÖZELLİKLER

Menstruel düzensizlik: Menstruel düzensizlikler genellikle prepubertal dönemde başlar ve menarş gecikebilir. Menstruel düzensizlik oligomenore (yılda 9 menstruel periyoddan daha az adet görme) veya amenore (3 ay veya daha fazla adet görmeme) şeklinde olabilir. Menstruel düzensizlik sonucunda sikluslar sıklıkla anovulatuvar ve artmış endometrial hiperplazi riski vardır.

PKOS tanısı için bakılan minimal laboratuvar testleri arasında, amenore mevcut ise β hCG de olmalıdır. Bunun dışında mutlaka serum prolaktin, FSH ve LH, TSH düzeyleri istenmelidir. Bu tahliller ile prolaktinoma, tiroid hastalıkları veya yüksek serum FSH düzeyi ile karakterize primer overyan yetmezlik gibi PKOS ile karışabilecek hastalıklar ekarte edilebilir.

Hiperandrojenizm: Polikistik over sendromu olan birçok hasta hiperandrojenizmin klinik ve biyokimyasal belirtilerini gösterirler. Ancak tanı için yeterli değildir.

Hiperandrojenizmin major klinik bulguları arasında hirsutizm, akne ve erkek tipi saç dökülmesi sayılabilir. Aşırı androjen üretimi sonucu görülen virilizm, ses kalınlaşması veya kliteromegali çok nadiren görülür ve mutlaka bu belirtilerin varlığında androjen salgılayan tümörler dışlanmalıdır. Hirsutizm terminal tip kılırlarda artış ve kalınlaşma olarak tarif edilir.

Hirsutizm olan PKOS'lu kadınların vücudunda erkek tipi kıllanma görülür. Genellikle dudak üzerinde, çenede, periaerolar bölgede, sternum ortasında, linea alba boyunca ve alt karın bölgesinde görülür (Şekil 6).

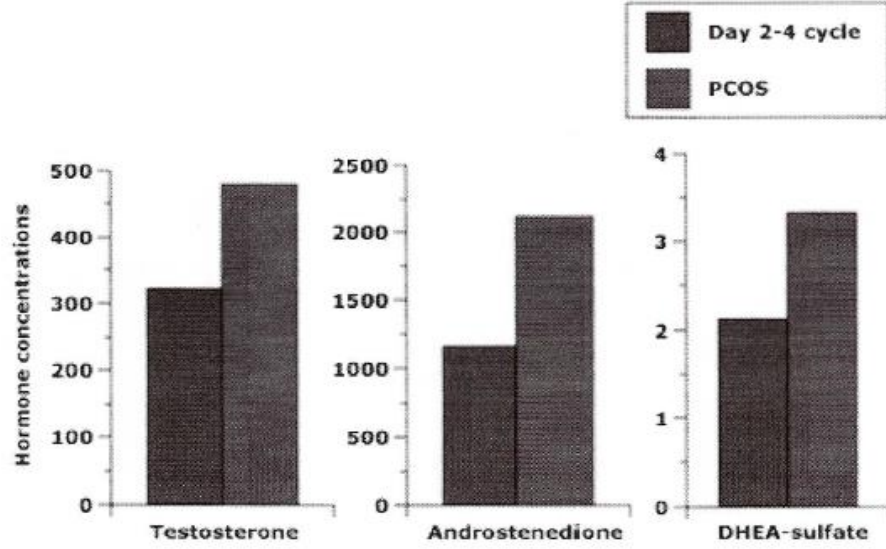


32 yaşında polikistik over sendromu ve ekzojen obezitesi olan bir hasta. Hastada Cushing Sendromu'nda görülen "aydede yüzü", plethora, akne, hirsutizm görülmekte ve kortizol seviyeleri ise normal düzeylerde. *Courtesy of David N Orth, MD.*

Şekil 6. PKOS'ta Obesite ve Cushingoid Görünüm

Serum androjenleri: Rutinde hafif hirsutizmi olan kadınlarda serum androjen düzeylerine genellikle bakılmaz. Ancak orta-şiddetli hirsutizmi olan hastalarda total testosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeyi olası androjen salgılayan tümörleri ekarte etmek için istenebilir.

Polikistik over sendromu olan kadınlarda serum androjen düzeyleri %50-90 oranında artmış bulunur (Şekil 7) . Androjenler; overlerden, adrenal korteks veya her ikisinden de salgılanabilir (Tablo 5). Serbest testosteron düzeyi hiperandrojenemi varlığını ortaya koymada en sensitif testtir. Bu artmış insülin ve androjen düzeyleri aynı zamanda karaciğerde seks hormon bağlayıcı globulin seviyesinin azalması ile ilgilidir. Fakat her zaman serbest testosteron düzeyi güvenilir değildir.



Ortalama serum testosteron düzeyi, androsenodion (pg/ml) ve DHEA-sülfat düzeyi mensin 2. ve 4. günlerinde 10 normal kadında ve 19 PKOS'lu kadında bakıldı. PKOS'lu grupta bütün serum androjen düzeyleri yüksekti. Fakat bazı PKOS hastalarında da serum androjen düzeylerine normal olarak rastlandığı görüldü. *Data from Devane, GW, Czekala, Am J Obstet Gynecol 1975; 121:496.*

Şekil 7. Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Artmış Serum Androjen Düzeyleri

Diğer biyokimyasal belirteçler arasında artmış serum LH düzeyi, normal serum E₂ düzeyi ve artmış serum estron düzeyleri sayılabilir. Bütün bu belirteçler her hastada görülmeyebilir ve tanı koymak için gerekli değildir.

Tablo 5. PKOS'ta Serum Androjen Düzeyi Kaynakları

Androjenler	Over (%)	Adrenal (%)	Periferik dönüşüm
DHEA-S	<5	>95	0
Androstenedion	60	35	5
Testosteron	60	5	35
Dihidrotestoteran	0	0	100
3-androstenedion glukronide	0	0	100

Pelvik ultrasonografi: Polikistik over sendromunda NIH kriterlerine göre ultrasonografide polikistik over görüntüsü tanı için gerekli değildir. Polikistik over görüntüsü; idiyopatik hirsutizmi olan kadınlarda, androjen salgılayan tümörlerde veya normal kadınlarda da görülebilir.

Rotterdam kriterlerine göre ultrasonografide polikistik over görüntüsü tanı kriterleri ise her overde 2-9 mm çaplı ≥ 12 folikülün overin korteksinde inci kolyesi

gibi dizili olması ve / veya >10 ml over hacmi olarak yapılmıştır (87) (Şekil 8). Tek bir overde görülmesi tanı için yeterlidir.



Şekil 8. USG'de Polikistik Over Görüntüsü

Duygudurum bozuklukları: PKOS ve duygudurum bozuklukları arasında ilişki kanıtlanmıştır. Aynı BMI sahip insanlarda yapılan çalışmalarda depresyon, anksiyete ve yeme bozuklukları polikistik overli hastalarda daha sık görülmektedir. Androgen Excess Society, her PKOS hastasının duygudurum bozuklukları açısından değerlendirilmesi gerektiğini vurgular (140). Sonuç olarak hastaların yaşam kaliteleri mutlaka sorulmalı ve araştırılmalıdır.

Obezite: Obezite, ölçülebilen vücut ağırlığının, ideal vücut ağırlığından %20 fazla olması ya da vücut kitle indeksinin (BMI=kilo/boy uzunluğunun karesi) 30 kg/m² ve üstünde olması olarak tanımlanır. Obezite PKOS'lu kadınların %50'sinden fazlasında izlenmektedir. Farklı serilerde %10 ile %75 arasında oranlar bildirilmiştir (138).

PKOS olmayan obez kadınlarla kıyaslandığında PKOS'lu kadınlarda genellikle üst vücut veya santral yağ dağılımındaki artma, artmış bel/kalça oranına neden olur. Bu yağ dağılım paterni androjenik obezite olarak tanımlanır. Androjenik obezitede bel/kalça oranı > 0.85'dir. Bu oran jinekoid obezite tipinde ise < 0.75'tir.

Vücut yağ dağılımı adipoz dokunun endokrin ve metabolik etkileri bakımından önemlidir. Obez olan hastaların düşük LH, SHBG, DHEAS, dihidrotestosteron, IGF-1 ve HDL, buna karşılık daha yüksek LDL düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir (141). Başlangıç kilosunun %5'inden fazla kilo verilmesi hiperandrojenizm ve hiperinsülinemiyi azaltmaktadır (142).

PKOS'lu hastalar diyet ve egzersize rağmen kalıcı kilo kaybına ulaşmakta zorluk çekerler. Postprandial termogenezisin PKOS'ta azaldığı ve bunun da kısmen kilo almaya katkısının olduğu gösterilmiştir (143).

İnfertilite: Hastaların önemli bir kısmında PKOS'un önde gelen klinik belirtisi olarak infertilite görülecektir. Bu hastalıkta gebelik oluşmasındaki yetersizlikten primer sorumlu olarak anovulasyon görülmektedir. Bu hastalarda hiperinsülinemi, yüksek LH, düşük FSH seviyelerinin anovulasyona neden olduğu bildirilmektedir (144). Ancak fertilitiyi engelleyen diğer potansiyel sebepler de olabilir. PKOS'lu kadınların yüksek oranda spontan gebelik kaybına sahip oldukları ile ilgili bulgular olmakla birlikte bunların mekanizmaları tam açık değildir. Artmış LH seviyelerinin oosit üzerine olumsuz etkilerinden dolayı spontan abortus oranının yüksek olduğu bildirilmiştir. Metforminle tedavi edilen kadınlarda ilk trimester gebelik kayıplarında önemli oranda azalma olduğunu gösteren çalışmalarda, PKOS'da insülin rezistansı ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasında muhtemel ilişki ileri sürülmüştür (145)

Laboratuvar bulguları

Aslında PKOS klinik bir tanıdır ve az sayıda laboratuvar tetkiki gerekir. PKOS'lu kadınlarda tedavi öncesi yapılacak bir takım laboratuvar tetkikleri bu sendromu, aynı semptomları gösteren bazı hastalıklardan ayırmada oldukça yararlı olacaktır. PKOS'ta serum E2, FSH, LH, serbest ve total testosteron, DHEA-S, 17-OH progesterona ilaveten PRL ve TSH ölçümleri yapılmalıdır.

Normal sıkluslarda dalgalanma gösteren karakteristik hormon düzeylerinin aksine PKOS'da ve anovulasyon hallerinde, gonadotropin ve seks steroidlerinin sabit bir düzeyde kaldığı belirlenmiştir.

Serum gonadotropin ve serbest testosteron ölçümü pratikte yaygın olarak yapılmasına rağmen, PKOS tanısına önemli bir katkı sağlamaz. Artmış pituitar LH sekresyonu her zaman saptanamaz. LH seviyesinin BMI ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu durum PKOS'lu obez hastalarda normal LH seviyesinin nadir olmadığını gösterir (146,147). Benzer olarak LH / FSH oranı da tanıya belirgin katkı sağlamaz. Serbest testosteron ölçümü de tanıdan çok hirsutismus tedavisi etkinliğinin takibinde önemlidir. Laboratuvar bulgularından özellikle androjen düzeylerinin tanıda önemi vardır. Normal bir kadında günde 0.2-0.3 mg testosteron (T) üretilir. Serum total testosteron seviyesi genelde 20-80 ng/dl'dir. %50'si

androstenedionun (A) periferik dönüşümünden, geri kalanı eşit miktarlarda (%25) over ve adrenal salgılanır.

Dehidroepiandrostenedion sülfatın (DHEAS) neredeyse tamamı, dehidroepiandrostenedionun (DHEA) ise %90'ı adrenal kaynaklıdır. Dolaşımdaki testosteronun %80'i bir beta globulin olan seks hormonu bağlayıcı globuline (sex hormone binding globulin- SHBG) bağlı olarak bulunur. %19'u ise albumine gevşek bağlıdır. % 1'i serbest durumdadır. Androjen etkisi bu serbest kısım ve bir miktar da albumine bağlı kısımla oluşur.

PKOS'da testosteron ve DHEAS ölçümlerinin asıl nedeni over ve adrenallerde androjen üreten tümör ihtimalini ekarte etmektir. DHEAS, PKOS'lu kadınların %25'inde normal değerlerin üzerinde ölçülür (148). Testosteron için 200 ng/dl ve DHEAS için 700 ng/dl'den yüksek değerler tümörü düşündürür. Bu eşik değerleri aşan durumlarda lezyonun lokalizasyonunu ortaya çıkarmak için ultrason ve magnetik rezonans görüntüleme çalışmaları yapılır.

SHBG düzeyleri, artmış androjen ve hiperinsulinemi varlığında düşer. Östrojen ve tiroid hormonu ise SHBG düzeylerini artırır (149). Hirsutizmi olan kadınlarda artmış testosteron ve androstenedionun kaynağının over olduğu gösterilmiştir (150). Hiperandrojenemiye değerlendiren en sensitif ölçümler serum serbest testosteron düzeyi ve serbest androjen indeksidir.

$$SAİ = (\text{total test nmol} / \text{L} / \text{SHBG nmol} / \text{L}) \times 100$$

DHEA ölçümünün tanı değeri kısıtlıdır. Androgen Excess Society 2006 raporunda (151) serbest testosteron dahil androjenlerin kan seviyelerinin hiperandrojenemi tanısı için sadece yardımcı olduğunu, tanı için tek kriter olmadığını ve klinik değerlendirmenin yerini tutmadığını belirtmiştir.

Polikistik over sendromlu hastalarda östradiol foliküler faz düzeyindeyken, östron düzeyleri, androstenedionun periferik aromatisasyonu nedeniyle artmıştır (152). Yağ hücrelerinde aromataz ve 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz aktiviteleri artmıştır (153). Vücut kütlesi arttıkça periferik aromatisasyon da artar (154). Luteal fazın ortasında ölçülen progesteron düzeyleri ile ovulasyon objektif olarak gösterilebilir. Bazal foliküler fazda 17 hidroksi progesteron (17-OH Progesteron) ölçümü ise polikistik over sendromunun geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplaziden ayırımı için gereklidir. 200 ng/dl den düşük değerler tanıyı

ekarte eder. 800 ng/dL nin üzerindeki değerler ise tanı koydurucudur bu iki durumda başka teste ihtiyaç yoktur. Bu iki değerin arasındaki ölçümlerde ACTH stimülasyon testi yapılır. Geç baslangıçlı konjenital adrenal hiperplazide değerler genelde 1000 ng/dL'nin üzerindedir (155).

PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi nedeniyle, glukoz ve insülin açlık seviyelerine dayanan insülin rezistansını tespit için indeksler tasarlanmıştır. Bunların içinde altın standart hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniğidir fakat klinik uygulamada pratik bir test değildir.

Glukoz tolerans testlerinin normal olması insülin rezistansı olmadığını gösterir. Ayrıca açlık glukoz seviyesi, glukoz intoleransı ve diabeti ayırmada kullanılabilir. Yine yükselmiş açlık insülini, insülin rezistansını gösterir.

Total kolesterol, trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein-LDL) düzeyleri artmış, yüksek dansiteli lipoprotein (high density lipoprotein-HDL) ve apoprotein A-I düzeyleri azalmıştır (156, 157). En karakteristik lipid değişikliği HDL azalmasıdır (158).

AMH (anti-müllerian hormon) PKOS tanısı için yararlı bir hormon olabilir. Yapılan çalışmalarda serum AMH değeri; PKOS'lu kadınlarda, normal ovulatuvar fonksiyonları olan kadınlara göre 2-3 kat daha yüksek bulundu (15). Buna ek olarak transvajinal ultrasonografi ile bakılan küçük antral folikül sayılarının AMH serum konsantrasyonu ile korele olduğu görüldü. Ancak şu an için AMH, PKOS tanı kriterleri arasında yer almamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 2011 - Eylül 2011 tarihleri arasında, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran, 20-35 yaş arasındaki PKOS'lu ve de önceden doğum yapmış 25 hasta; aynı yaş grubunda normo-ovulatuvar olan ve önceden doğum yapmış 25 hasta ile 40-45 yaş arasında önceden doğum yapmış premenopozal dönemdeki 25 hasta olmak üzere toplam 75 hasta üzerinde yapıldı. Özellikle primer infertiliteyi ekarte etmek için çalışma grupları, önceden doğum yapmış hastalardan oluşturuldu.

Çalışma öncesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul ile Araştırma Değerlendirme Komisyonu onayları alındı. Hastalara çalışmanın amacı ve yapılacak tahlil ve işlemler hakkında bilgi verildi, etik kurul onayı anlatıldı ve sözlü olarak çalışmaya katılmaya onay veren hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesi yapılacak muayene, tetkik, tedavi ve izlem verilerinin kaydedileceği formlar hazırlandı. Çalışma öncesi hastaların yaşları, tıbbi öyküleri, doğum öyküleri, boyları, ağırlıkları, adet düzenleri, jinekolojik muayeneleri kaydedildi.

Hastalara PKOS tanısı '2003 Rotterdam Consensus Conferance on PCO'(ESHRE ASRM) kriterlerine göre konuldu (17). Bu kriterler;

1. Menstruel düzensizlik (oligo/ amenore, oligo/anovulasyon)
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
3. Ultrasonografik olarak PKO morfolojisi

Bu üç kriterden en az iki tanesinin olması ve konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler gibi hastalıkların da ekarte edilebilmesi, PKOS tanısı için yeterli kabul edildi.

1. Mestruel düzensizlik (oligo/ amenore, oligo/anovulasyon): İki adet arası süre 35 gün ve üzeri olan hastalar oligomenoreik kabul edildi.

2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm:

- Hirsutizm, akne, yağlı cilt, alopesi; ses kalınlaşması, kas kitlesinde artış, meme atrofisi, libido artışı, kliteromegali gibi virilizasyon bulguları klinik hiperandrojenizm olarak kabul edildi. Hirsutizm değerlendirmesi için dokuz vücut bölgesine (çene, üst dudak, sırt, göğüs, bel, üst kol, bacak, alt ve üst karın) bakılarak her bölgeye 1-4 arası puan verip modifiye Ferriman-Gallwey skoru (FGS) yapıldı. FGS sekiz ve üzeri puan alan hastalarda hirsutizm olduğu kabul edildi.
- Serum androjen düzeylerinden herhangi birinin veya birkaçının normal laboratuvar referanslara göre daha yüksek olması (DHEAS:6300 ng/mL, A:3 ng/mL, sT:3,9 pg/mL, tT:80ng/dL)biyokimyasal hiperandrojenizm olarak kabul edildi.

3. Ultrasonografik olarak PKO morfolojisi: Bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün 10ml'ün üzerinde olması ilk başvuru esnasında hastaların boyları (cm) ve kiloları (kg) ölçülerek kg/m² cinsinden vücut kitle indeksleri (bodymass index-BMI) hesaplandı. Tüm ultrasonografik incelemeler litotomi pozisyonunda, 6-8 MHz B mode pelvik ve endovaginal prob kullanılarak yapıldı (Logiq A5; USA). 2-9mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve / veya artmış over volümü (> 10 mL) polikistik over olarak tanımlandı. Bu bulgunun tek overde olması yeterli kabul edildi. Polikistik over değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmadı.

Tüm hastalardan erken foliküler dönemde (spontan adetlerin 3 günü) FSH,LH,E2 değerleri tesbiti için kan örneği alındı ve bu hormon değerleri belirlendi. Aynı anda serum AMH düzeyi içinde kan alındı, oda sıcaklığında 1 saat bekletilip sonra 3000 devir/dk'de santrifüje edilip, elde edilen serumlar laboratuvarda çalışılana kadar -70 C'de muhafaza edildi.

Toplam hasta sayısına ulaşıldığı zaman AMH ölçümü aynı anda yapıldı. FSH, LH ve E2 ölçümü Olympus 2700 cihazı kullanılarak kemilüminesan immün ölçüm prensibiyle yapıldı. AMH ölçümü ELİSA yöntemi kullanılarak Beckman Coulter firmasına ait AMH Gen II ELİSA kiti ile yapıldı. Vücut kitle indeksi (body mass index-BMI), Quetelet indeksi kullanılarak hesaplandı. Quetelet İndeksi= vücut ağırlığı (kg) / metre cinsinden boy uzunluğunun karesi (m²)

İstatistiksel Analiz:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Parametreler arası ilişki analizi için Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Referans aralığı belirlenirken Boxplot yaklaşımı kullanıldı. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma Mayıs - Eylül 2011 tarihlerinde 25'i PKOS grubu (Polikistik Over Sendromu), 25'i Premenopoz grubu, 25'i de Kontrol grubu olmak üzere toplam 75 olgu ile yapılmıştır.

Tablo 6. Tanımlayıcı Özelliklerin Gruplara Göre Dağılımı

	PKOS	Premenopoz	Kontrol	Total
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS
Yaş (yıl)	25,76±4,26	42,16±2,34	29,64±3,91	32,52±7,89
Kilo (kg)	68,44±15,62	74,76±13,61	61,72±10,31	68,31±14,23
Boy (cm)	162,04±5,37	159,72±5,91	160,36±6,59	160,71±5,97
BMI (kg/m²)	26,23±6,61	29,40±6,28	24,06±4,29	26,56±6,14

Olguların yaşları 20 ile 45 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 32,52±7,89 yıldır. Gruplara göre yaş dağılımı Tablo 6'da gösterilmektedir.

Olguların kiloları 45 ile 120 kg arasında değişmekte olup, ortalaması 68,31±14,23 kg dır. Gruplara göre kilo dağılımı Tablo 6'da gösterilmektedir.

Olguların boyları 150 ile 178 cm arasında değişmekte olup, ortalaması 160,71±5,97 cm dir. Gruplara göre boy dağılımı Tablo 6'da gösterilmektedir.

Olguların BMI düzeyleri 17,58 ile 46,87 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalaması 26,56±6,14 kg/m² dir. Gruplara göre BMI dağılımı Tablo 6 'da gösterilmektedir.

Tablo 7. FSH ve AMH Düzeyleri Dağılımı

	Min-Max	Ort±SS
FSH (mlU/ml)	1,34-96,18	11,03±14,93
AMH (ng/ml)	0,04-20,37	3,81±4,60

Olguların FSH düzeyleri 1,34 ile 96,18 mlU/ml arasında değişmekte olup, ortalaması 11,03±14,93 mlU/ml dir.

Olguların AMH düzeyleri 0,04 ile 20,37 ng/ml arasında değişmekte olup, ortalaması 3,81±4,60 ng/ml dir.

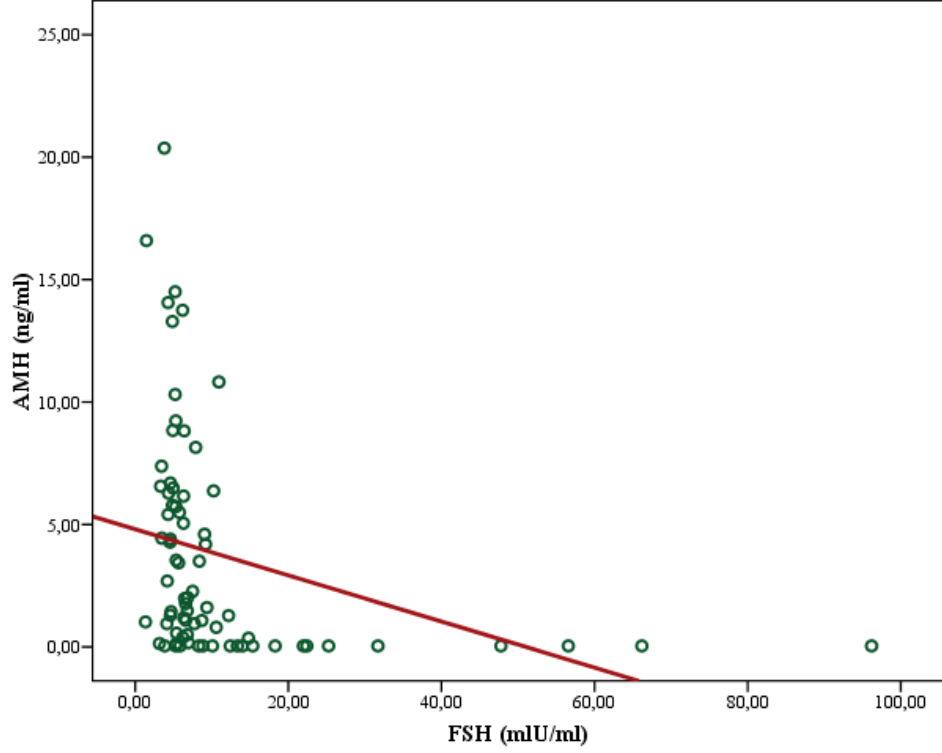
Tablo 8. Tüm Olgularda AMH ile FSH Arasındaki İlişki

Tüm Olgularda		AMH (ng/ml)
FSH (mlU/ml)	r	-0,574
	p	0,001**

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

***p<0,01*

Tüm olgularda; AMH düzeyleri ile FSH düzeyleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (r: -0,574; p<0,01); FSH artarken AMH azalmaktadır.



Şekil 9. Tüm Olgularda AMH ile FSH Arasındaki İlişki

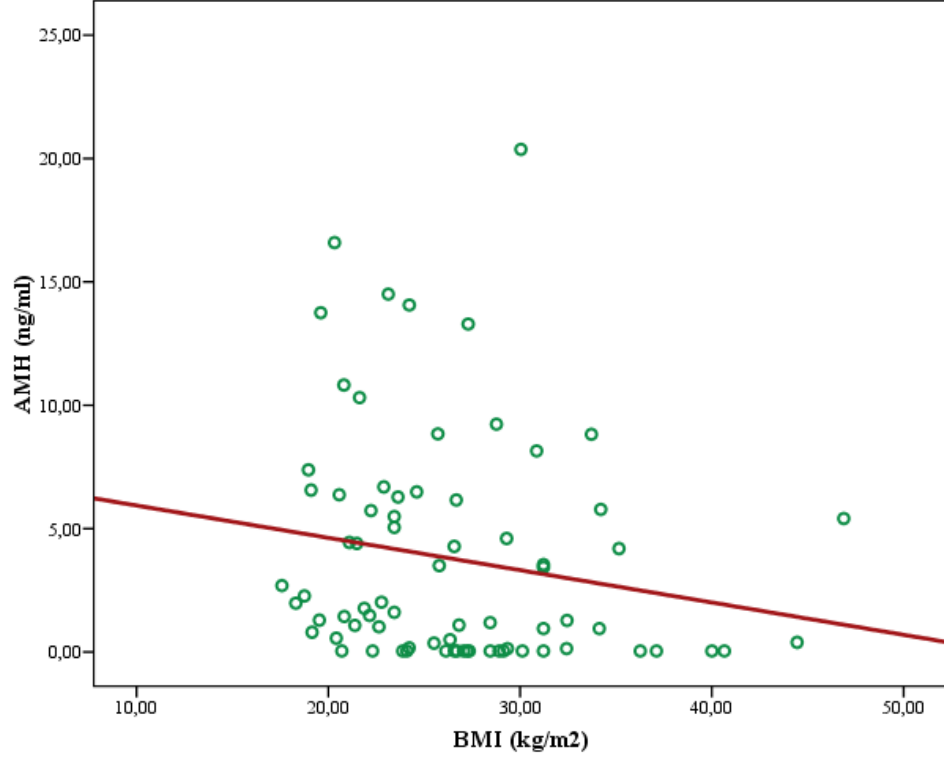
Tablo 9. Tüm Olgularda AMH ile BMI Arasındaki İlişki

Tüm Olgularda		AMH (ng/ml)
BMI (kg/m ²)	r	-0,289
	p	0,012*

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

**p*<0,05

Tüm olgularda; AMH düzeyleri ile BMI düzeyleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (*r*: -0,289; *p*<0,05); BMI artarken AMH azalmaktadır.



Şekil 10. Tüm Olgularda AMH ile BMI Arasındaki İlişki

Boxplot yaklaşımıyla referans aralığı belirleme yöntemi sonucunda; Kontrol grubunda AMH düzeyleri için belirlenen referans aralığı 4,57-9,94 olarak saptanmıştır.

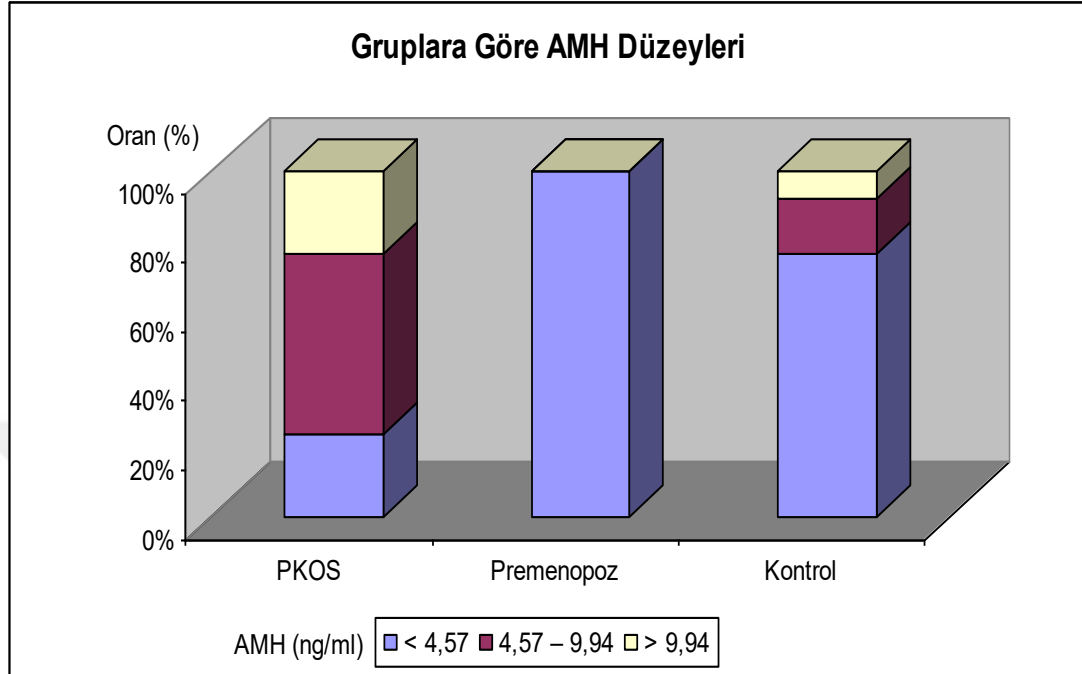
Tablo 10. Gruplara Göre AMH Düzeyleri Dağılımı

AMH (ng/ml)	PKOS	Premenopoz	Kontrol
	n (%)	n (%)	n (%)
< 4,57	6 (%24)	25 (%100)	19 (%76)
4,57 – 9,94	13 (%52)	0 (%0)	4 (%16)
> 9,94	6 (%24)	0 (%0)	2 (%8)

PKOS grubunda; olguların %24'ünde (n=6) AMH düzeyi referans aralığının alt sınırından küçük; %52'sinde (n=13) referans aralığı sınırları içerisinde; %24'ünde de (n=6) referans aralığının üst sınırından büyük düzeyde saptanmıştır.

Premenopoz grubunda; olguların tümünün (n=25) AMH düzeyi referans aralığının alt sınırından küçük saptanmıştır.

Kontrol grubunda; olguların %76'sında (n=19) AMH düzeyi referans aralığının alt sınırından küçük; %16'sında (n=4) referans aralığı sınırları içerisinde; %8'inde de (n=2) referans aralığının üst sınırından büyük düzeyde saptanmıştır.



Şekil 11. Gruplara Göre AMH Düzeyleri Dağılımı

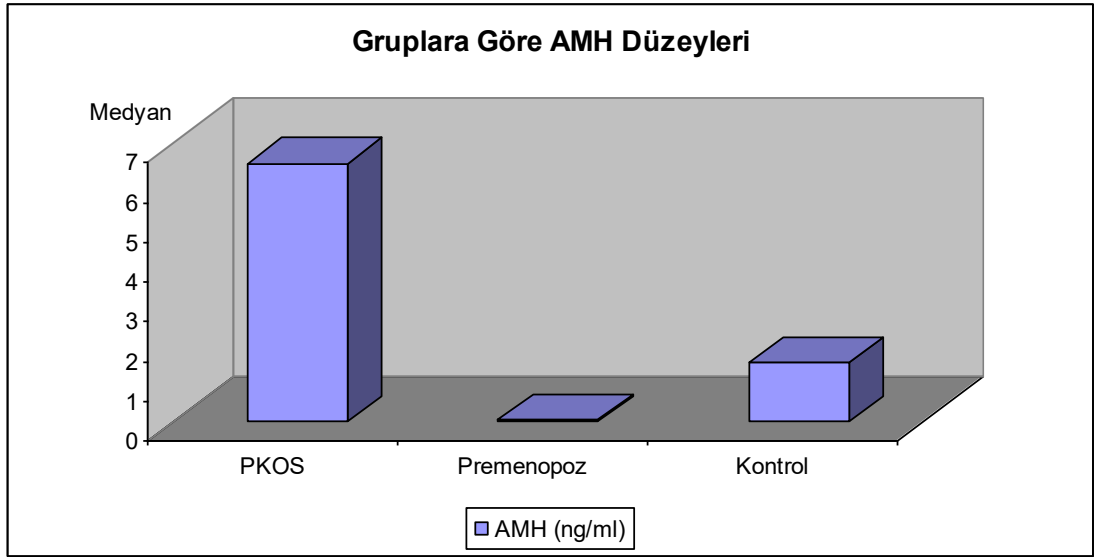
Tablo 11. Gruplara Göre AMH Düzeyleri Değerlendirmesi

	AMH (ng/ml)		<i>p</i>
	Ort±SS	Medyan	
PKOS	8,15±4,73	6,49	
Premenopoz	0,36±0,74	0,04	0,001**
Kontrol	2,79±2,99	1,48	

Kruskal Wallis test kullanıldı

****p<0,01**

Gruplara göre AMH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; PKOS grubunun AMH düzeyleri premenopoz grubu ve kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek saptanmış olup ($p:0,001$; $p:0,001$); Kontrol grubunun da Premenopoz grubundan yüksek olduğu saptanmıştır ($p:0,001$).



Şekil 12. Gruplara Göre AMH Düzeyleri

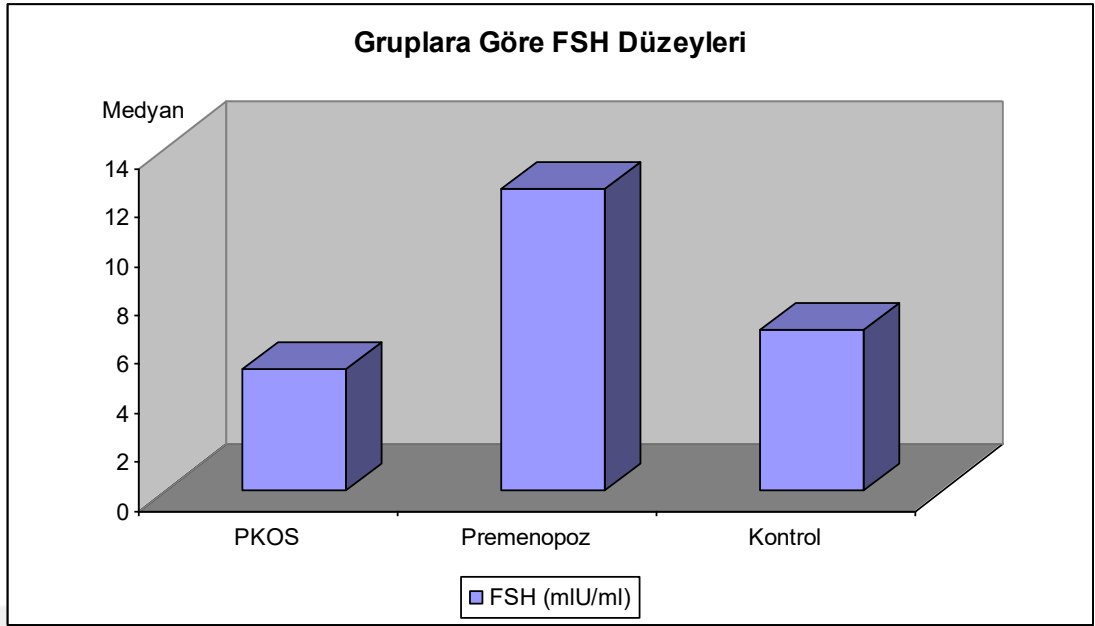
Tablo 12. Gruplara Göre FSH Düzeyleri Değerlendirmesi

	FSH (mIU/ml)		<i>p</i>
	Ort±SS	Medyan	
PKOS	5,34±1,87	4,96	
Premenopoz	20,39±22,90	12,40	0,001**
Kontrol	7,36±4,69	6,60	

Kruskal Wallis test kullanıldı

****p<0,01**

Gruplara göre FSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Premenopoz grubunun FSH düzeyleri PKOS grubu ve kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek saptanmış olup ($p:0,001$; $p:0,004$); Kontrol grubunun da PKOS grubundan yüksek olduğu saptanmıştır ($p:0,026$).



Şekil 13. Gruplara Göre FSH Düzeyleri Dağılımı

Tablo 13. PKOS Grubunda AMH ile FSH Arasındaki İlişki

PKOS Grubunda		AMH (ng/ml)
FSH (mIU/ml)	r	-0,349
	p	0,087

*r: Spearman's rho korelasyon katsayısı **p<0,01*

PKOS grubunda; AMH düzeyleri ile FSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 14. Premenopoz ve Kontrol Gruplarında Yaş ile AMH ve FSH İlişkisi

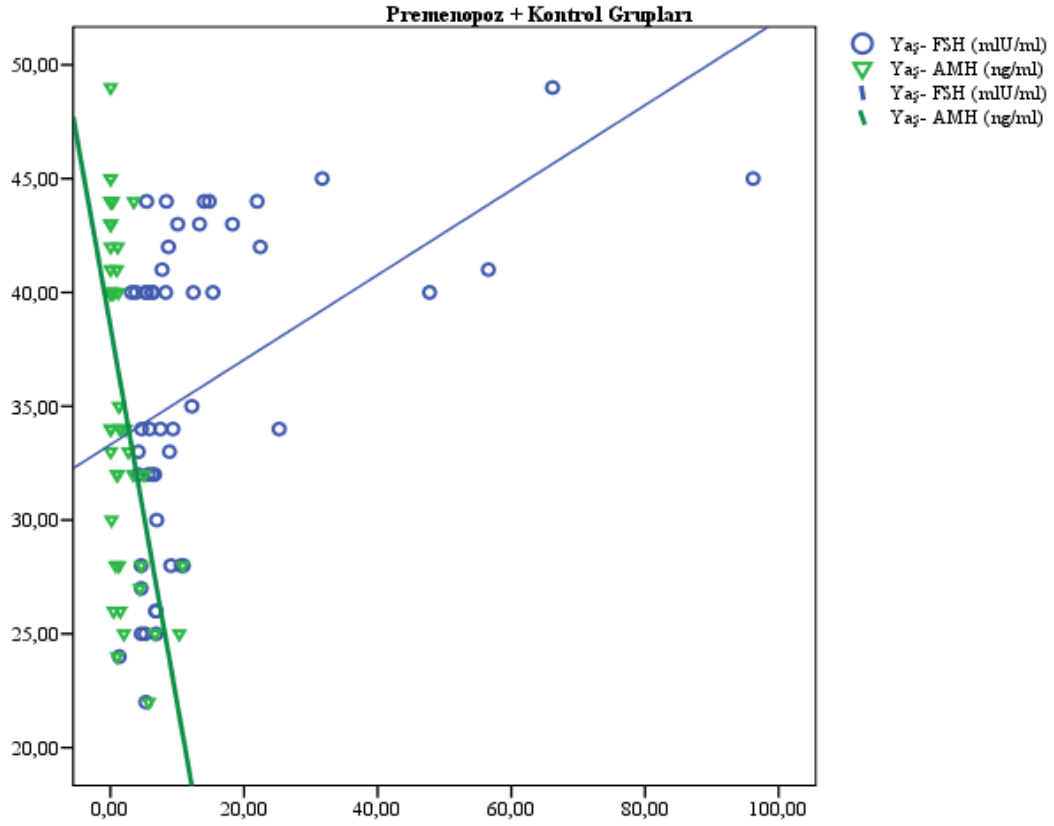
Premenopoz+Kontrol		Yaş
AMH (ng/ml)	R	-0,672
	P	0,001**
FSH (mIU/ml)	R	0,571
	P	0,001**

*r: Spearman's rho korelasyon katsayısı **p<0,01*

Premenopoz ve Kontrol gruplarında;

Yaş ile AMH düzeyleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r: -0,672; p<0,01$) Yaş artarken AMH düzeyleri azalmaktadır.

Yaş ile FSH düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmaktadır (r:0,571; p<0,01). Yaş arttıkça FSH düzeyleri de artmaktadır.



Şekil 14. Premenopoz + Kontrol Gruplarında Yaş ile AMH ve FSH İlişkisi

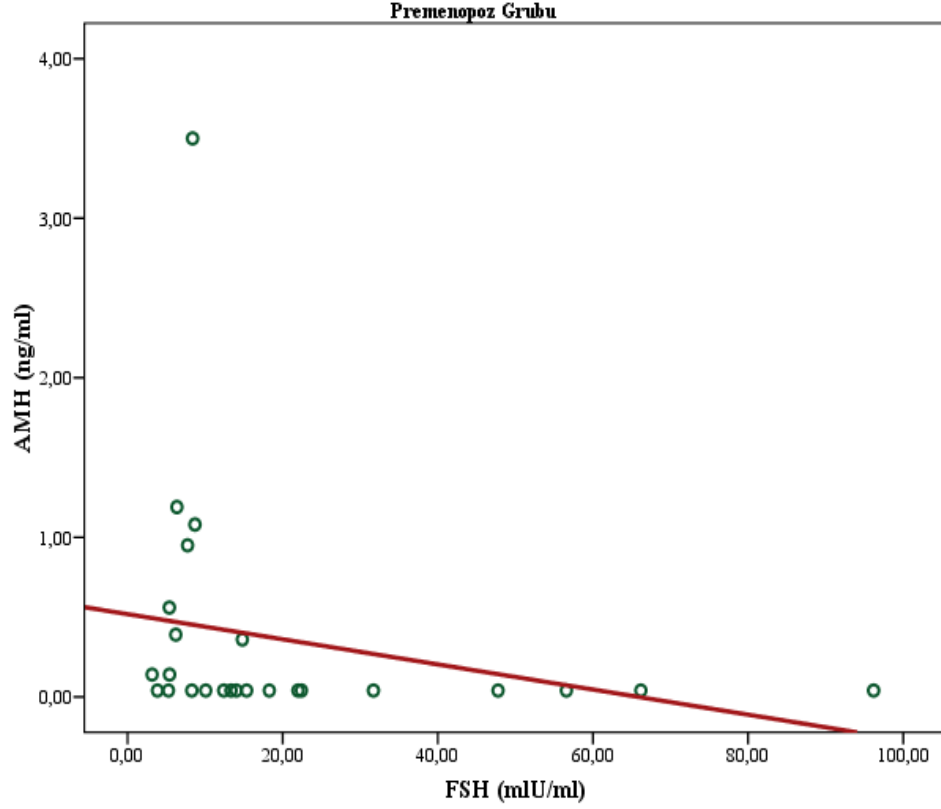
Tablo 15. Premenopoz Grubunda AMH ile FSH Arasındaki İlişki

Premenopoz Grubunda		AMH (ng/ml)
FSH (mIU/ml)	r	-0,520
	p	0,008**

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

**p<0,01

Premenopoz grubunda; AMH ile FSH düzeyleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (r: -0,520; p<0,01); FSH arttıkça AMH düzeyleri azalmaktadır.



Şekil 15. Premenopoz Grubunda AMH ile FSH Arasındaki İlişki

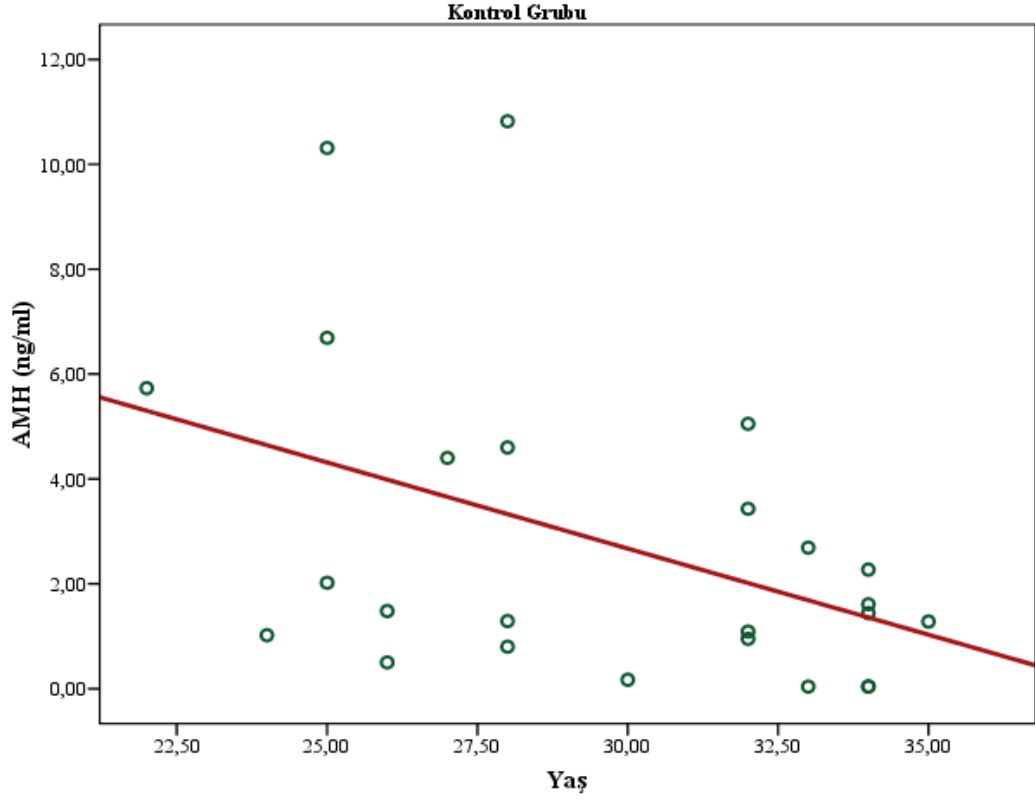
Tablo 16. Kontrol Grubunda Yaş ile AMH ve FSH İlişkisi

Kontrol Grubunda		Yaş
AMH (ng/ml)	r	-0,388
	p	0,045*
FSH (mIU/ml)	r	0,366
	p	0,072

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

** $p < 0,05$

Kontrol grubunda; Yaş ile FSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamakta iken ($p > 0,05$); yaş ile AMH düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulunmaktadır (r : -0,338; $p < 0,05$). Yaş arttıkça AMH düzeyleri azalmaktadır.



Şekil 16. Kontrol Grubunda Yaş ile AMH Arasındaki İlişki

Tablo 17. Kontrol Grubunda AMH ile FSH Arasındaki İlişki

Kontrol Grubunda		AMH (ng/ml)
FSH (mIU/ml)	r	-0,206
	p	0,324

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Kontrol grubunda; AMH ile FSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Over rezervi kadının reproduktif potansiyelini gösterir, folikül sayısı ve oosit kalitesini yansıtır. Bu rezervin azalması yaşla ilişkili olmasına rağmen başlangıç zamanı çok değişken olabilmektedir. Over rezervini değerlendirmede kullanılacak ideal belirteç ucuz, kolay ölçülebilen, minimal invaziv, prediktif değeri iyi olmalıdır.

3. gün bakılan FSH ve E2 değerleri over rezervini gösteren indirekt belirteçlerdir (159). Fakat normal bazal hormonal değerleri, over rezervinin normal olduğunu garanti etmez (160). İleri yaşlarda zaten E2,hipofizer FSH sekresyonu ile korelasyon göstermemektedir. Bu nedenle klomifen sitrat challenge test, GnRH agonist stimülasyon testi gibi provakatif testler geliştirilmiştir (161). Fakat bunların da sonuçlarının değeri tartışmalıdır ve over rezervini direkt yansıtmazlar (162).

Halen over rezervinin tayininde daha iyi belirleyiciler bulmak için çalışmalar devam etmektedir. Bunlara örnek olarak; aktivin, folistatin, inhibin B sayılabilir. Son yıllarda ise AMH'un over rezervini belirlemedeki önemi,hem menstrual siklustan bağımsız olmasıyla hem de preantral folikül sayısı ile oldukça korele olması nedeniyle gittikçe daha fazla anlaşılmaya başlanmıştır (163,164,165,166,54).

Over rezervi iki faktöre bağlıdır; primordial folikül stoğu ve oosit kalitesi (163). Primordial folikül havuzundan primer foliküller gelişir, daha sonra da sekonder (preantral) foliküller oluşur. Bunlar antral folikül havuzunu oluşturur. Her ay ovulasyon için bir folikül seçilir.

AMH, folikülde granüloza hücrelerinde sentezlenir. Primordial folikülün primer foliküle dönüşümünden sonra yapılmaya başlar ve antral folikül sentezi aşamasından sonra yapımı azalır. Dominant folikül oluştuktan sonra da AMH sentezi durur (166,167,168).

Normo-ovulatuvar kadınlarda ilerleyen yaşla ilişkili olarak ortaya çıkan menstruel siklus düzensizlikleri ve sonunda gerçekleşen menopoza, geriye kalan folikül havuzunun büyüklüğü ile ilişkilidir (166). Geriye kalan primordial folikül havuzunun büyüklüğü ise başlangıçtaki havuzun büyüklüğüne ve bunun tükenmesini kontrol eden faktörlere bağlıdır.

AMH, gelişmekte olan preantral ve küçük antral foliküllerdeki granuloza hücrelerinden salgılanmaktadır (166). AMH, primer folikül recruitmentini inhibe ederek primordial folikülden primer folikül geçişini engeller (168). Ayrıca FSH sensitivitesini azaltıp FSH bağımlı foliküler gelişimin başlamasını ve dominant folikül seçimini inhibe ederek folikülogeneziste önemli rol oynamaktadır. Sonuç olarak AMH, primordial folikül stoğundaki azalmayı yavaşlatmaktadır (169,170).

Weenen, AMH seviyelerinin preantral folikül sayısı ile oldukça korele olduğunu iddia etmektedir (169). Biz çalışmamızda, AMH'un over rezervi tayinindeki değerini anlamak için, preantral folikül sayısı yerine, rezervin arttığı ve azaldığını önceden bildiğimiz PKOS ve premenopozal hasta gruplarını kullandık.

Yaşla birlikte over rezervinin önemli bir belirteci olan preantral folikül sayısının gittikçe azalmakta olduğu, buna bağlı olarak serum AMH seviyelerinin de yaş arttıkça azaldığı Fanchin, Singer, Luciano G. Nardo gibi bu konuyla uğraşan araştırmacılar tarafından bulunmuştur (171,64,58). Biz de çalışmamızda yaş ile AMH düzeyleri arasında negatif yönde; yaş ile FSH düzeyleri arasında da pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk. Yaş artarken AMH düzeyleri azalmakta, FSH düzeyleri de artmaktadır. Yine bu çalışmamızda, tüm grupları ayırt etmeden oluşturulan istatistiksel analizde FSH ile AMH arasında anlamlı derecede negatif bir ilişki olduğunu gösterdik. Çalışmamıza dahil ettiğimiz 75 hastanın tümünü içeren analizde FSH arttığında AMH'un da azaldığını net bir şekilde ortaya koyduk. Bu çalışmamızda premenopoz grubunda ortalama FSH değeri: $20,39 \pm 22,90$ mIU/ml AMH: $0,36 \pm 0,74$ ng/ml iken kontrol grubunda FSH: $7,36 \pm 4,69$ mIU/ml

AMH:2,79±2,99 ng/ml olarak bulduk. Bizim çalışmamızda çıkan sonuçlar, yapılan diğer çalışmaların sonuçlarıyla oldukça koreleydi.

Disseldorp ve arkadaşları 2006 da yaptıkları çalışmada, menopoz öncesi ve sonrası hastaların serum AMH konsantrasyonlarını araştırdı. Çalışmanın ilk grubunu düzenli adet gören, yardımcı üreme teknikleri olmadan gebe kalmış, herhangi bir endokrinolojik hastalığı olmayan yaş aralığı 25-46 arasında 144 sağlıklı kadın tarafından oluşturuldular. İkinci grubunu ise en az 1 yıldır adet görmeyen 50 yaşın üzerindeki 338 menopoz hastası tarafından oluşturuldular. Bütün hastalardan AMH için kan örneği aldılar. Hastalardan alınan kan örneği sonucuna göre oluşturulan istatistiksel analizde özellikle menopoza doğru serum AMH değerlerinin logaritmik olarak azaldığını tesbit ettiler (71).

Fanchin ve arkadaşlarının 2003'te yaptıkları çalışmada AMH, preantral folikül sayısı, FSH ve İnhibin-B hormonları arasındaki direkt veya indirekt ilişkiyi araştırdılar. Çalışmaya 25 ile 40 yaş arasında, düzenli adet gören ve de daha önceden geçirilmiş herhangi bir hastalığı olmayan 75 kadını dahil ettiler. Erken foliküler fazda hastalardan kan örneği aldılar. Aynı zamanda ultrason eşliğinde overlerindeki preantral folikülleri saydılar. AMH ortalama 1,39ng/ml; FSH:31 pg/ml; İnhibin-B:90pg/ml olarak buldular. Ortalama preantral folikül sayısı 12 iken ortalama over volümünü 6 cm³ olarak buldular. Bu çalışma sonunda yapılan istatistiksel analizde yaş arttığında over volümünün, preantral folikül sayısının ve AMH 'un azaldığını tesbit ettiler. Preantral folikül sayısı ile AMH arasındaki pozitif istatistiksel ilişkiyi ortaya koydular (171).

Annemarie de Vet ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları çalışmaya 41 tane normoovuluar premenopozal hasta ile 13 sağlıklı menopoz dönemindeki kadını dahil ettiler. Hastalardan erken foliküler fazda kan örneklerini aldılar. Çıkan sonuçlara göre gruplar arasında FSH, İnhibin-B düzeyi açısından bir değişiklik bulamadılar. Ancak ilerleyen yaşla AMH yapımında azalma olduğunu tespit ettiler. Menopoz grubunun ortalama AMH seviyesi, diğer gruba göre 2,1mmol/L daha düşük çıktı. Bu bulgu istatistiksel açıdan anlamlıydı. Böylece AMH'un over yaşlanmasını gösteren iyi bir belirteç olduğunu buldular (172).

Singer ve arkadaşları 2007 yılında yaptığı çalışmaya 81 hasta dahil ettiler. Hastaları <35 yaş, 35-37 yaş, 38-40 yaş ve >40yaş olmak üzere 4 gruba ayırdılar. İlk

hasta vizitinde, hastalardan AMH için kan örneği aldılar. FSH için ise kan örneklerini menslerinin 2 veya 3. gününde aldılar. 35 yaş altındaki grupta AMH:2,0 ng/ml FSH:11mIU/ml; 35-37 yaş grubunda AMH:1,40 ng/ml FSH:11,0 mIU/ml; 38-40 yaş grubunda AMH:0,80 ng/ml FSH:11,5mIU/ml; >40 yaş grubunda AMH:0,8ng/ml FSH:15,1mIU/ml olarak buldular.Çalışmanın sonunda yaş arttıkça AMH'un azaldığını ve FSH 'ın arttığını buldular. Böylece AMH ile FSH arasındaki negatif korelasyonu gösterdiler (64).

Luciano G. Nardo ve arkadaşları, 2005 yılında IVF tedavisi gören 165 hastanın ovarian stimülasyona verdiği cevapla yaş, AMH ve FSH değerlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada düşük over cevabı ile yüksek over cevabı olan hastaları ayırdılar. 4'den az matür oosit alınan stimülasyonları düşük over yanıtı olarak değerlendirdiler. Düşük over yanıtı alınan grupta FSH düzeyleri ortalama 9.4 ± 4.3 IU/L ve AMH düzeyleri ortalama 0.91 ± 0.55 ng/mL iken; yüksek over cevabı alınan grupta FSH düzeyleri ortalama 6.9 ± 1.5 IU/L ve AMH düzeyleri ortalama 5.56 ± 2.85 ng/mL idi. Ayrıca düşük over yanıtı alınan hastaların daha yaşlı olduğunu buldular. Böylece over rezervinin yaşla birlikte azaldığını, over rezervinin azalışına paralel olarak AMH 'ın da azaldığını, FSH'ın ise arttığını tesbit ettiler (58). Yani IVF tedavi siklusu sırasında over cevabını belirlemede AMH düzeylerinin yol gösterici olduğu bu çalışmayla gösterilmiş oldu.

Freour ve arkadaşları 2008 yılında IVF programında kontrollü ovarian hiperstimülasyona aldıkları 195 hasta üzerinde bir çalışma yaptı. Hastalardan menslerinin 3. gününde kan örnekleri aldılar. Bu çalışmada düşük over yanıtı (<4 matür folikül) cevabı alınan hastaların FSH değerlerinin daha yüksek ve AMH düzeylerinin düşük olduğunu izlediler. Buna göre AMH<3 ng/ml FSH>9 mIU/ml idi.Yine bu çalışmayla daha yaşlı olanlarda over cevabının da daha düşük olduğunu buldular. Böylece IVF te düşük over cevabının alındığı hastaların AMH düzeylerinin de düşük olduğunu buldular (173).

Desforge, polikistik overli kadınlarda antral folikül sayısı ile serum AMH arasında paralel ilişki olduğunu ileri sürmüştür (174). Bu fazlalığın belki de folikül sayısının fazlalığından ziyade granülosa hücrelerinin sayısındaki artışla ilgili olabileceğini iddia etti. Desforges-Bullet ve Pellatt yaptığı çalışmalarda, polikistik over sendromlu kadınların foliküllerindeki granülosa hücrelerinin, PKOS'lu olmayan foliküllere oranla 75 kat daha fazla olduğunu buldular (174,175).

Yüksek FSH düzeyleri, foliküler gelişimi uyarıcı etki ile foliküllerin harcanmasına yol açmaktadır. Antral folikül sayısı ile bazal serum FSH konsantrasyonları arasında negatif korelasyon vardır. Bu bağlamda PKOS grubunda kontrol grubuna oranla daha düşük bazal FSH konsantrasyonları olması, ileri yaşta PKOS hastalarında over rezervinin daha iyi korunduğu görüşünü desteklemektedir.

Serum AMH konsantrasyonları artan yaşla birlikte, hem PKOS'lu hastalarda hemde normo-ovulatur sağlıklı kadınlarda azalmakta ve menopoza sonra tesbit edilemez hale gelmektedir. Mulders AG yaptığı çalışmalarda aynı yaş grubunda PKOS'lu hastaların serum AMH düzeylerinin, sağlıklı kadınların 2-3 katı olduğu ve aynı zamanda ilerleyen yaşla birlikte AMH konsantrasyonlarında meydana gelen azalmanın, PKOS'lu hastalarda daha yavaş seyirli olduğunu iddia etmiştir (176). Bu durum AMH salgılanmasından sorumlu pre-antral ve küçük antral folikül sayısının PKOS'da artmış olmasına bağlanmıştır. Anovulatuvar kadınlarda total primordial folikül sayısı da dahil her aşamadaki folikül sayıları aynı yaş grubundaki normo-ovulatuvar kadınlarınkinden fazladır. Bu nedenle folikül havuzunun tükenmesi daha geç olmaktadır. Daha ötesinde yaşla birlikte havuzdaki folikül sayısının azalmasını yavaşlatan AMH sayesinde, PKOS'lu hastalarda ovaryan yaşlanmanın geciktiği ve over rezervinin daha iyi korunduğu düşünülebilir (177). Ayrıca bunu destekler biçimde ilerleyen yaşla ilişkili olarak ortaya çıkan menstruel siklus düzensizlikleri ve sonunda gerçekleşen menopoza, PKOS hastalarında daha geç yaşlarda oluşmaktadır (178).

İlerleyen yaşla birlikte küçülen folikül havuzuna bağlı olarak PKOS'lu hastaların menstruel sikluslarının düzelmeye başladığı bilinmektedir (174). PKOS'lu hastalar daha geniş preantral folikül havuzuna sahip oldukları için buradan salgılanan serum inhibin-B konsantrasyonları da daha yüksek olmaktadır. Yüksek inhibin-B konsantrasyonları, FSH'ı baskılamaktadır. Böylece folikül gelişimde ve dominant folikül seçiminde duraksama olmakta, sonuçta anovulasyon ve menstruel düzensizlikler oluşmaktadır. Ancak yaşlanmayla birlikte azalan preantral folikül sayısına bağlı olarak inhibin-B konsantrasyonları azalmakta ve FSH konsantrasyonlarında relatif bir artış olmakta, buna bağlı dominant folikül seçimi ve ovulasyonla birlikte düzenli menstruel sikluslar görülebilmektedir. Ovaryan wedge rezeksiyonla preantral folikül sayısının azaltılması da benzer mekanizma ile daha

genç yaşta PKOS'lu hastalarda ovulasyonu ve mestruasyonların düzelmesini sağlamaktadır (174).

Bizim çalışmamızda PKOS'lu grupla,premenopoz ve kontrol grupları arasında AMH değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmuştur. PKOS lu grupta AMH değeri ortalama $8,15 \pm 4,73$ ng/ml; kontrol grubunda AMH değeri $2,79 \pm 2,99$ ng/ml iken premenopoz grubunda AMH değeri $0,36 \pm 0,74$ ng/ml bulunmuştur. Bu sonuçtan da anlaşılacağı gibi PKOS grubunun AMH düzeyleri, premenopoz grubu ve kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. PKOS'lu hastaların geniş ovarian rezervleri serum AMH ölçümlerine de yansımaktadır. Yine aynı çalışmada kontrol grubuyla PKOS 'lu grup kıyaslandığında FSH değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar vardır. PKOS grubunda FSH: $5,34 \pm 1,87$ mIU/ml iken kontrol grubunda FSH: $7,36 \pm 4,69$ mIU/ml bulundu. PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha düşük FSH değerleri saptandı. Çıkan bu sonuçlar diğer araştırmalarla tesbit edilen sonuçlarla koreleydi. Yapılan çalışmaların hepsinde serum AMH düzeyleri PKOS'lu hastalarda normoovuluar hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Siow ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmaya 31 PKOS hastası ile bilinen ek bir hastalığı olmayan normoovuluar 17 sağlıklı kadını dahil ettiler. PKOS grubunun BMI ortalama 26 iken kontrol grubunun 24,5 idi. Yani gruplar arasında BMI'ler açısından anlamlı bir fark yoktu. Normo ovuluar gruptaki 5 hastanın overlerinde, sayıları 3 ile 16 arasında olan herbiri 4-10 mm boyutunda multipl foliküller olduğunu gözlediler. Ortaya çıkan sonuçlara göre PKOS grubunda AMH değerinin ortalama $4,2 \pm 3,0$ ng/ml; kontrol grubunda $2,2 \pm 0,8$ ng/ml olduğunu buldular.(66)Serum AMH değerlerini karşılaştıran bu çalışmada gruplar arasında BMI 'i açısından anlamlı bir fark olmaması önemliydi. Çünkü BMI, serum AMH düzeyini bire bir etkileyen önemli bir etkidir. Sadece PKOS etkeni göz önüne alınarak yapılan bu çalışmanın yanlış sonuç vermesi böylece engellenmiş oldu.

Dodaron ve arkadaşları 2010 yılında yaptığı çalışmaya, 89 normoovuluar hasta ile 85 PKOS hastası olmak üzere toplam 174 hasta dahil ettiler. PKOS'lu grubun %72,9'u kontrol grubun ise %85,4'ü daha önceden en az bir kez gebelik geçirmişlerdi. Hastaların hiçbirinde histerektomi, ooferektomi ve endokrinolojik bir hastalık yoktu. Hastaların özellikle menopoza girmemiş kadınlar olmalarına dikkat ettiler. Düzenli menstrual siklusu olanlardan adet 3. günü, olmayanlardan ise progesteron çekilme kanaması oluşturulduktan sonra kan örneğini aldılar. Yapılan

istatistiksel analizde PKOS grubun yaş ortalaması 27.1 ± 8.4 ve BMI 'i ortalama 26.3 ± 5.1 kg/m² iken, kontrol grubun yaş ortalaması 27.8 ± 8.7 ve BMI'i ortalama 25.5 ± 4.9 kg/m² idi. Sonuçta PKOS grubunda AMH: 5.58 ± 3.64 ng/ml FSH: 7.1 ± 8.8 IU/I; kontrol grubunda ise AMH: 4.35 ± 2.90 ng/ml FSH: 6.8 ± 3.3 IU/I olarak buldular. Yani PKOS hastalarında serum AMH düzeylerinin, normoovuluar sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu bulmuş oldular (178).

Hudecova ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları çalışmaya, 91 PKOS 'lu hasta ile 87 normoovuluar hasta olmak üzere toplam 178 kişiyi dahil ettiler. Hastaların hepsi 35 yaşından büyüktü. PKOS grubunun %87,9 'u, kontrol grubunun ise %80,5 'i premenopoz bulguları olan hastalardı. PKOS grubun yaş ortalaması $43,2 \pm 6,0$ iken kontrol grubun yaş ortalaması $43,6 \pm 6,4$ idi. Yine PKOS grubunun BMI 'i ortalama $28,4 \pm 6,0$ ve kontrol grubunun ortalama BMI: $25,7 \pm 4,4$ idi. Hastaların hepsinden menstrual siklusları göz ardı edilerek ilk vizitte kan örneği aldılar. Testlerin sonucunda PKOS grubunda AMH: $39,9 \pm 6,1$ pmol/l FSH: $6,2 \pm 1,1$ IU/I iken kontrol grubunda AMH: $15,7 \pm 2,1$ pmol/l ve FSH: $9,6 \pm 1,3$ IU/I olarak buldular. Polikistik overlilerde AMH'un kontrol grubuna göre daha yüksek; FSH'nin ise kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu buldular (179).

Hosseini ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları çalışmaya, 61 PKOS'lu hasta ile 28 kontrol hastası olmak üzere toplam 89 kişiyi dahil ettiler. Bütün hastalar 35 yaşın altındaydı. Gruplar arasında BMI 'leri açısından dikkate değer bir fark yoktu. Mensin 3. gününde hastalardan kan örneği aldılar. PKOS'lu hasta grubunun yaş ortalaması $29,25$ iken kontrol grubunun yaş ortalaması $29,61$ idi. PKOS grubunda AMH: 5.24 ± 3.33 ng/ml iken PKOS olmayan grupta AMH: 4.24 ± 2.23 ng/ml olarak buldular. Bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve PKOS'lularda PKOS olmayan gruba göre AMH değerlerinin daha yüksek olduğu sonucuna vardılar (180).

Pigny ve arkadaşları 2003 yılında yaptıkları çalışmaya, Rotterdam kriterlerine göre tanısı konulmuş 59 PKOS hastası ile 45 normoovuluar sağlıklı kadın olmak üzere toplamda 104 kişiyi dahil ettiler. Kontrol grubun ortalama yaşı $28,3$; BMI: $23,1$ iken PKOS'lu grubun ortalama yaşı $27,4$ ve BMI: $26,7$ idi. Hastalardan mensin 3. gününde kan örneklerini aldılar. AMH değerlerini kontrol grubunda $20,8$ pmol/l iken PKOS grubunda $47,1$ pmol/l olarak tesbit ettiler (181). Böylece PKOS 'lu hastaların AMH değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptadılar.

Uludağ ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları bir çalışmaya 41 PKOS 'lu hasta ile 28 normoovuluar olmak üzere toplam 69 hasta dahil ettiler. Gruplar arasında BMI açısından anlamlı bir fark yoktu. PKOS grubunun yaş ortalaması 37,14 ve BMI: 33,12 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 36,75 ve BMI:32,78 idi. Mensin 3. gününde alınan kan örnekleri sonucu PKOS grubunda FSH:5.87±1.49mIU/mL iken kontrol grubunda 10.19±1.75mIU/mL idi. Yine aynı çalışmanın sonunda PKOS grubunda AMH:5.36 ± 3.53ng/ml iken kontrol grubunda AMH:0.93 ± 0.97ng/ml olarak buldular. Bazal serum FSH düzeylerini kontrol grubunda, PKOS grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksek olarak saptadılar (p<0.05). Ayrıca bu çalışmayla PKOS grubunda AMH'un kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu buldular (182).

Bullet ve arkadaşları 2009 yılında yaptığı çalışmaya yaşları 20-38 arasındaki 22 PKOS'lu hasta ve normal ovuluar fonksiyonu olan 20 hasta olmak üzere toplam 42 hastayı dahil ettiler. PKOS grubundaki hastalara tanıları Rotterdam kriterlerine göre koydular. PKOS'lu gruptaki hastaların hepsinde oligomenore –amenore ile modifiye Ferriman ve Gallway skorunun 6 'nın üzerinde olduğu hirsutizm mevcuttu. Hastalardan menslerinin 3. gününde kan örneklerini aldılar. PKOS'lu hastalardan amenoresi olanların, didrogesteron 10mg ile 7 günlük tedavi ile mens görmesi sağlandı ve daha sonra bu hastalardan kan örneği alındı. Sonuçta kontrol grubunun ortalama yaşı 33,3; BMI:22,4; AMH:19,6 pMol/L iken PKOS grubunda ortalama yaş:29,5 BMI:23,8; AMH:44,7 pMol/L olarak buldular. PKOS'lu grubun AMH değerlerinin kontrol grubundan yaklaşık 2 kat daha fazla olduğunu saptadılar (174).

Fallat ve arkadaşları 1997 yılında yaptığı bir çalışmada, PKOS 'lu hastaların serum AMH düzeylerinin, tubal faktör veya endometriozis nedeniyle infertil olan ve de IVF önerilen hastalara göre daha yüksek olduğunu gösterdiler. Yine aynı grubun daha sonra 27 PKOS 'lu ve 20 sağlıklı, düzenli menstrual siklusları olan hastaları karşılaştırdığı çalışmasında PKOS grubunda AMH değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu buldular (183).

PKOS'lu hastalarda yapılan bu çalışmaların hepsinde over rezervlerini yansıtan AMH seviyelerinin, bu hastalarda normal popülasyona göre daha yüksek olduğu sonucuna varıldı. Biz de yaptığımız çalışmayla bu durumu ortaya koyduk.

Obezite, fertilitiyi engelleyen, normal ovulatuvar siklusları bozan ve de abortus oranlarını arttıran önemli bir etkidir (185).Yapılan çalışmalarda obezhastaların AMH ve inhibin B değerlerinin düşük olması, bu bireylerde over rezervinin daha az olduğunu düşündürmüştür (185).

Bizim çalışmamızın sonucunda hastaların BMI ile AMH değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu tesbit ettik. Grup ayrımı yapmadan 75 kişinin hepsinin AMH ve BMI'lerini karşılaştıran istatistiksel analizde, AMH ile BMI düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulduk. BMI artarken AMH azalmaktadır. Yani obezite gerçekten de ovarian rezervi azaltan ve de gebelik başarı şansını düşüren önemli bir etken olarak düşünülebilir.

Buyuk ve arkadaşları 2008 yılında 290 kişilik bir çalışmada hastaları FSH' larına göre 10 IU/L'nin altında ve 10IU/L nin üzerindeki olarak iki gruba ayırdı. 10 IU/L nin üzerindeki grubu düşük over rezervli (DOR),10 IU/L nin altında olanları normal over rezervli (NOR) grup olarak isimlendirdi. Öncelikle gruplar arasındaki farklılıkları belirlediler. NOR grubunun yaş ortalaması 37,1±4,8 iken DOR grubunun yaş ortalaması 38,1±5,2; NOR grubunun AMH:2,0±2,0 ng/ml iken DOR grubunda AMH:0,5±0,4 ng/ml; NOR grubunda FSH:7,3±1,7 IU/L iken DOR grubunda FSH:15,1±5,0 IU/L olarak buldular. Bu çalışmada hastaları BMI'leri göz önüne alınarak iki gruba ayırdılar. BMI'leri 30 kg/m² nin üzerinde olanların AMH değerlerinin, 30 kg/m² nin altında olanlara göre %65 daha düşük olduğunu buldular. Diğer bütün parametreler göz ardı edildiğinde sadece BMI baz alınarak yapılan istatistiksel analizde obez kadınlarda over rezervinin buna paralel olarak da serum AMH değerlerinin azaldığı bu çalışmayla gösterilmiş oldu (186).

Steiner ve arkadaşları 2009 yılında yaptığı çalışmada, yaşları 18 ile 35 arasında değişen 330 kadını BMI'lerine göre 25 kg/m² den küçük ve 30 kg/m² den büyük olanlar diye ikiye ayırdı. İki grup arasında dikkate değer bir yaş farkı yoktu. Hastalardan AMH için kan örneği aldılar. Çıkan sonuçlara göre AMH değerlerinin BMI'e göre anlamlı bir şekilde değiştiğini gözlediler. Obez grubun ortalama BMI: 37,3±6,0 kg/m² iken kontrol grubun BMI: 21,9 kg/m² idi. Çıkan sonuçlara göre AMH değerini, obez grupta yaklaşık %34 (2,9±2,1 ng/ml)daha düşük buldular. Diğer bütün özellikler ekarte edildiğinde sadece BMI ile AMH arasındaki negatif ilişkiyi böylece ortaya koydular (187). Biz de çalışmamızda bütün hastaları tek bir grupmuş

gibi sadece BMI'lerini göz önüne alarak, BMI ile serum AMH arasındaki negatif ilişkiyi gösterdik.

Freemaan ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları çalışmaya son 3 aya kadar düzenli menstrual siklusları olan, 35-47 yaş aralığındaki 102 hastayı dahil ettiler. Çalışma grubundaki bu hastaları BMI lerine göre iki gruba ayırdılar. BMI 'i %30'un üzerinde olanlarla %30'un altında olanlar arasında AMH değerleri açısından anlamlı fark buldular. Obez olanlarda AMH değerleri obez olmayanlara göre %65 yaklaşık (1,06 ng/ml) daha düşük çıkmıştır. Yani obezlerde over rezervi, normal BMI 'ne sahip olanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (188).

Şimdiye kadar bahsettiğimiz çalışmalarda BMI'ne göre AMH değerleri arasındaki ilişki yaştan bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise yaş faktörü devre dışı bırakılmadığı için, BMI ile AMH arasındaki ilişki Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanılarak incelenmiş ve BMI arttığında AMH'un istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı tesbit edilmiştir.

SONUÇ

1. Erken foliküler dönemde bakılan serum FSH değeri ile AMH değeri arasında negatif bir ilişki olduğunu bulduk. FSH arttığında AMH azalmaktadır.
2. Grup ayrımı yapmadan tüm hastaların sadece BMI 'leri göz önüne alındığında BMI ile serum AMH değerleri arasında negatif bir ilişki bulduk. BMI arttığında AMH değeri azalmaktadır.
3. Gruplara göre AMH düzeylerini karşılaştırdığımızda en yüksek AMH değerinin PKOS hasta grubunda olduğunu bulduk. Ayrıca premenopoz grubunun AMH değerlerinin diğer gruplardan daha düşük olduğunu tesbit ettik.
4. Grupların FSH düzeylerini karşılaştırdığımızda premenopoz grubun FSH düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek çıktı. Ayrıca PKOS grubunun FSH düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük çıktı.
5. Sadece kontrol grubunda yapılan istatistiksel analizde AMH'un referans aralığını 4,57-9,94 ng/ml bulduk. Premenopoz grubun AMH değerlerinin hepsi bu referans aralığın altında çıktı. PKOS'lu gurubun %76'ı referans aralığın içinde veya üzerinde çıktı.
6. Premenopoz ve kontrol grubunun dahil edildiği istatistiksel analizde yaş ile FSH arasında pozitif yönde, yaş ile AMH arasında negatif bir ilişki bulduk. Yaş arttıkça FSH artmakta, AMH ise azalmaktadır.

7. Sadece PKOS grubu içinde yapılan analizde PKOS grubunda AMH ile FSH değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.
8. Sadece premenopoz grubu içinde yaptığımız analizde FSH ile AMH arasında negatif bir ilişki bulduk. FSH arttığında AMH'un azaldığını bulduk.
9. Sadece kontrol grubu içinde yaptığımız analizde yaş arttıkça AMH'un azaldığını bulduk. Yaş ile FSH arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.



KAYNAKLAR

- 1- Lass A. Assessment of ovarian reserve is there a role for ovarian biopsy? Hum Reprod. 2001; 16:1055- 57.
- 2- Laszlo F, Bancsi LF, Broekmans FJ. Performance of basal follicle stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure become pregnant after in vitro fertilization a meta-analysis. Fertil Steril. 2003; 79:1091-1100
- 3- Bancsi LF, Broekmans FM, Eijkemans MC, de Jong HF, Habbema JF, de Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in-vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. Fertil Steril 2002; 77: 328- 37.
- 4- Webber LJ, Stubbs S, Stark J, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. Lancet. 2003; 36:1017- 2161
- 5- Homburg R, Berkowitz D, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J. In vitro fertilization and embryo transfer for the treatment of infertility associated with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 1993; 60: 858- 63.
- 6- Nikolaou D, Gilling-Smith C. Early ovarian ageing: are women with polycystic ovaries protected? Hum Reprod. 2004; 19: 2175- 9.
- 7- Nares Suckharoen MD. Managment of anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome. J Med Assoc Thai 2004; 87 (Suppl 3): 182- 8
- 8- Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999; 28:397- 408
- 9- Seli E, Duleba AJ. Optimizing ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Curr Opin Obstet Gynecol. 2002; 14: 245- 54.

- 10- Anderson RA, Groome NP, Baird DT. Inhibin-A and inhibin-B in women with PCOS during treatment with FSH to induce mono-ovulation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 48: 577- 84
- 11- Elting MW, Karsen J.M, Lyset TM. Women with PCOS gain regular menstrual cycles when aging *Hum. Reprod* 2000; 15: 24-28
- 12- Speroff L., Glass R.J.F.L, Kase NG. The ovary-embryology and development. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, fifth edition, Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, pp: 93-107.
- 13- Moore KL. The beginning of human development. In; *The developing Human*, fourth edition, W.B. Saunders Company, 1988, pp: 13-38.
- 14- Federation CECOS, Schwartz D, Mayaux JM. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *New Engl J Med* 1982, 306-404.
- 15- Virro MS, Shewchuk AB. Pregnancy outcomes in 242 conceptions after artificial insemination with donor sperm and effects of maternal age on the prognosis for successful pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 1984, 148-518.
- 16- Navot D, Drews MR, Berg PA, Guzman I, Karstaedt A, Sett RT Jr, Garrisi GJ, Hermann GE. Age related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation, *Fertil Steril* 1994, 61:97.
- 17- Navot D, Berg PA, Williams MA, Garrisi GJ, Guzman I, Sandier B. Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age related decline in female fertility. *Lancet* 1991; 53:13-20.
- 18- Sauer MV, Paulson Dj, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility: an extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *Jama* 1992; 268:1275-9.
- 19- Sauer MY, Paulson, Rj, Lobo RA. Pregnancy after age 50: application of oocyte donation to women after natural menopause. *Lancet* 1993; 341: 321-3
- 20- Navot D, Bergh PA, Williams MA, Garrisi GJ, Guzman I, Sandier B. An insight into early reproductive processes through the in vivo model of ovum donation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 408-14.

- 21- Lee SJ, Lenton EA, Sexton L, Cooke ID. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, E2 and progesteron in women with regular menstrual cycles. *Human Reprod* 1988; 7:851-5.
- 22- Rosenwaks S, Mausher SJ. Recruitments of fertilizable eggs. In Jones HW Jr, Jones GE, Hodgen DG, Rosenwaks S. Editors. *In vitro fertilization*: Norfolk. Baltimore: Williams and Wilkins, 1986:30-52.
- 23- Ben-Rafeal S, Feldberg D. The poor responder patient in an in vitro fertilization-embryo transfer program. *J Assist Reprod Genetics* 1993; 10:118-20.
- 24- Mausher SJ. Controversies in assisted reproduction: treatment of low responders. *J Assist Reprod Genetics* 1993; 10:112-4.
- 25- Piette C, de Mouzon J, Bachelot A, Spira A. In vitro fertilization: influence of woman's age on pregnancy rates. *Hum reprod* 1990; 5:56-9.
- 26- Jacobs SI, Metzger DA, Dodson WC, Haney AF. Effect of age on response to human menopausal gonadotropin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1525-30
- 27- Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis for Lh, FSH, E2 and progesteron concentration during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42:629-36.
- 28- Sherman BM, Korenman SG. Hormonal characteristics of human menstrual cycle throughout the reproductive life. *J Clin Invest* 1975; 55:699-706.
- 29- Adamopoulos DA, Loraine JA, Dove GA. Endocrinological studies in women approaching to menopause *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1971; 78; 62-79.
- 30- Reyers FI, Winter JSD, Faiman C. Pituitary ovarian relationship preceding the menopause. 1. A cross sectional study of serum FSH, Lh, Prolactin, E2 and progesteron levels. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129:557-64.
- 31- Lenton EA, Sexton L, Lee SJ, Cooke ID. Progressive changes in Lh and FSH and LH:FSH ratio in women throughout the reproductive life. *Maturitas* 1988; 10:35-43.

- 32- Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S, Matta J, Ellis LM, Liu H-C. The value of basal and/or stimulated serum gonadotropins levels in prediction of stimulation response and invitro fertilization out come.fertil Steril 1988; 50:298-337.
- 33- Scott RT, Oehninger S, Toner JP, Robinson S, Muasher SJ, Rosenwaks S. FSH levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 1988; 51: 651-54.
- 34- Hughes EG, robertson DM, Handlesman DJ, HaywardS, Healy DL, de Kretser DM, Inhibin and estradiol responses to ovarian hyper stimulation effects of age and predictive value of invitro fertilization outcome. J Clin Endocrine! Metab 1990; 70:358-64.
- 35- Scott Rt, Hermann GE. Oehninger S, Muasher SJ. Intercycle variability of day 3 FSH levels and its effects of stimulation quality in vitro fertilization. Fertil Steril 1990; 54:297; 302.
- 36- Khalifa E, Toner Jp, Muasher SJ, Acosta AA. Significance of basal FSH levels in women with one ovary in a programe of invitro fertilization. Fertil Steril 1992: 57:835-9.
- 37- Navot D, Rosenwaks S, Margalioth EJ. Prognostic assesment of female fecudity. Lancet. 1989; 2:645-7.
- 38- Scott RT, Leonard! MR, Hofmann Ge, Illions EH, Neal SN, Navot D. A prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening of the general infertility population. Obstet Gynecol 1993; 82:539-44.
- 39- Loumaye E, Billion JM, Mine JM, Psaiti I, Pensis M. Prediction of individual response to controlled ovarian hyperstimulation by means of clomiphene citrate challenge test. Fertil Steril 1990; 53:295-310.
- 40- Nader S, Berkowitz AS. Use of hormonal response to clomiphene citrate as an endocrinological indicator of ovarian aging. Hum Reprod 1991; 6: 931-3.
- 41- Tanbo D, Dale PO, Abyholm T, Stokke KT. FSH as prognostic indicator in clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin stimulated cycles for in vitrofertilization. humReprod 1989; 6:647-50.

- 42- Tanbo D, Dale PO, Ludne O, Norman N, Abyholm T. Prediction of response to controlled ovarian hyperstimulation: a comparison of basal and clomiphene citrate stimulated FSH levels. *Fertil Steril* 1990; 53:295-301.
- 43- Pearlstone AC, Fomet N, Gambone JC, Pang SC, Buyalos Rp. Ovulation induction in women age 40 and older: the importance of basal FSH level and chronological age. *Fertil Steril* 1992; 58:674-9.
- 44- Hofmann EG, Thie J, Scott RT, Navot D, Horowitz GM: Evaluation reproductive performance of women with elevated day 10 progesterone levels during ovarian reserve screening. *Fertil Steril* 1995; 63:979-83.
- 45- Seifer DB, Scott RT Jr, Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK, Danforth DR. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1999; 72 (1):63-5.
- 46- Shara FI McClamrock HD. The effect of aging on ovarian volume measurements in infertile women. *Obstet Gynecol* 1999; 94 (1): 57-60.
- 47- Erdem A, Erdem M, Biberoglu K, Hayit O, Arslan M, Gursoy R. Age-related changes in ovarian volume, antral follicle counts and basal FSH in women with normal reproductive health. *J Reprod Med* 2002; 47 (10):835-9.
- 48- Syrop CH, Dawson JD, Humsan KJ, Sparks AE, Van Voorhis BJ. Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle stimulating hormone concentration on day 3. *Hum Reprod* 1999; 14 (7):1752-6
- 49- Lass A, Silye R, Abrams DC, Krausz T, Hovatta O, Margara R, Winston RM. Follicle density in ovarian biopsy of infertile women: a novel method to assess ovarian reserve. *Hum Reprod* 1997; 12 (5):1028-31.
- 50- Licciardi FL, Liu HC, Berkeley AS, Cholst I, Davis OK, Graf MJ, Grifo LA, Noyes NL, Rosenwaks Z. Day 3 E2 levels as prognosticators of pregnancy outcome in in vitro fertilization, both alone and in conjunction with day 3 FSH levels, Abstract 141, 38th Annual meeting of society for gynecologic investigation, San Antonio, March 20-23, 1991.

- 51- Van Rooij IA, Broekmans FJ, Te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, Jong FH, Themmen AP. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002; 17 (12):3065-71
- 52- Winslow KL, Toner JP, Brzyski RG, Oehninger SC, Acosta AA, Muasher SJ. The gonadotropin releasing hormone agonist stimulation test—a sensitive predictor of performance in the flare up in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril* 1991; 56:711-7.
- 53- Padilla SL, Bayati J, Garcia JE. Prognostic value of the early serum E2 response to leuprolide acetate in in vitro fertilization. *Fertil STERIL* 1990; 53:288-94.
- 54- Picard J.Y., Josso N. Purification of testicular anti-Mullerian hormone allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of yield and purification factor. *Mol Cell Endocrinol.* 1984; 34 (1):23-29.
- 55- Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr. Rev.* 2001; 22 (5):657-674.
- 56- Picard J.Y., Benarous R, Guerrier D, Josso N, Kahn A. Cloning and expression of cDNA for anti-mullerian hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1986; 83 (15):5464-5468.
- 57- La Marca A. et al.: Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human Reproduction Update*, 16:113, 2010.
- 58- Nardo GL et al.: Circulating basal anti-Mullerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 92:1586, 2009
- 59- Desforges-Bullet V. et al.: Increased anti-mullerian hormone and decreased FSH levels in follicular fluid obtained in women with polycystic ovaries at the time of follicle puncture for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 94:198, 2010.
- 60- Fanchin R. et al.: Anti-Mullerian Hormone Concentrations in the Follicular Fluid of the Preovulatory Follicle Are Predictive of the Implantation Potential

- of the Ensuing Embryo Obtained by in Vitro Fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1796, 2007
- 61- Tran D, et al.:Anti-Mullerian hormone is a functional marker of foetal Sertoli cells. *Nature* 269:411, 1977
 - 62- Rey R. Anti-Mullerian hormone in disorders of sex determination and differentiation. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 49:26, 2005
 - 63- Fanchin R.et al.:Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 18:323, 2003.
 - 64- Singer T et al.:Correlation of antimullerian hormone and baseline follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 91:2616, 2009
 - 65- Fanchin et al.: Serum anti-Müllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation *Hum Reprod.* 18:323, 2003
 - 66- Siow Y et al.: Serum müllerian-inhibiting substance levels in adolescent girls with normal menstrual cycles or with polycystic ovary syndrome *Fertil Steril* 84:938, 2005
 - 67- La Marca et al.:Anti-Mullerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *J Soc Gynecol Investig.* 12:545, 2005
 - 68- Visser JA et al.: Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction.*131; 1, 2006
 - 69- Sahmay S et al.:Serum anti-mullerian hormone concentrations in reproductive age women with and without polycystic ovary syndrome:the influence of body mass index. *Reprod Med Biol* DOI 10.1007/s12522-011-0078-5 Published online 05 March 2011
 - 70- La Marca A, et al.:Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 22:766, 2007

- 71- van Disseldorp J et al.: Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod*, 25:221, 2010.
- 72- Streuli I, et al.: Clinical uses of anti-Mullerian hormone assays: pitfalls and promises. *Fertil Steril* 91:226, 2009.
- 73- Steiner AZ, et al.: Antimullerian hormone and obesity: insights in oral contraceptive users. *Contraception* 81:245, 2010.
- 74- Seifer DB, MacLaughlin DT.: Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertil Steril*. 88:539, 2007
- 75- Sun, W et al.: A new approach to ovarian reserve testing. *Fertil Steril* 90:6, 2008.
- 76- Sowers MR, Eyvazzadeh AD, et al.: Anti-Mullerian Hormone and Inhibin B in the Definition of Ovarian Aging and the Menopause Transition. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3478, 2008
- 77- Şahmay S ve ark.: The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count, Inhibin-B and FSH levels. *Baskıda*
- 78- Kaya C, Pabuccu R, Satiroglu H: Serum antimullerian hormone concentrations on day 3 of the in vitro fertilization stimulation cycle are predictive of the fertilization, implantation, and pregnancy in polycystic ovary syndrome patients undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril*, 94:2202, 2010.
- 79- Dewailly D et al.: Reconciling the Definitions of Polycystic Ovary Syndrome: The Ovarian Follicle Number and Serum Anti-Mullerian Hormone Concentrations Aggregate with the Markers of Hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4399, 2010
- 80- Knochenhauer ES Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southwestern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-3082
- 81- Diamanti-Kandarkis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary in the Greek Island of Lesbos: Hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4006-4011

- 82- Goldzieher JW GJ. The polycystic ovary I. Clinical and Histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 22: 325-338
- 83- Frank S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-61.
- 84- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
- 85- Jerome F. Strauss, Robert L. Barbieri, Yen and Jaffe's *Reproductive Endocrinology* (5th. ed), Elsevier Saunders USA 2006, pp. 598.
- 86- The Rotterdam ESHRE/ASRM –Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2004; 19: 41-47
- 87- The Rotterdam ESHRE/ASRM –Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2004; 19: 1-7
- 88- Ehrmann, DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1223.
- 89- Knochenhauer ES Key TJ, Kahsar-Miller M, ET al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3078-3082, 1998.
- 90- Farah L, Lazenby AJ, Boots LR, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women seeking treatment from community gynecologist. *J Reprod Med* 44:870-974,1999.
- 91- Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary in the Grik island of Lesbos: Hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 84:40064011,1999.
- 92- Poison DW, Adams J, Wadsworth J, et al. Polycystic ovaries: A common finding in normal women. *Lancet* 1:870-872, 1988.
- 93- Mason HD, Wills DS, Beard RW, et al. Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries: Relationship to menstrual cycle history and concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1355-1360,1994.

- 94- Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:14956-14960.1998.
- 95- Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: Analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 84:38-43,1999.
- 96- Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1989; 31: 87-120.
- 97- Smith PF, Frawley LS, Neill JD. Detection of LH release from individual Pituitary cells by the reverse hemolytic plaque assay: Estrogen increases the fraction of gonadotropes responding to GnRH *Endocrinology* 1984; 115: 2484-2486
- 98- Rebar R, Judd HL, Yen SS, et al. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1076; 57: 1320-9
- 99- Yen, S.S.C. The polycystic Ovary Syndrome. *Clinical Endocrinology* 1980; 12: 177-207.
- 100- Quigley M, Rakoff J, Yen SSC. Increased luteinising hormone sensitivity to dopamine inhibition in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol and Metab* 1981; 52: 231
- 101- Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2004; 18 (5):685-706
- 102- Taylor Ann E. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 877- 903
- 103- Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995; 96: 801-10.

- 104- Ciaraldi TP, el-Roeiy A, Madar Z, et al. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 557-583, 1992.
- 105- Marsden PJ, Murdoch A, Taylor R. Severe impairment of insulin action in adipocytes from amenorrhoeic subject with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 43: 1536-1542, 1994.
- 106- Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, et al. Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1421-1425, 1997.
- 107- Bollag GE, Roth RA, Beaudoin J, et al. Protein kinase C directly phosphorylates the insulin receptor in vitro and reduces its protein-tyrosin kinase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 5822-5824, 1986.
- 108- Karasik A, Rothenberg P, Yamada K, et al. Increased protein kinase C activity is linked to reduced insulin receptor autophosphorylation in liver of starved rats. *J Biol Chem* 265: 10226-10231, 1990.
- 109- Chin JE, Liu R, Roth RA. Activation of protein kinase C alpha inhibits insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate-1. *Mol Endocrinol*, 1994; 8: 51-58
- 110- Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Seventh edition. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia 2005. p.502-503, 471, 488-490
- 111- Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, et al. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril* 1993; 59: 323-331
- 112- Leroith D, Werner H, Beitner-Johnson D, et al. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocrinology Reviews* 1995; 16: 143-163
- 113- De Leo V, la Marca A, Orvieto R, et al. Effect of metformin on insulin-like growth factor I and IGF-binding protein 1 in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol and Metab*. 2000; 85: 1598-1600

- 114- Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, et al. Dysregulation of cytochrome P450c17alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53 (5): 785-791
- 115- Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 942-7.
- 116- O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, et al. Defects in beta-cell functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1241-7.
- 117- Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in noninsulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 1231-9.
- 118- McDonough PG, Mahesh VB, Ellegood JO. Steroid FSH and LH profiles in identical twins with polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 113:1072-1078, 1972.
- 119- Hulton C, Clark F Polycystic ovarian syndrome in identical twins. *Postgrad Med J* 60:4-65-1984.
- 120- Jahanfar S, Eden JA, Warren P, et al. A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 63; 478-486, 1995.
- 121- Nur J, Grewal MS, Guron CJ, et al. C-band polymorphism of chromosome No.1 in patients with polycystic ovary syndrome. *Asia Oceania J Obstet Gynecol* 13:75-78, 1987.
- 122- Meyer MF, Gerresheim F, Pfeiffer A, et al. Association of polycystic ovary syndrome with an interstitial deletion of the long arm of chromosome 11. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108:518-523, 2000.
- 123- Stenchever MA, Macintyre MN, Jarvis A, et al. Cytogenetic evaluation of 41 patients with Stein Leventhal syndrome. *Obstet Gynecol* 32:794-801, 1968.
- 124- Gharani N, Waterworth DM, Williamson R, et al. 5' polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women with polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4174, 1996.

- 125- Witchel SF, Lee PA, Suda-Hartman M, et al. 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase dysregulation is not caused by mutations in coding regions of CYP17. *Pediatr Adolesc Gynecol* 11:133-137,1998.
- 126- Escobar-Moreale HF, San milian JL, Smith RR, et al. The presence of the 21-hydroxylase deficiency carrier carrier status in hirsute women: phenotype-genotype correlations . *fertil Steril* 72:629-638,1999.
- 127- Witchel SF, Aston CE. The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 13:1315-1317,2000.
- 128- Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3484-3488,2000.
- 129- Hogeveen KN, Cousin R, Pugeat M, et al. Human sex hormonebinding globulin variants associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. *J Clin Invest* 109:973-981,2002.
- 130- San Milian JL, Sancho J, Calvo RM, et al. Role of the pentanucleotide (tttta) (n) polymorphism in the promoter of the CYP17 gene in the pathogenesis of hirsutism. *Fertil Steril* 75:797-802,2001.
- 131- Tucci S, Futterweit W, Concepcion ES, et al. Evidence of association of polycystic ovary syndrome in caucasian women with a marker at the insulin gene locus. *J Clin Endocrinol Metab* 86:446-449,2001.
- 132- Korhonen S, Rompanen EL, Hiltunen M, et al. Lack of association between C-850T polymorphism of the gene encoding tumor necrosis factor-alpha and polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinol* 16:271-274,2002.
- 133- Tong Y, Liao WX, Roy AC, et al. Association of Acd polymorphism in the FSH beta gene with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 74:1233-1236,2000.
- 134- Conway GS, Conway E, Walker C, et al. Mutation screening and isoform prevalence of the FSH receptor gene in women with premature ovarian failure, resistant ovary syndrome . *J Clin Endocrinol Metab* 51:97-99,1999.
- 135- Legro RS, Muhleman DR, Comings DE, et al. A dopamine D3 receptor genotype is associated with hyperandrogenetic chronic anovulation and

- resistant to ovulation induction with clomiphene citrate in female hispanics. *Fertil Steril* 63:779-784,1995.
- 136- Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, et al. Thirty –seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: Strongest evidence for linkage is with follistatin . *proc Natl Acad Sci USA* 96:8573-8578,1999.
- 137- Urbanek M, Wu X, Vickery KR, et al. Allelic variants of the follistatin gene in polycystic ovary syndrome . *J Clin Endocrinol Metab* 85:4455-4461, 2000.
- 138- Carmina, E, Koyama, T, Chang, L, et al. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1807.
- 139- DeVane, GW, Czekala, NM, Judd, HL, Yen, SS. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121:496
- 140- Wild, RA, Carmina, E, Diamanti-Kandarakis, E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2038.
- 141- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NECP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-421
- 142- Leon Speroff, RH Class, NG Kase, *Anovulation and The Polycystic Ovary, Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 2005. Chapter 12 465-491.
- 143- Robinson S, Chan SP, Spacey S, et al. Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovarian syndrome and is associated with increased insulin resistance. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 537-543
- 144- Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003; 1: 104- 9
- 145- Glueck CJ, Philips E, Cameron D, et al. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first trimester spontaneous abortion: A pilot study *Ferti Steril* 2001; 75; 46-52

- 146- Arroyo A, Laughlin G, Morales A, et al. Inappropriate gonadotrophin secretion in polycystic ovary syndrome: Influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1977, 82: 3728- 3733
- 147- Taylor B, Martin KA, Anderson EJ, et al. Determinants of abnormal gonadotrophin secretions in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2248-2256
- 148- Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 644-649
- 149- Chang RJ. Ovarian steroid secretion in polycystic ovarian disease. *Seminars Reprod Endocrinol* 1984; 2: 244
- 150- Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavidou A, et al. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2740-6
- 151- Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2414-21
- 152- Schneider J, Bradlow HL, Strain G, et al. Effects of obesity on estradiol metabolism: decreased formation of nonuterotropic metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 973-978
- 153- Lobo RA. The role of adrenal in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1984; 251-264
- 154- Deslypere JP, Verdonck L, Vermeulen A. Fat tissue: a steroid reservoir and site of steroid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 564-570
- 155- Berek JS. Berek and Novak's Gynecology. Fourteenth Edition Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 1076-1094
- 156- Wild RA. Obesity, lipids, cardiovascular risk and androgen excess. *Am J Med* 1995; 98: 27S-32S

- 157- Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulation hormones . *Fertil Steril* 1992; 57: 505-513
- 158- Conway GS, Agrawall R, Betteridge DJ, et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 119-125
- 159- Fıçıcıoğlu C. Over rezervi ve reproduktif rezerv tayini. *Klinik Bilimler Dergisi*. 1996; 10 (3):173-176.
- 160- Kim M. R. Screening ovarian reserve. *Assist Reprod*. 1998; 8:17-22.
- 161- Navot D, Rosenwaks S, Margalioth E. J. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet*.1989; 2:645-647.
- 162- Galtier-Dereure F, DeBouard V, Picot M.C. Ovarian reserve test with the gonadotrophin releasing hormone agonist buserelin: correlation with in vitro fertilization outcome. *Hum Reprod*. 1996; 11:1393-1398.
- 163- Seifer D. B, Lambert-Messerlian G, Hogan J.W, Gardiner A.C. Day 3 serum inhibin B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*. 1997; 67 (1):110-114.
- 164- Porchet H. C, Cotonnec J. Y, Loumaye E. Clinical pharmacology of recombinant human follicle stimulating hormone. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling after repeated subcutaneous administration. *Fertil Steril*. 1994; 61:687-695.
- 165- I.A.J. van Rooij, F.J.M. Broekmans, E.R.te Velde, B.C.J.M. Fauser. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2002; 17 (12):3065-3071.
- 166- Baarends, W.M.,Uilenbrock, J.T., Kramer, P., Hoogerbrugge, J.W., van Leeuwen, E.C. Anti-mullerian hormone and anti-mullerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle and gonodotropin-induced follicle growth. *Endocrinology*, 1995; 136 (11):4951-4962.
- 167- te Velde, E.R. and Pearson, P.L. The variability of female reproductive aging. *Hum Reprod*. 2002; 8:141-154.

- 168- Pauser, B.C. and Van Heusden, A.M. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr. Rev.* 1997; 18:71-106.
- 169- Weenen C, Laeven JS, Von Berg AR, Cranfield M, Groome NP, et al. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 77- 83
- 170- Durlinger AL, Kramer P, Karels B, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary *Endocrinology* 1999; 140: 5789–5796
- 171- Renato Fanchin, Luca Maria Schonauer, Claudia Righini, Jean Guibourdenche. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum. Reprod.* 2003; 18 (2):323-327.
- 172- Annemarie de Vet, Joop S. E. Laven, Frank H. de Jong. Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility And Sterility.* 2002; 77 (2):357-362.
- 173- Freour T, Miralle S, Colombel A: Antimullerian hormone; clinical relevance in assisted reproductive therapy assisted reproductive. *Ann Endocrinol (Paris)* 2006 Dec; 67 (6):567-74
- 174- Desforges-Bullet V. et al.: Increased anti-mullerian hormone and decreased FSH levels in women with polycystic ovaries. *Fertil Steril.* 94:198, 2010.
- 175- Pellatt L, et al.: Granulosa cell production of anti-Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 92:240, 2007.
- 176- Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, et al. Changes in anti-Müllerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum Reprod.* 2004; 19: 2036-42.
- 177- Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005; 20: 1820- 6.

- 178- Masoud Soluymani-Dodaron, Fahimeh Ramezani Tehrani, Mehdi Hedayati Is polycystic ovary sendrome an exception for reproductive aging? Human Reproduction 2010; 25 (7):1775-1781
- 179- Hudecova M, Holles, Olovsson M, Sundstrom Paroman Long term follow up of patients with PCOS: reproductive outcome and ovarian reserve. Hum. Reprod.,2009 May
- 180- Hosseini G, Arabzadeh S, Rashidi H, Hosseni MA . Compeing basal levels of anti mullerian hormone as a predictor of in vitro fertilization outcomes in patients with and without PCOS . Ann Saudi Med, 2010 Nov-Dec 30 (6):442-7
- 181- Pigny P, MerleM E, Robert C, Decoster C. Elevated serum level of AMH in patients with PCOS: relationship tothe ovarian follicle excess and to the follicular arrest. J Clin Endocrinol Metab 2003 Dec, 88 (12):5957-62
- 182- Uludag. İleri yaş (35-42) PCOS lu hastalar ile aynı yaş grubu normoovulatuvar hastaların over rezervlerinin karşılaştırılması. 2008 Kayseri (Tez çalışması)
- 183- Fallat ME, Siour Y, Maria M, Cook C, Carillo A. Mullerian inhibiting substance in serum: a comprasion of patients with tubal factor infertility, PCOS and endometriosis. Fertil Steril. 1997 May; 67 (5):962-5
- 184- Rich-Edwards et al., 2002; Fedorcsak et al., 2004
- 185- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalenceand trends in obesity among US adults, 1999–2008. JAMA 2010; 303:235–41
- 186- Buyuk E, Seifer D, İllions E. Elevated body mass index is associated with lower serum anti mullerian hormone levels in infertil woman with diminished ovarian reserve but not with normal ovarian reserve. Fertil Steril 2011 Jun:95 (7): 2364-8
- 187- Steiner AZ, Stanczyk FZ, Patel S, Edelman A. Antimullerian hormone and obesity; insights in oral contraceptive users. Contraception 2010 Mar:81 (3):245-8
- 188- Freeman EW, Gracia CR, Samel MD, Lin H. Association of anti mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women Fertil Steril: 2007 Jan(87)1:101-6