

T.C.

FATİH ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA ANTİMÜLLERİAN HORMONUN
TEDAVİ SEÇENEKLERİ İLE DEĞİŞİMİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ZEYNEP KAMALAK

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. NİLGÜN TURHAN

ANKARA-2009

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum asistanlığım süresince eğitimime bizzat emek vererek beni onurlandıran, değer biçilemez derin akademik bilgisi, ince cerrahi becerisi ve üstün etik anlayışı ile beni sabırla destekleyen, tez çalışmamın ilk aşamasından itibaren hocalığın ve akademisyenliğin tüm vasıflarını kendisinde hissettiğim, beni yönlendiren ve bana yol gösteren çok değerli hocam Prof. Dr. Nilgün ÖZTÜRK TURHAN'a can-ı gönülden teşekkür eder, minnetlerimi sunarım.

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı olarak yetişmemde emeği olan Doç. Dr. Hasan Kafalı'ya ve tüm uzmanlarımıza, rotasyonlarım süresince eğitimime katkılarından dolayı değerli hocalarım Genel Cerrahi AD. Başkanı Prof. Dr. Cenap DENER, Üroloji AD. Başkanı Prof. Dr. Doğan ÜNAL, Anestezi ve Reanimasyon AD. Başkanı Yrd. Doç. Dr. Burhanettin USTA, Patoloji AD. Başkanı Yrd. Doç. Dr. Sibel YENİDÜNYA nezdinde tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin fikir aşamasında değerli görüşlerini aldığım sevgili dayım Prof. Dr. Sedat KADANALI'ya, sevgili ablam Doç. Dr. Cavidan GÜLERMAN'a, Doç. Dr. Ferah ARMUTCU'ya, Dr. Mehmet KANBAY'a, tezimin hazırlanmasında ve istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen sevgili Uzm. Dr. Ayşe ÇARLIOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. İlknur İNEGÖL GÜMÜŞ'e, Op. Dr. Nermin KÖŞÜŞ'e ve Dr. Sema Uysal'a teşekkür ederim.

Tezimin çalışılması için gerekli kit ve maddi desteği sağlayan Fatih Üniversitesi Proje Yürütme Kuruluna çok teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında fedakarca yanımda olan sevgili ailem Şadan-Cahit KADANALI'ya, annem Av. Zübeyde KAMALAK'a, babam Prof. Dr. Mustafa KAMALAK'a, kardeşim Av. Furkan KAMALAK'a ve her zaman en az ailem kadar her konuda kayıtsızca desteğim olan emeği ile, manevi desteği ile eksikliğini hiç hissettirmeyen ve yine tezimin her satırında emeği olan Mehmet KAMALAK'a minnettarım.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür

Özet

Kısaltmalar

Tablolar Dizini

Şekiller Dizini

1. GİRİŞ

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Polikistik Over Sendromunun Tanımı
2. 2. Polikistik Over Sendromunun Tarihçesi
2. 3. Polikistik Over Sendromunun Prevalansı
2. 4. Polikistik Over Sendromunun Klinik Önemi

3. Polikistik Over Sendromunun Patofizyolojisi

3. 1. Genetik
3. 2. İntrinsik over patolojisi
3. 3. Adrenal glandüler patoloji
3. 4. Hipotalamohipofizer patoloji
3. 5. İnsulin rezistansına bağlı hiperinsülinemi

4. Polikistik Over Sendromunun Tanı Kriterleri

4. 1. Birleşmiş Milletler Tanı Kriterleri-1990
4. 2. Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri-2003
4. 3. AES Tanı Kriterleri-2006

5. Polikistik Over Sendromunda Klinik Değerlendirme

5. 1. Hiperandrojenizm
5. 2. Ultrasonografik polikistik over tanısı

6. Over Gelişimi ve Folikülogenesis

7. Over Rezervi Testleri

7. 1. Yaş
7. 2. Serum Bazal FSH Ölçümü
7. 3. Serum İhhibin- B Ölçümü
7. 4. Serum AMH Ölçümü

7. 5. Over Rezervinin Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi
7. 5. 1. Over Hacimü Ölçümü
7. 5. 2. Antral Folikül Ölçümü
8. Polikistik Over Sendromunda Metformin Kullanımı
9. PCOS'da Antiandrojen Kullanımı
10. MATERYAL VE METOD
11. BİYOKİMYASAL TESTLER
12. ANALİZLER
13. İSTATİSTİKSEL HESAPLAMALAR
14. BULGULAR
15. TARTIŞMA
16. SONUÇ
17. KAYNAKLAR

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amacımız son yıllarda over rezervinin en iyi belirteçlerinden biri olarak kabul edilen Antimüllerian Hormonun (AMH) Polikistik over sendromlu (PCOS) hastalarda tedavi seçenekleri ile değişimini araştırmaktır. Anovuluar oligoamenorenin en sık nedeni olan ve yardımcı üreme tekniklerine sık olarak ihtiyaç duyulan PCOS'da folikülogenezis negatif yönde etkilenmektedir. Çalışmamızda PCOS'un tedavi seçeneklerinden Metformin Hydrochloride 850 mg (Glucophage 850 mg) ve ethinyl estradiol (EE) 35 µg ve cyproterone acetate (CA) 2 mg (Diane 35 tablet; Schering) kullanımı sonrası serum AMH seviyelerini ve diğer parametrelerle ilişkisi araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde prospektif olarak planlandı. Haziran 2009–Kasım 2009 tarihleri arasında hastanemiz jinekoloji ve endokrinoloji polikliniklerine başvuran 17-35 yaşları arasında, BKİ<30 olan hastalar seçildi. Rotterdam Tanı Kriterlerine göre PCOS tanısı konulan 84 hasta ve farklı nedenlerle polikliniğimize başvuran, normoovuluar 28 kontrol hastası çalışmamıza dahil edildi. Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı. Çalışmamıza katılan tüm hastalarımızın anamnezleri alındı, hastalarımıza çalışma hakkında bilgi verildi ve onayları alındı. Vücut ağırlıkları ve boy uzunlukları ölçülerek Beden Kitle İndeksi (BKİ) [Vücut ağırlığı (kg)/boy (m²)] formülüne göre hesaplandı. Hastalarda hirsutizm skorlaması için Modifiye Ferriman-Gallwey sistemi kullanıldı. Ultrasonografik polikistik overlerin varlığı için kriter olarak over volümünün 10 cm³'ün üzerinde olması veya büyümüş over dokusunda periferik olarak yerleşmiş bulunan 10 adedin üzerinde 2- 9 mmlik follikül görünümünün tesbit edilmesi kabul edildi. Over hacim hesaplaması elipsoid görüntü üzerinden yapıldı (0.5 x uzunluk x genişlik x kalınlık). Çalışmamıza hipertansiyon, diyabet gibi sistemik hastalığı olan, karaciğer hastalığı, karaciğer fonksiyon bozukluğu, renal hastalığı veya renal fonksiyon bozukluğu olan, tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing Sendromu, konjenital adrenal hiperplazi ve diyabet gibi endokrin hastalığı olan hastalar dahil edilmedi. Sigara içen, alkol kullanan, son altı ay içinde glukokortikoid, tiroid preparatları, ovulasyon indüksiyon ajanları, antiandrojenikler, oral kontraseptifler gibi hormonal ilaçlar kullanmış olan, abortus, terapötik veya isteğe

bağlı gebelik sonlandırma hikayesi olan hastalar çalışmamıza alınmadı. Ultrasonografik muayenede over fonksiyonlarını olumsuz etkileyen endometrioma, dermoid kist, basit kist gibi ovarian kisti olan veya geçirilmiş over cerrahisi olan hastalar da çalışmamıza dahil edilmedi.

Kliniğimizde son altı aydır tedavi edilen hastalardan Glucophage 850 mg (Metformin Hydrochloride 850 mg tablet, 2x1) kullananlar (Metformin PCOS Grubu), Diane 35 (ethinyl estradiol (EE) 35 mg ve cyproterone acetate (CA) 2 mg (Diane- 35 tablet) kullananlar (Diane 35 PCOS Grubu), son altı aydır hiç bir ilaç kullanmayan PCOS hastaları (İlaçsız PCOS Grubu) ve normoovuluar PCOS olmayan hastalar (kontrol grubu) olmak üzere gruplar oluşturuldu.

Bütün hastalarda menstruasyonun 3.-5. günlerinde sabah 08:00-09:00 arasında 8-12 saatlik açlık durumu sağlanarak venöz kan örnekleri alınarak tam kan sayımı, açlık kan şekeri, AST, ALT, üre, kreatinin, FSH, LH, E2, PRL, TT, DHEAS, 17- OHP, İnsülin, AMH değerlerine bakıldı.

Bulgular: Grupların yaş ve boy uzunluğu ortalamaları benzer idi. 6 aylık tedavi sonrasında gruplar arasında vücut ağırlıkları ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubuna göre sırasıyla; ilaçsız PCOS, Metformin PCOS ve Diane PCOS gruplarının vücut ağırlığı anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,046$; $p=0,003$ ve $p=0,005$). Gruplar arasında BKI ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubuna göre ilaçsız PCOS, Metformin PCOS ve Diane 35 PCOS gruplarının BKI ölçümleri anlamlı olarak daha yüksek idi (sırası ile $p=0,012$; $p<0,001$ ve $p<0,001$). Gruplar arasında bel çevresi ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubuna göre sırasıyla; ilaçsız PCOS, Metformin PCOS ve Diane 35 PCOS gruplarının bel çevresi ölçümleri anlamlı olarak daha yüksek idi (sırası ile $p<0,05$; $p<0,001$ ve $p<0,001$). PCOS gruplarında Ferriman-Gallwey skorları benzer bulunurken kontrol grubu ile her üç grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Gruplar arasında akne varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklı idi ($p=0,003$). Kontrol grubuna göre ilaçsız PCOS, Metformin PCOS ve Diane 35 PCOS gruplarındaki akne sıklığı anlamlı olarak daha yüksek idi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$ ve $p=0,003$). Tüm hasta gruplarında FSH, LH, E2, Progesteron, TSH, FT3 ve FT4 düzeyleri benzerdi. Tüm gruplar arasında Total Testosteron (TT) istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubuna göre İlaçsız PCOS grubunun TT düzeyi anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,020$). Diane 35 PCOS grubunun TT düzeyi kontrol grubu, ilaçsız PCOS ve Metformin

PCOS gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fazla idi ($p<0,001$; $p=0,024$ ve $p=0,003$). PCOS gruplarının DHEA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek idi ($p=0,047$). Kontrol grubu, metformin PCOS grubu ve Diane 35 gruplarının AMH düzeyleri arasında fark saptanmazken, ilaç kullanmayan PCOS grubunun AMH düzeyleri (5,33 ng/ml, 1,38-13,70) kontrol grubuna göre (3,36 ng/ml, 0,22-5,96) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). PCOS grubunda 3,49 (0,91-11,20) ve Diane- 35 3,75 (1,03-11,70) kullanan gruplar arasında fark saptanmadı. İlaç kullanmayan PCOS grubu ile Metformin ve Diane- 35 kullanan AMH ile overian stromal kalınlık ve overian folikül sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Over hacmi ile AMH düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda ilaç kullanmayan PCOS grubunun AMH düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu, buna karşın Metformin ve Diane- 35 kullanan PCOS gruplarının AMH düzeylerinin kontrol grubu ile benzer olduğunu gösterdik. Sonuçlarımız halen kullanımı yaygın olmayan AMH ölçümlerinin PCOS'lu hastalarda tedavi başarısının değerlendirilmesinde bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Gelecekte yapılacak çalışmalar PCOS'lu hastalarda oligomenore veya hirsutizm, akne gibi hiperandrojenizm semptomlarının tedavi başarısının değerlendirmesinde AMH seviyeleri için belli eşik düzeylerinin belirlenmesini sağlayabilir .

Anahtar kelimeler: PCOS, tedavi seçenekleri, Serum AMH seviyesi

SUMMARY

Aim: In this study the object was to determine the relation between different treatment modalities and evaluation of AMH levels in Polycystic ovary syndrome (PCOS). PCOS is one of the most common cause of anovulatory infertility. In recent years in follicular growth implies the potential value of AMH as a marker for the type and extend of ovarian dysfunction in anovulatory women. In the study we examined the evaluation of AMH levels and relation with other parametres in PCOS cases after treatment of Metformin Hydrochloride 850 mg (Glucophage 850 mg) and ethinyl estradiol (EE) 35 µg, cyproterone acetate (CA) 2 mg (Diane 35; Schering)

Materials-Methods: This was a prospective clinical trial in which diagnosis with 84 PCOS patients based on Rotterdam revised criteria were compared to normoovulatory 28 cases. The study was conducted between June 2009-November 2009. Participants were recruited from the Obstetrics and Gynecology polyclinics and Internal Medicine Endocrinology polyclinics of Fatih University Faculty. Cases with the age 17- 35 years and body mass index (BMI) less than 30 kg/ m² were taken in to the study. A full history was taken and clinical examination was performed. They were informed about the study and informed consent was taken. Approval was obtained from the institutional Review Board of the Fatih University Faculty of medicine.

Weight and height were measured and BMI was calculated as weight (kg)/ height (m²) Hirsutism was confirmed by scoring system of Ferriman and Gallwey. Polycystic ovaries were defined as 10 or more follicles (measuring 2-9 mm) per ovary and the ovarian volume was considered to be increased above 10 ml. Ovarian volume was calculated using the simplified formula for a prolate ellipsoid (0.5x length x width x thickness).

Subjects with clinically significant endocrine disorder as thyroid disease, hyperprolactinemia, Cushing syndrome, congenital adrenal hyperplasia or diabetes were excluded. Smoking, taking alcohol or medications in the last 6 months as glucocorticoids, thyroid drugs, ovulation induction agents, antiandrogens or oral contraceptives and having abortion in previous history were excluded. Patient with

ultrasonographic presence of endometrioma, dermoid cysts or functional cysts that can affect ovarian function or previous ovarian surgery were also excluded.

The patients who were previously taking therapy in last six months in our clinic divided as Metformin PCOS group, Diane 35 PCOS group, no medicine PCOS group and control group. For every groups venous blood sampling was taken from all women in the early follicular phase (cycle days 3–5) in the morning (08- 09 am) after 8-12 hours fasting. CBC, FBS, AST, ALT, urea, creatinin, FSH, LH, E2, PRL, Total testosteron, DHEAS, 17-OHP, insulin and AMH levels were measured.

Results: Mean age and height of the groups were similiar. There was significant difference between groups in terms of weight. When compared with control group, weight was significantly higher in no medicine PCOS group, Metformin PCOS group and Diane 35 PCOS groups ($p=0,046$; $p=0,003$ and $p=0,005$ respectively). There was significant difference in terms of BMI between groups. BMI of three PCOS groups were higher than control group ($p=0,012$; $p<0,001$ ve $p<0,001$ respectively). No medicine PCOS group, Metformin PCOS group and Diane 35 PCOS groups waist circumference was significantly higher than control group ($p<0,05$; $p<0,001$ and $p<0,001$ respectively). Results of Ferriman-Gallwey scoring was similiar in all PCOS groups and significantly higher than control group. There was significant difference in terms of acne presence between groups. Acne was seen more frequently in no medicine PCOS group, Metformin PCOS group and Diane 35 PCOS groups than the control group ($p<0,001$; $p<0,001$ and $p=0,003$ respectively).

FSH, LH, E2, Progesteron, TSH, FT3 ve FT4 levels were similiar in all groups. Total Testosteron (TT) level of no medicine PCOS group was significantly higher than control group ($p=0,020$). TT levels of Diane 35 PCOS group was significantly higher than the other 3 groups ($p<0,001$). DHEA levels significantly higher in all PCOS groups than control group ($p=0,047$). ACTH, cortizol and 17 OHP levels of groups were not different. AMH levels of no medicine PCOS group (5,33 ng/ml, 1,38-13,70) was significantly higher than control group (3,36 ng/ml, 0,22-5,96); ($p<0,001$). But there was no significant difference between control group (3,36 ng/ml, 0,22-5,96) and Metformin PCOS (3,49 ng/ml, 0,91-11,20) and Diane 35 PCOS groups (3,75 ng/ml, 1,03-11,70). AMH levels were similiar in no medicine PCOS group, Metformin PCOS and Diane 35 PCOS groups. There was no relation between AMH level and ovarial stromal thickness or follicul number. A positive correlation was found between ovarian volume and AMH levels ($p<0,05$).

Conclusion: It was shown in this study that AMH levels of the cases treated with Metformin or Diane 35 were similar with normoovulatory control group. AMH levels of no medicine PCOS group were significantly higher than control group. And also AMH levels of no medicine PCOS group were higher than Diane 35 PCOS and Metformin PCOS groups but this was not significant statistically. These results are shown that AMH measurements can be a marker for evaluating treatment success in PCOS patients. Future studies are needed to determine threshold levels of AMH for evaluation of treatment success in PCOS patients with hyperandrogenism symptoms such as oligomenorrhea, hirsutism and acne.

Keywords: PCOS, Treatment alternatives, serum AMH levels

KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropikhormon
AKŞ	Açlık kan şekeri
AES	Androgen Excess Society
AMH	AMH
ASRM	The American Society for Reproductive Medicine
BKI	Beden Kitle İndeksi
CRP	C-Reaktif Protein
DHEA	Dehidroepiandrostenedion
DHEAS	Dehidroepiandrostenedionsülfat
DM	Diabetes Mellitus
E2	Estradiol
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FG	Ferriman- Gallwey
FSH	Follikul Stimule edici Hormon
FT3	Free Thyroxine 3
FT4	Free Thyroxine 4
GFR	Glomerüler Filtrasyon Oranı
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GLUT-4	Glukoz taşıyıcı-4
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostaz Modeli Değerlendirme İnsülin Direnci İndeksi
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFBP	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
LH	Luteinize Edici Hormon
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
NIH	Uluslararası Sağlık Örgütü
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
OKS	Oral Kontraseptif
PCO	Polikistik Over
PCOS	Polikistik Over Sendromu

PRL	Prolaktin
SHBG	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
TT	Total Testosteron
TG	Trigliserit
TVUSG	Transvaginal Ultrasonografi
17-OHP	17 Hidroksiprogesteron

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. PCOS TANI KRİTERLERİ

Tablo 2. PCOS hastalarının ve kontrol hastalarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 3. PCOS hastalarında ve kontrol grubunda endokrin parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 4. PCOS hastalarında ve kontrol grubunda biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 5. Gruplara göre AMH düzeyleri

Tablo 6. BkI'ye göre AMH düzeyleri

Tablo 7. AMH ile over hacmi, stromal kalınlık ve foliül sayısı arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Tablo 8. AMH ile endokrin ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Tablo 9. Over fonksiyonları ve belirteçler

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Modifiye Ferrimann- Gallwey Skorlama Sistemi

Şekil 2. Folikülogenezde AMH salınımı

Şekil 3. AMH'nın folikülogenezde preantral foliküllerden salınımı

Şekil 4. Gruplara göre AMH salınımı

Şekil 5. BKİ'ye göre AMH düzeyleri

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PCOS), reproduktif dönemdeki kadınlarda en sık görülen ve prevalansı %10 olan bir endokrinopatidir (1). Oligo-anovulasyon, hirsutizm, insulin rezistansı ve hiperinsulinemi ile seyreden heterojenik klinik özellikleri olan bu sendromun etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (2). Uzun dönem sağlık sonuçları açısından Tip 2 diyabet, kardiovasküler hastalıklar, endometrium kanseri, meme kanseri, over kanseri bakımından artmış risk taşımaktadır (3). Tüm bunların yanı sıra PCOS anovulasyona bağlı infertilitenin de en sık nedenidir (4).

Günümüzde geç yaşta yapılan evliliklerin artışı, çeşitli sosyal nedenlerle gebeliğin ileri yaşlara ertelenmesi asiste reproduktif teknolojiye olan ihtiyacı artırmaktadır. Bu yönde artan çalışmalar temel reproduktif olayların daha iyi anlaşılmasını gerektirmiştir. Yenidoğanda overlerde 2 milyon primer oosit vardır. Çocukluk döneminde primer oositlerin çoğu geriler, pubertede yaklaşık 300.000-400.000 tanesi kalır. Reproduktif periyotta ise yaklaşık 400 tanesi sekonder oosit haline gelir ve ovulasyonla atılır (5).

Yetersiz follikül gelişimi ve oosit kalitesinin kötü olmasını da ifade eden ovarian rezervin azalmasının tespit edilerek hastaların doğru yönlendirilmesi büyük önem kazanmaktadır. Over rezervi, overlerde follikulogenez ve steroidogenez fonksiyonunu yerine getirecek folliküllerin sayısı ve kalitesini, yeterliliğini tanımlamaktadır. Over rezervinin tayini gebelik olasılığı hakkında bilgi verir. Bilindiği gibi over rezervi doğumdan itibaren yaşla azalmakta olup, 35 yaşından sonra oosit kalitesi de bozulmaktadır. Azalmış over rezervi ve buna bağlı azalan reproduktif potansiyelin başlangıç zamanı çok değişken olabilir. Bazı kadınlarda 30 yaşına doğru over rezervleri azalarak reproduktif potansiyelini kaybederken, bazıları 50'li yaşlarda gebe kalabilmektedir. Bütün bunlar ve artan asiste reproduktif teknoloji ihtiyacı göz önüne alındığında over rezervinin doğru bir şekilde tesbit edilebilmesinin ne denli önemli olduğu açıktır.

PCOS, anovulasyona bağlı infertilitenin en sık nedenidir. Son yıllarda AMH'nin over rezervinin en iyi belirteçlerinden olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada serum AMH seviyelerinin PCOS olan hastalarda klinik, biyokimyasal ve endokrin parametrelerle ilişkisi araştırıldı ve PCOS'un tedavi seçeneklerinden insulin

duyarlılaştırıcılar (Metformin) ve antiandrojenik içeren oral kontraseptif (OKS) (Diane-35) ile bu parametrelerin değişimi değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Polikistik Over Sendromu (PCOS), reproduktif dönemdeki kadınlarda görülen en sık endokrinopatidir ve prevalansı %10'dur (1). Reproduktif dönemde herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen PCOS, heterojenik bir kliniğe sahip olup ovarian hiperandrojenizm, polikistik overler, insülin rezistansına bağlı hiperinsulineminin eşlik ettiği ve fekunditenin azaldığı kronik seyirli bir sendromdur (6). Tip 2 diyabet, kardiovasküler hastalıklar, endometrium kanseri, meme kanseri ve over kanseri PCOS'a ilişkin en önemli uzun dönem sonuçlarıdır (3). Tüm bunların yanı sıra PCOS anovulasyona bağlı infertilitenin de en sık nedenidir (4).

2.2 TARİHÇE

PCOS ilk kez 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından amenoreik hastalarında obezite, hirsutizm ve polikistik over kompleksini tesbit etmeleri ile tanımlanmıştır (7). Polikistik overlere sahip 7 hastaya kama rezeksiyon uygulamalarının başarı ile sonuçlanarak; 7 hastada menstruel siklusa düzelmeye sağlanması ve 2 hastada gebelik ile sonuçlanması Stein ve Leventhal'ı folikülogenez sürecine giren foliküllerin overin kalınlaşmış tunikasını aşamadıkları sonucuna vardırırdı (8). 1958'de ise McArthur, Ingersoll ve Worcester PCOS olan hastalarda idrar LH seviyelerinin yüksek olduğunu ortaya koydular. 1981 yılında Swanson tarafından polikistik overlerin tipik ultrasonografik bulgusu tanımlandıktan sonra 1985 yılında, Adams ve ark. PCOS'ta tanı kriteri olarak overlerin ultrasonografik görüntüsünün kullanılabilirliğini açıkladı (9).

2.3. PREVALANS

PCOS ve polikistik over birbirlerinden farklı kavramlar olup ultrasonografik olarak polikistik over yapısı herhangi bir klinik veya laboratuvar patolojisi bulunmayan kadınlarda da görülebilmektedir. PCOS ise oligo-amenore, anovulasyon, hirsutizm, akne ve yağlı cilt gibi hiperandrojenizm bulgularını içeren semptomlar topluluğudur. Literatürde ultrasonografik olarak polikistik over prevalansı %23 olarak, PCOS ise %10 olarak verilmektedir (10).

2.4. KLİNİK ÖNEMİ

Prevalansı bu kadar yüksek olan PCOS'un tanısı halen netlik kazanmamıştır. Oldukça geniş yaş aralığında ve heterojenik paternlerde karşılaşılabilen PCOS hastaların iç hastalıkları uzmanına, aile hekimine, pediatriste, jinekoloğa, dermatoloğa veya endokrinoloğa başvurmasına neden olmaktadır (11). Ayrıca PCOS'lu hastaların uzun vadede diabetes mellitus, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık risklerinin ve endometrium karsinomu gibi malignite riskinin artmış olması da hastalığın tanı ve tedavisinin önemini açıklamaktadır (4).

3. PATOFİZYOLOJİ

PCOS, multisistemik reproduktif-metabolik bir sendrom olarak tanımlanmakla beraber etyopatogenezi halen tam olarak açıklanamamıştır. Heterojenik bir kliniğe sahip olan PCOS, hiperinsülinemi, hiperandrojenizm ve akne, yağlı cilt, hirsutismus gibi hiperandrojenizmin klinik yansımaları ve oligomenore, amenore gibi menstruasyon anormallikleri ile seyretmektedir. Hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ise etyopatogenezinden sorumlu tutulan başlıca mekanizmalardır (12).

PCOS' un etyopatogenezini açıklamak için öne sürülen başlıca 5 teori bulunmaktadır (13).

Bunlar;

- 1- Genetik
- 2- İntrensik over patolojisine bağlı olarak overian andojen üretim artışı
- 3- Adrenal glanduler kortizol biyosentez bozukluğuna bağlı olarak androjen üretim artışı
- 4- Hipotalamohipofizer aksta primer nöroendokrin bozukluğa bağlı olarak LH sekresyon frekansında ve amplitüdünde artış
- 5- İnsülin rezistansı sonucu gelişen hiperinsülinemi

3. 1. Genetik

1976'da ırk, etnik orijin ve diğer çevresel faktörlerin PCOS'un prevalansını etkilemekte olduğu, dolayısı ile PCOS'un genetik yönünün bir muamma olduğu görüşü hakimdi (14). İlerleyen yıllarda PCOS'un genetik zemine dayandığına dair görüşler ağırlık kazanmıştır (15). 1999'da Gavind ve arkadaşlarının çalışmasında PCOS'lu kadınların kızkardeşlerinin %66'sında, annelerinin ise %52'sinde PCOS belirlenmiş ve bu oranlar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (16). PCOS'un genetik yönü üzerinde de çalışmalar halen devam etmektedir.

3. 2. İntrensik Over Patolojisi

PCOS'lu hastaların overleri, benzer yaş grubunda normoovulatuvar bireylerin overleri ile kıyaslandığında; ultrasonografik olarak over hacimlerinin, tunika albuginea ve subkortikal stromal kalınlığının artmış olduğu, gelişmekte olan folikül sayısının ve atreziye uğramış follikül sayısının ise daha fazla olduğu görülür. Overlerdeki bu farklılıkların mı periferik hormonal değişimlere neden olduğu veya periferik hormonal değişimlerin mi overlerdeki bu değişimlere sekonder geliştiği sorusuna uzun süre cevap aranmıştır. PCOS'lu hastaların oositlerinde teka hücrelerinde 17 α hidroksilaz ve 17- 20 liyaz enzim aktivitelerinin arttığı belirlenmiştir (17). Her bir teka hücresinde bazal androstenedion ve LH ile indüklenen androstenedion üretiminin arttığı tespit

edilmiştir. Bu sonuçlar periferik hormonal değişimlerin overian değişimlere sekonder olarak ortaya çıktığı cevabını getirmiştir (18).

3. 3. Adrenal glandüler kortizol biyosentez bozukluğuna bağlı olarak androjen üretim artışı

PCOS'lu hastaların idrarlarında kortizol metabolitlerinin arttığı tespit edilmiştir. Bununla beraber tüm androjenik hormonların ve bunların androjenik prekürsörlerinin de serum seviyelerinde yükselme görülmektedir. Bunlar arasında 17- β hidroksisteroidler (Dihidrotestosteron, testosteron, delta5- α diol) ve bunların daha az androjenik etkili olan prekürsörleri (DHEA, DHEAS, delta-A'dione) bulunmaktadır. Bu teoriye göre androjenlerin periferik metabolizmasını sağlayan 5 α redüktaz enzim aktivitesi dolayısı ile kortizol inaktivasyonu artmaktadır. Bozulan bu denge adrenallerden artmış steroid sentezi ile kompanse edilmeye çalışılmakta ancak bu sirkülasyon PCOS ile sonuçlanmaktadır (18- 19).

3. 4. Hipotalamohipofizer aksta primer nöroendokrin bozukluk

PCOS hastalarında santral gonadotropin dinamiğinde sapma vardır. Normal menstruel bir siklusta hipotalamustan salınan gonadotropin releasing hormon (GnRH) ön hipofizden pulsatil FSH ve LH salınımına neden olur. PCOS hastalarında ise estradiol ve progesteronun negatif feedback etkisine karşı GnRH duyarlılığı azalmış olup artan GnRH salınım frekansı özellikle LH salınımının artmasına neden olur. LH ise teka hücrelerinde androjen sentezini artırır. PCOS'lu olgularda izlenen bu santral gonadotropin dinamiğindeki değişiklikler primer olarak veya periferik hormonal bozukluklara sekonder olarak gerçekleşebilir.

3. 5. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi

PCOS'lu kadınlarda insülin rezistansının ve hiperinsülineminin patofizyolojisi henüz netlik kazanmamıştır. Ancak insülin reseptör sayısında ve reseptör afinitesinde azalma gözlenmemektedir (20- 21). İnsülin rezistansı, dolaşımda yeterli insülin konsantrasyonu bulunmasına rağmen organizmada insüline cevaben oluşması gereken biyolojik etkilerin oluşmamasıdır (19, 22). PCOS'lu kadınların yaklaşık %50'sinde fibroblastlarda insülinin insülin reseptörlerine bağlanmasını takiben oluşması gereken tirozin otofosforilasyonunda azalma olduğu ve serin otofosforilasyonunda ise artış olduğu gösterilmiştir (23- 24). Bu sonuçtan yola çıkarak başka bir çalışmada insülin rezistansının postreseptör defekte bağlı olarak meydana geldiği öne sürülmüştür (25).

İnsülin-reseptör kompleksi oluştuğunda normalde gerçekleşmesi gereken; tirozin rezidülerinin fosforilasyonunu takiben diğer hücre içi substratların fosforilasyonunun meydana gelmesidir. Sonuç olarak adipoz doku ve iskelet kasında glukoz transporter protein-4 (GLUT-4) aracılığı ile hücre içine glukoz transportu sağlanır. Tirozin rezidüleri fosforile olamayıp serin rezidüleri fosforilasyona uğradığında ise postreseptör etki inhibe olmaktadır (27-29). PCOS'ta insülin rezistansının mekanizmalarını açıklamak için öne sürülen diğer bir teori ise GLUT-4 glukoz transport molekülünün anormal yapıda olmasıdır(19-20).

Hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm ilişkisinde hangi olayın primer olduğu tartışma konusu olmakla beraber hiperinsülinizmin primer, hiperandrojenizmin ise sekonder olduğu düşünülmektedir. Zira insülin etkisi ile oluşması gereken tirozin fosforilasyonu yerine serin fosforilasyonunun gerçekleşmesi hem over hem de adrenal glandda sitokrom P 450 c 17 α aktivitesini indükleyerek androjen sentezini uyarır (30- 33).

Overlerde hem insülin reseptörleri hem de insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri vardır (33). IGF, insülin ile ilişkili olarak over fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar. IGF'nin IGF1 ve IGF2 olmak üzere iki tipi vardır. Her iki tip IGF; etki oluşturmak için IGF tip 1 reseptörlerini kullanır (13, 34- 35). İnsülin, overlerdeki insülin reseptörlerinin ve/veya IGF-1 reseptörlerinin sayısını artırır ve stimüle eder. Bunun sonucunda steroidogenez, aromataz aktivitesi ve overian

gonadotropin reseptörleri artar. IGF-1 reseptörlerinin uyarılması IGF-1 sentezinde artışa neden olur. Artan IGF-1, LH reseptörlerinin sayısını çoğaltır ve LH'nın reseptörlerine bağlanma kapasitesini artmasına neden olur. IGF Bağlayan Protein-1 (IGFBP-1) de insülin tarafından düzenlenir ve IGF'lerin aktivitesini düzenler. IGFBP-1, IGF-1'i bağlar ve IGF-1'in etkisini azaltır. İnsülin, IGFBP-1'in sentezini inhibe eder. Sonuç olarak hiperinsülinemi, IGFBP-1'in sentezini inhibe ederek, IGF-1'in LH ile birlikte teka hücrelerine sinerjik etki göstermesine neden olur. Bu sinerjik etki ile P450 c 17 alfa aktivitesi artarak overian androjen salınımı artar (36- 37).

4. TANI KRİTERLERİ

4. 1. Birleşmiş Milletler Tanı Kriterleri-1990

PCOS ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, anovulasyon ve büyük polikistik overlerle karakteristik semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır.

1990 yılında ise National Institute of Health'in (NIH) PCOS tanısı için kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler;

1. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
2. Kronik anovulasyon

3. Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PCOS benzeri kliniğe neden olabilecek diğer etiyolojilerin ekarte edilmesi

NIH kriterleri daha çok diğer hastalıkların ayırıcı tanısına dayanır ve ultrasonografik olarak polikistik overlerin tesbit edilmesi tanı kriterleri arasında yoktur. Muhtemelen bunun nedeni 1990'lı yıllarda ultrasonografinin yaygın olmamasındandır. (38)

4. 2. Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri-2003

2003 yılında Rotterdam'da düzenlenen bir uzman toplantısında 1990 NIH kriterleri tekrar gözden geçirilerek ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri olarak düzenlenmiştir. 1990 NIH Kriterlerine benzer şekilde klasik başlangıçlı olmayan konjenital adrenal hiperplazi, prolaktinoma veya androjen salgılayan tümör gibi diğer etyolojik durumlar ekarte edildikten sonra aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığında PCOS tanısı koyulması kararına varılmıştır (39- 40).

1. Oligoovulasyon ve/veya anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulguları
3. Ultrasonografik olarak polikistik overlerin olması

4. 3. AES Tanı Kriterleri-2006

Rotterdam kriterlerinin 2003 de kabul edilmesinden sonra iki tip hasta profili oluşmuştur.

- 1- Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olmayan ancak ovulatuar bozukluğu ile beraber ultrasonografik olarak polikistik overleri olan hasta profili
- 2- Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olan ve ultrasonografik olarak polikistik overe sahip hasta profilidir.

PCOS tanısına netlik kazandırmak amacı ile 2006 yılında Rotterdam kriterleri tekrar tartışılmış ve AES Tanı Kriterleri yayınlanmıştır (41).

AES, PCOS epidemiyolojisini ve hasta gruplarını araştırmıştır. Sonuç olarak etyolojide esas olarak hiperandrojenizmin olduğu PCOS tanısı için aşağıdaki maddelerden en az ikisinin olması gereklidir

1. Hiperandrojenizm (biyokimyasal hiperandrojenemi ve/veya hirsutismus gibi hiperandrojeneminin klinik yansımaları)
2. Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografik olarak polikistik overler)

3. Prolaktinoma, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer tanıların ekarte edilmesi (41).

<i>Tablo 1.</i>	<i>PCOS TANI KRİTERLERİ</i>
-----------------	-----------------------------

BİRLEŞMİŞ MİLLETLER NIH TANI KRİTERLERİ-1990

1. Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm olması
2. Kronik anovulasyon
3. Diğer tanıların ekarte edilmesi

ROTTERDAM ASRM/ESHRE TANI KRİTERLERİ-2003

Diğer tanıların ekarte edilmesi ile beraber aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması

1. Oligo-anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizmin olması
3. Ultrasonografik olarak polikistik over görünümü

AES TANI KRİTERLERİ- 2006

1. Hiperandrojenizm (biyokimyasal hiperandrojenemi ve/veya hirsutismus gibi hiperandrojeneminin klinik yansımaları)
 2. Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografik olarak polikistik overler)
 3. Diğer tanıların ekarte edilmesi
-

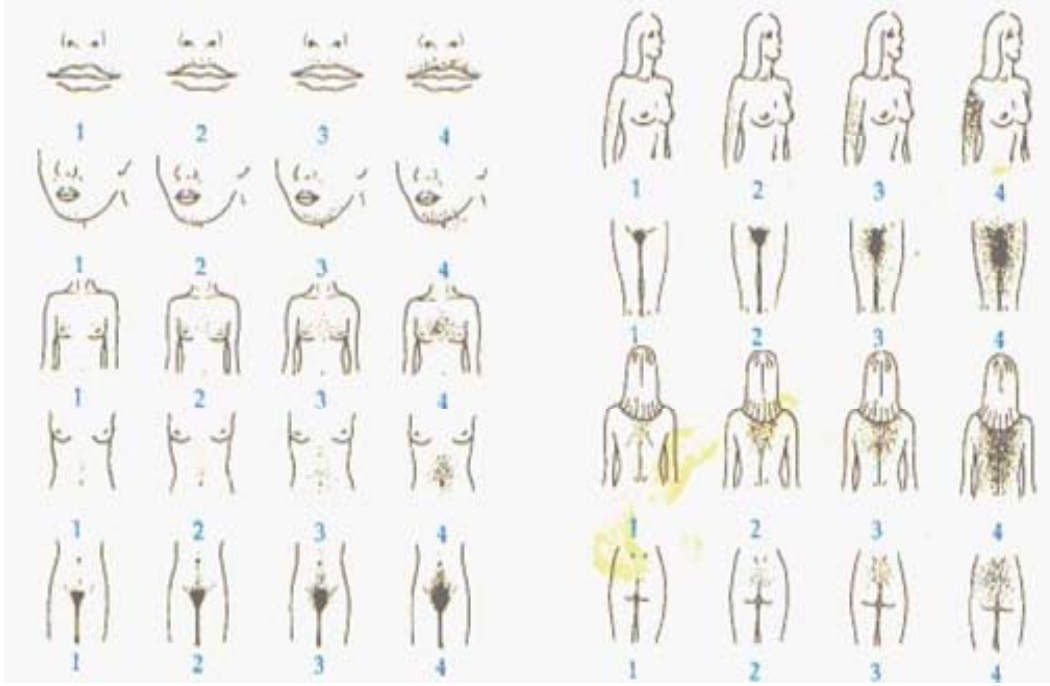
5. Polikistik Over Sendromunda Klinik Değerlendirme

4. 1. Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm, yükselmiş plazma veya serum androjen konsantrasyonunu tanımlar. Hirsutizm ise yüz, göğüs, sırt, alt karın ve uylukların üst kısımlarında koyu terminal kılların gelişimini belirtir ve hiperandrojenizmin en önemli klinik bulgusu olup biyolojik aktivite gösteren artmış serum androjen hormon seviyelerine işaret eder (42). Doğumda vücut yüzeyi üzerinde bulunan tüm kıl folikülleri lanugo kılları olarak bilinen ince, pigmentsiz kıllardan oluşur. Yaş ilerledikçe androjen hormonlarının etkisi ile vücudun bazı kısımlarında bu kıl folikülleri kalınlaşarak koyu bir renk alırlar. Bu kalın ve koyu kıllara terminal kıl adı verilir. Kalan kıl folikülleri villus kıllarına dönüşür ki bunlar terminal kıllardan daha incedir ve onlar kadar koyu pigmentli değildir (39-40).

Klinik olarak Ferrimann-Gallwey Skorlama sistemi ile vucut 11 bölüme ayrılarak her bir bölümde bulunan terminal kıl yoğunluğuna göre 0-4 puan arasında puanlama yapılır ve toplam puan hesaplanır (43). Günümüzde modifiye Ferrimann-Gallwey Skorlama sistemi ile vucut 9 bölüme ayrılarak puanlama yapılmaktadır. (Şekil-1) Hirsutizm için ise üst sınır 6-8 olarak kabul edilmektedir (44).

Ferriman-Gallwey Skorlama Sistemi



Şekil-1 Ferrimann- Gallwey Skorlama sistemi

Kıl folliküllerinin komşuluğunda bulunan pilosebace bezlerinin enfeksiyonu sonucu oluşan dermal abselere akne denir. Androjenlerin pilosebace bez sekresyonlarını artırma özelliği nedeniyle, uzun süre şiddetli akne gelişiminden aşırı androjenik aktivitenin sorumlu olduğu kabul edilmiştir. Ancak sonraları yapılan çalışmalarda aknesi olan olgularda androjen fazlalığı prevalansı ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmuştur (39- 40).

Hiperandrojenizmin daha az görülen klinik yansımalarından bir diğeri ise vokal kordların androjenlerin etkisi ile irreversible olarak kalınlaşmasıdır. Kalınlaşmış vokal kordlar ses tonunun azalmasına neden olur. Yaş ilerledikçe erkeklerde androjen hormonlarına bağlı olarak frontal bölgedeki saçlarda ve aynı zamanda temporal bölgede ve kafa tepesindeki saçlarda azalma görülür. Bu tip alopesiye androjenik alopesi denmektedir ve androjenlerin bazı bölgelerdeki kılların büyümesine bazı bölgedekilerin dökülmesine sebep olması tam olarak açıklanamamıştır. Androjenik alopesi de akne ve klitoral hipertrofi gibi hiperandrojenizmin zayıf bir bulgusudur (39- 40- 42- 44).

Hiperandrojenizme ve hiperandrojeneminin klinik belirtilerine kadınlarda en sık neden PCOS olmasına rağmen tanı için hiperandrojenizme neden olan Cushing sendromu, tiroid patolojileri, adrenal glanda ait veya overe ait androjen salgılayan tümörler gibi diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekir. Hirsutizmlili hastalarda

hiperandrojeneminin temelini, testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü katalizleyen 5 α reduktaz enzim aktivitesinde artış oluşturur (45).

Ölçümler arasında farklılıklar olması ve serum androjen seviyeleri için kesinleşmiş cut off değerlerinin olmaması nedeni ile PCOS'da dolaşımdaki androjen seviyelerine bakarak hiperandrojenizm tanısı koymak kolay ve doğru olmamaktadır (39-40-42-44).

Tüm bunlar göz önünde bulundurularak PCOS'da hiperandrojenizm tanısı için serbest testosteron ve indeksinin ölçümünün en duyarlı parametreler olduğu belirtilmiştir (40-42).

5. 2. Ultrasonografik polikistik over tanısı

Ultrasonografik olarak polikistik over görünümü herhangi bir klinik veya laboratuvar patolojisi bulunmayan kadınlarda da görülebilmektedir. Önceleri subjektif olarak over stromasında kalınlaşma, subkortikal yerleşimli periferik dizilimli immatür ve atrezik folliküllerin oluşturduğu kistik yapılar içeren overler olarak tanımlanmıştır. Ancak bu tanımlama her klinisyen için subjektif bir anlam taşıyacağından ultrasonografik polikistik over tanısı için tanı kriterleri belirlenmiştir. 2003 Rotterdam ASRM/ESHRE Konsensusunda bir veya her iki overde periferik yerleşim gösteren 2 ila 9 mm boyutlarında 12 veya daha fazla sayıda follikül bulunması polikistik over tanısı için kriter olarak belirlenmiştir. Ayırıcı tanıda ise önem arzeden multikistik over yapısı kortikal ve stromal ekojenite farkı olmaksızın 6 veya daha fazla sayıda 4 ila 10 mm boyutlarında follikül bulunduran over olarak tanımlanmıştır (39-40).

6. Over Gelişimi ve Folikülogenez

Over 3 kısımdan oluşmuştur. Dışta korteks, ortada medulla ve iç kısımda rete ovarii (hilum). Korteksin en dış kısmı tunica albuginea olarak adlandırılır ve tek katlı kuboidal epitelle (germinal epitel) örtülüdür. Oositler folikül olarak adlandırılan kompleksler içerisinde korteksin iç kısmına gömülü olarak bulunurlar ki bu stromal dokuyu mezenşimal hücrelerden gelişen bağ dokusu ve interstisyel hücreler oluşturur.

Oogenez, oogoninin matur ovum gelişinceye kadar geçirdiği evreleri içerir. Bu maturasyon doğumdan önce başlar ancak puberteye kadar tamamlanamaz. İntrauterin 10. haftada primordial foliküller görülmeye başlar. 20. gestasyonel haftada

yaklaşık olarak 6-7 milyona ulaşan foliküllerde daha sonra hızlı bir atrezi başlar. Atreziye uğramayan foliküller ise foliküler dinlenme havuzunu oluşturur. Bu havuzda primordial, intermedier ve primer foliküller bulunur. Geçirilen bu atrezi sürecinden sonra doğum anında yaklaşık 300-450 bin folikül bulunur. Bu foliküllerden her ay ortalama 1000 folikül folikülogenez sürecinde harcanmaktadır.

Primordial foliküller tek katlı yassı granuloza hücreleri ile çevrilidir ve gelişim sürecinde granuloza hücrelerinin çok katlı ve kübik hale geldikleri gözlenir. Oosit etrafında küboidal granuloza hücrelerinin görülmesi ve FSH reseptör ekspresyonunun gözlenmesi ile primer folikül gelişimi başlamış olur. Granuloza hücre sayısında artış ve teka hücrelerinin ortaya çıkışı ile sekonder folikül meydana gelir. Sekonder folikül gelişimi teka hücreleri ile karakterize olup aynı zamanda anjiogenez yolu ile çok sayıda küçük damar yapılarının gelişimi söz konusudur.

Primordial folikülün geçirdiği bu evrelerin sonucunda preantral foliküler faza gelinmiş olur. İçerisinde plasma karakterli folikül sıvısı bulunduran antral folikül boşluğunun folikül içinde belirmesi ile graafian folikül gelişimi başlar.

Yapılan çalışmalardan ortaya çıkan genel konsept; folikülogenezin regülasyonunda yeni bazı büyüme faktörlerinin ve bir takım hormonların rol oynadığı yönündedir. Bu moleküllerden biri olan AMH'nin büyüyen preantral ve antral foliküllerin granuloza hücrelerinden salındığı yapılan çalışmalarla belirlenmiştir.

7. Over Rezerv Testleri

Modern toplumlarda evlilik yaşı ile paralel olarak ilk gebelik yaşı da giderek yükselmektedir (46). Oysa kadında fertilitenin belirgin olarak düşmeye başladığı yaş sınırının 35 olduğunu bilmekteyiz. Yapılan çalışmalarda infertilite insidansı 20- 24 yaş için %6, 30- 34 yaş için %15, 35- 39 yaş aralığı için %30 ve 40- 44 yaş aralığı için ise %64 olarak verilmektedir (47).

Ovarian rezerv, overin içerisindeki oositlerin kalite ve sayısını yansıtan ve overin fonksiyonel potansiyelini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. İyi bir ovarian rezerv testi;

- Tedavi ile veya tedavi yapılmaksızın konsepsiyon olasılığını tespit edebilmeli,
- Canlı doğum şansını belirleyebilmeli,

- Ölçülen bu aktivitenin ovarian yaşlanma gerçekleşmeden ne kadar süre aynı düzeyde devam edebileceğini öngörebilmeli
- Planlanan ovarian stimülasyon protokolünde optimal dozu belirlemede ve bireysel prognozu öngörmeye yol gösterici olmalıdır (48).

Bugüne kadar literatürde ovarian rezervi değerlendirmek için çok sayıda test ve belirteç tanımlanmıştır. Over rezervi testleri, statik ve dinamik testler olarak gruplandırılır.

Statik testler;

Yaş; serum bazal FSH, estradiol, inhibin- B, AMH seviyeleri; ultrasonografik overian hacim, bazal antral folikül sayısı, ovarian stromal kan akımı ölçümleri; overian biyopsi

Dinamik testler;

Clomiphene Citrate Challenge Test (Cc Test); GnRH agonist Stimulasyon testi; eksojen FSH overyan rezerv test

7. 1. Yaş

Fertilite prognozu açısından hastanın yaşı oldukça önemli bir faktör olmakla beraber ovarian rezervi göstermek açısından iyi bir belirteç olduğunu söylemek zordur. Aynı yaş grubundaki kadınlarda reproduktif performans farklılıklar gösterebilmektedir. Ayrıca kadın yaşını saptamak için henüz kronolojik bir test geliştirilmemiştir. Ancak mevcut bilgiler ışığında 30'lu yaşlardan itibaren overlerde folikül sayısında azalma başlar (49). Yapılan çalışmalar ilerleyen yaş ile beraber seksüel fonksiyon bozukluklarının arttığını, overlerde foliküler kromozomal, morfolojik ve fonksiyonel anormalliklerin ortaya çıktığını göstermiştir (50).

7. 2. Serum Bazal FSH Ölçümü

Serum bazal FSH seviyesi over rezervinin indirekt bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Menstruel siklusun 3. günü ölçülen serum FSH düzeyi foliküler kohort boyutu hakkında dolaylı bilgi verir ve inhibin, aktivin, estradiol ve follistatin gibi pek çok değişik faktör tarafından düzenlenir. Eşik serum FSH seviyesi olarak > 10-25 IU/l arası olarak kullanılmıştır. Bazal FSH düzeylerinin sikluslar arası değişkenlik göstermesi önemli bir problemdir. PCOS'daki gibi irregüler siklusları olan kadınlarda

FSH ölçümünün doğru zamanlaması güçtür ve sonuçlar zaten bozulmuş olan hormon profilinden dolayı güvenilir olmamaktadır.

7. 3. Serum İnhibin B Ölçümü

İnhibin, dimerik ve polipeptit yapıda bir hormondur. İnhibin A ve İnhibin B olarak iki formu vardır. İnhibin A daha çok luteal fazda salınırken inhibin B daha çok foliküler fazda salınmaktadır.

İnhibin A, estradiol düzeyi artmaya başladıktan sonra dominant folikülden salınan, İnhibin B ise büyüyen foliküllerdeki granuloza hücreleri tarafından sentez ve salınımı olan bir moleküldür. Gelişmekte olan foliküller tarafından yapılması nedeni ile İnhibin B düzeyleri ovarian rezerv ile korelasyon gösterir.

Overlerin folikül sayısında azalma 30'lu yaşlardan itibaren başlar (51). Folikül rezervindeki bu azalma, İnhibin B üretiminde de azalma sonucunu doğurur. Gelişmekte olan folikül sayısının azalması kompensatuar olarak FSH artışı ile birlikte dir. Sonuç olarak serum FSH'da artış, inhibin B'de ise düşüş over rezervinin azaldığı yönünde bir göstergedir. Ancak yakın tarihli yapılmış bir meta-analiz sonuçları bazal inhibin-B düzeyinin tek başına IVF'e zayıf cevabı öngörmeye orta derecede etkin olduğuna ve diğer over rezervi testlerinin gerisinde kaldığına işaret etmiştir (52).

7. 4. Serum AMH Ölçümü

AMH müllerian inhibiting substance (MIS) olarak da bilinmektedir. Son yıllarda over rezervini ölçen bir test olarak kullanılmaya başlanmıştır. İlerleyen yaş ile beraber diğer over rezervi belirteçlerine oranla oosit rezervini daha iyi gösterdiği düşünülmektedir. Van Rooij ve arkadaşları yaptıkları çalışmada over rezervinin azalması ile diğer over rezervi parametrelerinde değişiklik olmadan ilk olarak AMH düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir (53).

AMH, over fizyolojisinde önemli bir molekül olup potansiyel iki fonksiyonu üzerinde durulmaktadır;

- 1- Folikül havuzunda bulunan primordial foliküllerin erken tükenmesini önlemek amacı ile recruitment inhibisyonuna yardımcı olması

- 2- Foliküllerin gonadotropin stimulasyonuna sensitivitelelerini azaltarak preovulatar aşamaya ulaşan büyük preantral ve küçük antral folikül sayısını kontrol etmesi (54-55).

Deborah S. ve arkadaşları 2007 yılında AMH'nın bu muhtemel fonksiyonları ile ilgili olarak PCOS'lu kadınlarla normal kadınları kıyaslamışlar ve küçük antral folikül sayısı ile dolaşımda ki serum AMH seviyelerinin doğru orantılı olduğunu yayınlamışlardır (56).

ANTİMÜLLERIAN HORMON (AMH)

AMH, inhibin ve aktivinin de dahil olduğu büyüme diferansiasyon ile ilgili olan Transforming Growth Faktör-B (TGF- β) ailesi glikoproteinlerindedir (57). Bu hormonlar dimerik glikoprotein yapısında olup doku büyüme ve farklılaşmasında etkilidirler (58). AMH, 140 kDa ağırlığında, disülfid bağlarıyla bağlanmış iki monomerden oluşan homodimerik bir glikoproteindir (59). AMH, insan kromozomlarında 19p13.3 gen lokusunda kodlanmaktadır. AMH geni, 2750 bp uzunluğunda, beş exonlu yapıdadır ve molekülün biyoaktif bölümünün kodlandığı kısım Guanin ve Sitozinden oldukça zengindir (60). Biyolojik etkilerini gonadal ve mezenşimal hücrelerde transmembran serin/treonin kinaz tip-2 reseptör aracılığı ile göstermektedir (61- 62).

AMH erkek fetus testisinde sertoli hücrelerinde, kadında ise overin granuloza hücrelerinde üretilir. Erkek fetusun sertoli hücrelerinde embriyogenezisle başlayan AMH sekresyonu yaşam boyu devam eder (57). İntrauterin hayatta erkek fetusun gelişiminde oldukça önemli role sahip olan AMH, uterus, fallop tüpleri ve üst vajenin gelişimini sağlayacak olan müllerian kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sisteminin gelişmesini sağlar (63).

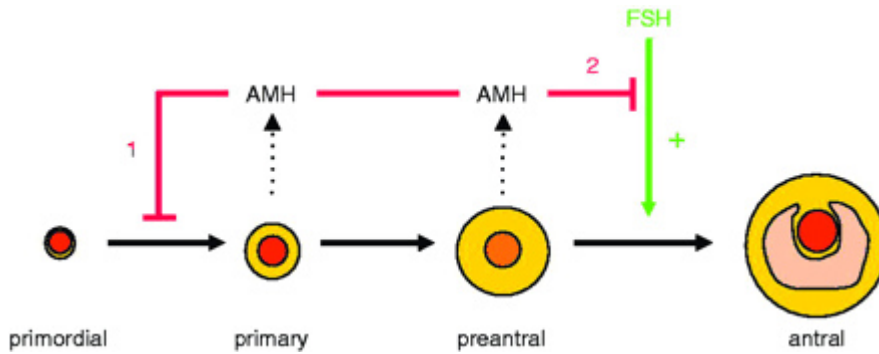
Kadında serum AMH düzeyleri erkeğe göre daha düşüktür. Puberte sonrası. menstrüel siklus başladığında sirkülasyondaki serum AMH düzeyi giderek azalır ve menopozda tesbit edilemez hale gelir (57). Spontan menopoz ve ooferektomi sonrasında AMH düzeylerinin serumda tespit edilemeyecek düzeylere düşmesi AMH'nın tamamen over kaynaklı olduğunu göstermektedir. AMH ile ilgili hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, AMH'nın aromataz aktivitesini artırdığını, granuloza hücrelerinde FSH'ın stimüle ettiği LH reseptör sayısını ve teka hücrelerinde testesteron yapımını azalttığını ortaya koymuştur. AMH ile ilgili yapılan temel

çalışmalar AMH'nin foliküler hormon yapımında etkili olduğunu ve follükulogenez sırasında, preantral ve erken antral foliküllerden salındığını göstermiştir. Sonuç olarak AMH'nin ovaryen aktivite üzerine düzenleyici etkisi vardır (64). Yapılan çalışmalarda AMH'nin

- İlk olarak primordial foliküllerin recruitmentini engelleyerek over rezervinin erken kaybını önlediği,

- İkinci olarak preantral ve küçük antral foliküllerin gonadotropinlere olan sensitivitelelerini azaltarak oositleri preovulatuvar basamaklara hazırladığı gösterilmiştir (Şekil 2) (54,65-66).

Şekil 2: folikülogenezde AMH



Günümüzde AMH ölçümü, over rezervinin ve over fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, granuloza hücreli tümörlerin saptanmasında ve takibinde, pediatrikte puberta prekoks ve puberta tardanın tanınmasında, kriptoorşidizm ve anorşizm ayırıcı tanısında, her yaşta erkek gonad fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (54-57).

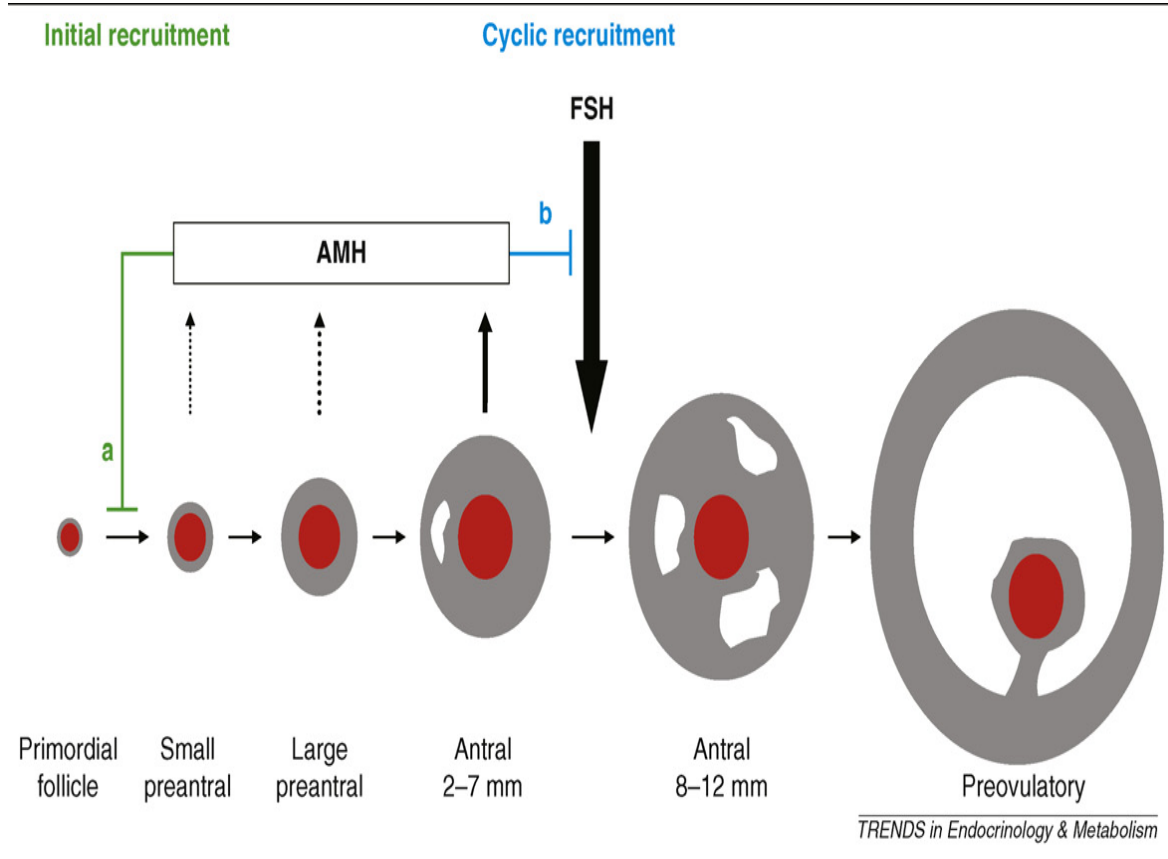
Serum AMH seviyelerinin ölçümü, 1990'larda Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) ile mümkün olmuştur (67-68). Yapılan son çalışmalarda sikluslar arası ve siklus içi en az değişkenlik gösteren markırın AMH olduğu ve AMH'nin büyüyen preantral ve antral folliküllerin granuloza hücrelerinden salındığı ortaya koyulmuştur. 3. gün AMH seviyesinin düşük olması kötü over cevabını gösterir (sensitivite %75, spesifisite %85). Serum AMH seviyesi, laboratuvar cut offlarına göre değişmekle beraber < 0.1 - 0.3 ng/ml olmasının düşük over rezervini gösterdiğine dair yayınlar bulunmaktadır (69). AMH'nin over rezervini gösteren diğer belirteçlere oranla yaşa bağlı over rezervini de daha iyi gösterdiği düşünülmektedir. İlerleyen

yaşla beraber diğer over rezerv belirteçlerinde henüz değişiklik olmadan serum AMH düzeylerinin erken bir belirteç olarak düştüğü gösterilmiştir (53).

Şekil 3'de görüldüğü gibi AMH, preantral ve küçük antral foliküllerin granuloza hücreleri tarafından foliküller FSH'a duyarlı hale gelinceye kadar sentezlenen bir hormondur. AMH folikül gelişmesini düzenleyen bir hormondur, öncelikle folikül havuzundaki primordial foliküllerin tükenmesini önlemektedir. Normoovulatuvar fertil kadınlarda ilerleyen kadın yaşı ile beraber azalan reproduktif fonksiyon göstergesi olarak serum AMH düşüşü gözlenmektedir (70).

AMH foliküler fazdaki gibi luteal fazda da test edilebilen tek ovarian rezerv belirteçidir. Serum AMH düzeylerinin bazal antral folikül sayısı, over stimülasyonuna kötü yanıt ile IVF'de siklus iptali, aspire edilen yumurta sayısı, ovarian hiperstimülasyon riski ve oosit ve embryo kalitesi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (71-72-73). PCOS'lu kadınlarda AMH düzeylerinin iki veya üç kat fazla olduğu belirlenmiştir. Eldar-Geva ve ark. (74) serum AMH'nın gebelik şansını öngörmeye antral folikül sayısı ve serum inhibin B düzeylerine kıyasla daha iyi bir markır olduğu (serum AMH düzeyi >18 pmol/L iken PPV % 67, serum AMH düzeyi < 18 pmol/L iken PPV % 39) sonucuna ulaşmışlardır. 2005 yılında yapılan bu çalışmadan sonra 2007'de Nakhuda ve ark. (75) normal FSH ve estradiol seviyeleri olan 37 yaş üzerindeki IVF hastalarında AMH düzeylerinin siklus iptalini ve oosit sayısını FSH ve estradiole göre daha iyi predikte ettiğini bildirdiler.

AMH ovarian rezerv belirteci olarak kullanıldığında çok daha fazla bilgi verebilir ancak rutin olarak kullanıma geçmeden önce şüphesiz bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



Şekil 3: AMH'nin folikülogenezde salındığı erken evre (preantral) foliküller

7. 5. Over Rezervinin Ultrasonografik Değerlendirilmesi

Transvajinal ultrasonografide over hacim ölçümü ve antral folikül sayısının gözlenmesi over rezervinin indirekt göstergesi olarak kullanılan diğer bir yöntemdir. Tüm hastalarda her an kolayca uygulanabilmesi, pratik ve ucuz olması bu yöntemin tercih edilme nedenleridir.

7. 5. 1. Over Hacim Ölçümü

Transvajinal ultrasonografinin kullanıma girmesi ile kişiler arası yapılan ölçümler ve aynı kişinin yaptığı ölçümler arasındaki farklar çok azalmıştır. Transvajinal ultrasonografi ile belirlenen ovarian hacim elipsoid görüntü üzerinden hesaplanabilir ($0.5 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{kalınlık}$). Ovarian hacim ovarian rezerv ve

klirik gebelik oranını belirleyen iyi bir parametredir. Ortalama ovarian hacim 10 yaşlarında 0.7 ml'dir, 17 yaş civarında 5.8 ml'ye çıkar. Reprodüktif dönemde ovarian hacimde önemli değişiklikler olmaz. 40 yaşından sonra ise pariteden bağımsız olarak ovarian hacim belirgin olarak azalır. 2002'de bu bilgilerle çelişki gösteren bir çalışma Erdem ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 35- 49 yaş arası fertil hastalar üzerinde yaptıkları araştırmalarında bu yaş aralığında over hacim ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği ve over hacmi ile yaş arasındaki ilişkinin ancak menopoza dönemine yakın 45- 49 yaş grubu kadınlarda belirgin olduğu sonucuna varmışlardır (76).

7. 5. 2. Antral Folikül Sayısı

Transvajinal ultrasonografi ile menstruel siklusun erken foliküler fazında 2- 5 mm çapındaki foliküller sayılabilir. Bu foliküller erken antral fazdadır ve az miktarda antral sıvı içerirler. Siklusun erken döneminde sayılan bu küçük foliküllerin sayısı gerçek fonksiyonel over rezervini yansıtır. Erken foliküler fazda (<10 mm) olan küçük antral folliküllerin sayısında yaşla ilişkili olarak azalma olduğu bilinmektedir. 2005'te Hendriks ve arkadaşları yaptıkları metaanalizde ovarian cevabı değerlendirmede antral folikül sayısının bazal FSH' ya üstün olduğunu bildirmişlerdir (77).

Bazal inhibin B ve FSH seviyeleri, CC testi, over hacmi ve antral folikül sayısının IVF prognozunu belirlemedeki etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada over hacminin zayıf over cevabını bildiren en önemli parametre olduğu, yaş ve antral folikül sayısının ise gebelik şansını önceden belirlemede en etkili parametreler olduğu bildirilmiştir (78). Sonuç olarak over hacmini yansıtmada antral folikül sayısının over hacmine göre daha etkin olduğu söylenebilir.

8. Polikistik Over Sendromunda Metformin Kullanımı

Metformin, diabetes mellitus tedavisinde insüline olan duyarlılığı arttırmak amacıyla yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Yapılan çalışmalar metforminin PCOS'lu kadınlarda hem hirsutizm tedavisi hem de ovulasyon indüksiyonu için etkili olduğunu göstermiştir (79).

Elde edilen bulgular PCOS'lu kadınların önemli bir kısmının insülin rezistansına ve hiperinsülinemiye sahip olduklarını göstermiştir (80).

Metformin, konvansiyonel tedavi yöntemlerine göre bazı avantajlara sahiptir ; (81)

- Metformin insüline olan duyarlılığı arttırarak bozukluğu hem metabolik hem de endokrinolojik yönden düzeltir.
- Hepatik glukoz üretimini azaltır.
- Kaslarda periferik glukoz alımını ve kullanımını arttırarak insulin duyarlılığını artırır.
- Hiperstimülasyon ve çoğul gebelik gibi riskleri arttırmadan normal endojen ovulatuvar fonksiyonların yeniden kazanılmasını sağlar.
- İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların ileri dönemlerde yol açabilecekleri riskleri azaltır. Metformin, gastrointestinal sistem yan etkilerinden dolayı düşük dozla başlanır, doz tedricen arttırılır.

Metformin, pankreastan insulin salınımını uyarmadığı için diğer diyabet ilaçlarından farklı olarak hipoglisemiye neden olmaz. Başlıca atılım yolu renal tübüler sekresyon yolu ile olmaktadır. Bu nedenle renal hastalığı olan veya renal fonksiyon bozukluğu olan (serum kreatinin> 1.4 mg/ dl) hastalarda kullanımı kontrendikedir (82).

9. Polikistik Over Sendromunda Antiandrojen Kullanımı

Siproteron asetat, kuvvetli bir projestin ve androjen reseptör blokeridir (83). Reseptör düzeyinde testosteron ve DHEAS için kompetitif inhibitör olarak etki gösterir. Hem LH supresyonu sağlayarak gonodotropin sekresyonunu inhibe eder hem de androjen reseptörlerine bağlanarak androjen etkisini bloke eder. En sık izlenen yan etkileri bitkinlik, ödem, libido kaybı, kilo alma, baş ağrıları, depresyon ve mastaljidir. Gebelikte kullanımı kontredikedir.

10. MATERYAL METOD

Çalışmamız Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde prospektif olarak planlandı. Haziran 2009 – Kasım 2009 tarihleri arasında jinekoloji polikliniğimize ve endokrinoloji polikliniğine başvuran 17-35 yaşları arasında, BKİ<30 olan hastalar seçildi. Rotterdam tanı kriterlerine göre tanısı konan 84 PCOS hastası ve farklı nedenlerle polikliniğimize başvuran normoovulatuvar 28 kontrol hastası çalışmamıza dahil edildi. Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

Çalışmamıza hipertansiyon, diyabet gibi sistemik hastalığı, karaciğer hastalığı, karaciğer fonksiyon bozukluğu, renal hastalığı veya renal fonksiyon bozukluğu olan, tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing Sendromu, konjenital adrenal hiperplazi ve diyabet gibi endokrin hastalığı olan hastalar dahil edilmedi. Sigara içen, alkol kullanan, son altı ay içinde glukokortikoid, tiroid preparatları, ovulasyon indüksiyon ajanları, antiandrojenikler, oral kontraseptifler gibi hormonal ilaçlar kullanmış olan, abortus, terapötik veya isteğe bağlı gebelik sonlandırma hikayesi olan hastalar çalışmamıza alınmadı. Ultrasonografik muayenede over fonksiyonlarını olumsuz etkileyen endometrioma, dermoid kist, basit kist gibi ovarian kisti olan veya geçirilmiş over cerrahisi olan hastalar da çalışmamıza dahil edilmedi.

Kliniğimizde Rotterdam Kriterlerine göre PCOS tanısı konulan ve son altı aydır tedavi alan hastalardan Glucophage 850 mg (Metformin Hydrochloride 850 mg tablet, 2x1) kullananlar (Metformin PCOS Grubu), Diane 35 (ethinyl estradiol (EE) 35 mg ve cyproterone acetate (CA) 2 mg (Diane- 35 tablet) kullananlar (Diane 35 PCOS Grubu), son altı aydır hiç bir ilaç kullanmayan PCOS hastaları (İlaçsız PCOS Grubu), ve normoovulatuvar PCOS olmayan hastalar (kontrol grubu) olarak sınıflandırıldı.

Çalışmamıza katılan tüm kadınlara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek, onayları alındı. Tüm hastalarımızın detaylı anamnezleri alındıktan sonra klinik olarak boy uzunlukları ve kilo tartıları yapılarak 'Body mass indexi' (BKİ) [Vücut ağırlığı (kg) / boy (m²)] formülüne göre hesaplandı. Hastaların bel çevreleri ölçüldü. Bel ölçümü alınırken göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçüldü. Bel çevresi >88 cm olanlar android obez olarak kabul edildi.

Hirsutizm puanlamasında Modifiye Ferriman-Gallwey skalası kullanıldı (43). Bu sisteme göre dokuz anatomik bölge değerlendirilerek kıl gelişiminin derecesine göre her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. 12'nin altındaki skor normal kabul edilirken, hirsutizm varlığı için sınır değeri 12 olarak kabul edildi. 12–36 arasındaki skor patolojik olarak değerlendirilerek hirsutizm derecesiyle doğru orantılı kabul edildi.

Ultrasonografik olarak overler değerlendirilirken polikistik overlerin varlığı için kriter olarak over volümünün 10 cm^3 'ün üzerinde olması veya büyümüş over dokusunda periferik olarak yerleşmiş bulunan 10 adedin üzerinde 2- 9 mmlik follikül görünümünün tesbit edilmesi kabul edildi. Over hacim hesaplaması elipsoid görüntü üzerinden yapıldı ($0.5 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{kalınlık}$). Ultrasonografik değerlendirme hormonal değerlendirmenin yapıldığı menstruasyonun 3. gününde General Electric Alfa Logic 200 marka 5 mHz ultrason probu kullanılarak yapıldı. Uygun hastalarda litotomi pozisyonunda transvajinal olarak virgin hastalarda ise transabdominal olarak over boyutları, over hacim ve antral folikül sayısı ölçümleri yapıldı.

11. BİYOKİMYASAL TESTLER

Hastalarımızda tam kan sayımı, açlık kan şekeri, FSH, LH, E2, PRL, Total Testosteron, DHEAS, 17- OHP, İnsülin, AMH değerlerine bakıldı. Tüm laboratuvar parametreleri için venöz kan örnekleri menstrüel sikluslarının 3. ve 5. günleri arasında ön koldan sabah saat 08.00 ile 09.00 arasında, 12 saatlik açlığı takiben alındı. Serumları ayrılacak kan örnekleri için düz biyokimya tüpü, tam kan ve plazma örnekleri için ise EDTA' lı tüpler kullanıldı. Biyokimya tüplerine alınan kanlar 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analizler yapılmaya kadar serumlar -20°C 'de derin dondurucuda saklandı.

Alınan kanlarda LH, FSH, E2, prolaktin ve progesteron Elektrokemilüminesans (ECLIA) yöntemi ile (Roche Diagnostics ELECSYS 2010) çalışıldı. AKŞ, HDL, LDL, VLDL, kolesterol ve trigliserid ölçümleri ise enzimatik kalorimetrik test yöntemi ile (Roche Diagnostics COBAS İNTEGRA 800) çalışıldı. DHEAS, Total Testosteron, İnsülin düzeyleri E 170 marka hormon otoanalizöründe saptandı. 17 OHP RIA yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar tek tek değerlendirilerek; LH/FSH oranlarına bakıldı. HOMA-IR indeksi [$\text{açlık insülin} \times \text{açlık glukoz (mmol/L)} / 22.5$] formülü kullanılarak

her hasta için hesaplandı. Serum AMH konsantrasyonları Enzim Immunassay yöntemi ile (Beckman Coulter- Diagnostic System Laboratory) ölçüldü.

12. ANALİZLER

FSH, LH, E2, PRL, Total Testosteron, DHEAS ölçümleri serumda kantitatif olarak BIO-DPC-IMMULITE cihazında CMIA yöntemi ile gerçekleştirildi. 17- OHP ölçümü, serumda kantitatif olarak LC MS/MS yöntemi ile gerçekleştirildi. AMH ölçümü tüm serumlarda aynı anda MİKROPLATE ENZYME IMMÜNOASSAY yöntemi (ELISA KİTİ, GERMANY) ile gerçekleştirildi.

13. İSTATİSTİKSEL HESAPLAMALAR

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) olarak, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans (One-Way ANOVA) analizi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile araştırıldı. Tek Yönlü Varyans analizi veya Kruskal Wallis testi istatistiği sonuçlarının anlamlı bulunması halinde farka neden olan grupları belirlemek amacıyla post hoc Tukey veya parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı birlikteliğin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu çalışmada ikiden fazla bağımsız grup olduğu için bulgular için varyans analizi yapılmıştır. "Gruplar arasında" derken dört grup genel olarak ifade edilmiştir.

14. BULGULAR

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde prospektif olarak planlanan bu klinik çalışmaya 2003 Rotterdam Tanı Kriterlerine göre 84 PCOS tanısı almış hasta ve normoovuluar 28 kontrol hastası dahil edildi. Hastalar Metformin PCOS Grubu, Diane- 35 PCOS Grubu, İlaçsız PCOS Grubu ve kontrol grubu olarak sınıflandırıldı.

Hastaların demografik özellikleri ve istatistiksel karşılaştırmalı verileri Tablo-2'de görülmektedir. Gruplar arasında yaş ortalamaları benzer idi. Vücut ağırlıkları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PCOS'lu her üç gruba istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubuna göre ilaçsız PCOS, Metformin PCOS ve Diane 35 PCOS gruplarındaki vücut ağırlıkları anlamlı olarak daha yüksek idi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$ ve $p=0,003$). Gruplar arasında boy uzunluğu ortalamaları benzer idi ($p=0,931$). Kontrol grubu ile PCOS'lu gruplar arasında BKİ istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubuna göre ilaçsız PCOS, Metformin PCOS ve Diane 35 PCOS gruplarının BKİ ölçümleri anlamlı olarak daha yüksek idi (sırası ile $p=0,012$; $p<0,001$ ve $p<0,001$). Ailede DM sıklığı gruplar arasında benzer idi ($p=0,203$). Kontrol grubuna göre PCOS'lu gruplar arasında Ferriman Gallwey skoru istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubuna göre ilaçsız PCOS, Metformin PCOS ve Diane 35 PCOS gruplarının skorları anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0,001$). Gruplar arasındaki akne varlığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,003$). Kontrol grubuna göre ilaçsız PCOS, Metformin PCOS ve Diane 35 PCOS gruplarındaki akne varlığı anlamlı olarak daha yüksek idi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$ ve $p=0,003$).

Tablo 2. Demografik Özellikler

Değişkenler	Kontrol	İlaçsız PCOS	Metformin PCOS	Diane-35PCOS	p
Yaş (Yıl)	26,0±4,5	25,3±6,7	25,1±7,1	25,9±5,8	0,941
Vücut Ağırlığı (kg)	57,4±9,8 ^{a,b,c}	70,4±19,6 ^a	75,0±17,6 ^b	75,7±15,4 ^c	<0,001
Boy (m)	1,64±0,05	1,64±0,06	1,63±0,06	1,63±0,07	0,931
BKI (kg/m ²)	20,6±2,5 ^{a,b,c}	26,5±6,8 ^a	29,3±6,5 ^b	28,6±6,6 ^c	<0,001
Bel Çevresi (cm)	74 (65-79) ^{a,b,c}	87,5 (67-137) ^a	92 (70-123) ^b	95 (72-127) ^c	<0,001
Ailede DM	2 (%8,3)	6 (%28,6)	7 (%30,4)	4 (%21,1)	0,203
F.Gallwey	0 (0-0) ^{a,b,c}	3 (0-15) ^a	3 (0-12) ^b	4 (0-15) ^c	<0,001
Akne	0 (%0) ^{a,b,c}	8 (%38,1) ^a	10 (%43,5) ^b	6 (%31,6) ^c	0,003

a Kontrol grubu ile ilaçsız PCOS grubu arasındaki fark. istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

b Kontrol grubu ile Metformin PCOS grubu arasındaki fark. istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

c Kontrol grubu ile Diane- 35PCOS grubu arasındaki fark. istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

PCOS'lu hastalar ve kontrol grubunun hormon profillerinin karşılaştırması Tablo-3'de görülmektedir. Kontrol grubu ile PCOS'lu gruplar arasında FSH, LH, E2 ve progesteron düzeyleri benzer idi. Kontrol grubuna göre insulin düzeyleri Diane 35 ve Metformin PCOS gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklı idi. (p=0,014). İnsülin düzeyleri kontrol grubuna göre Diane 35 PCOS ve Metformin PCOS gruplarında anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (p<0,001 ve p=0,004). Kontrol grubuna göre ilaçsız PCOS ve diğer gruplar arasında HOMA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (p=0,017). Kontrol ve Diane 35 PCOS gruplarına göre Metformin PCOS grubunun HOMA düzeyi anlamlı olarak daha yüksek idi (p<0,001 ve p=0,005) ancak ilaçsız PCOS grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Metformin ve Diane 35 PCOS gruplarının PRL düzeyleri benzer bulundu. Gruplar arasında TSH, FT3 ve FT4 düzeyleri istatistiksel olarak benzer idi. PCOS gruplarında Total Testosteron kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (p<0,001). Kontrol grubuna göre ilaçsız PCOS grubunun TT düzeyi

anlamli olarak daha yüksek idi ($p=0,020$). Aynı zamanda, kontrol grubu, ilaçsız PCOS ve Metformin PCOS gruplarına göre Diane 35 PCOS grubunun TT düzeyi anlamli olarak daha fazla idi (sırası ile $p<0,001$; $p=0,024$ ve $p=0,003$). Kontrol grubunda diğer gruplara göre DHEA istatistiksel olarak anlamli farklı bulundu ($p=0,047$). Kontrol ve ilaçsız PCOS gruplarına göre Diane 35 PCOS grubunun DHEA düzeyi anlamli olarak daha fazla idi (sırası ile $p=0,003$ ve $p=0,011$). Metformin PCOS grubunda ise diğer gruplarla istatistiksel anlamli fark görülmedi. Gruplar arasında ACTH, Kortizol ve 17 OHP değerlerinde istatistiksel olarak anlamli fark bulunmadı.

Tablo 3. Gruplara Göre Endokrin Laboratuvar Ölçümleri

Değişkenler	Kontrol	İlaçsız PCOS	Metformin PCOS	Diane-35PCOS	p
FSH (mIU/ml)	6,9±1,76	6,4±1,59	5,8±2,65	5,1±1,92	0,054
LH (mIU/ml)	5,6 (0,9-23,8)	8,4 (2,9-13,7)	6,1 (2,3-20,1)	6,4 (0,1-18,0)	0,209
E2 (pg/ml)	44,2 (25,4-383)	38,6 (14,1-81,2)	37 (11-84,3)	44,4 (21,6-276)	0,052
PRG (ng/dl)	0,79 (0,46-1,33)	0,89 (0,4-1,8)	0,77 (0,21-1,1)	0,84 (0,4-1,9)	0,418
İnsülin (mIU/ml)	6,5 (3,1-16,6) ^a	9,4 (1,9-24,3)	12,4 (2,8-24,4) ^{a,b}	6,5 (2,4-30,2) ^b	0,014
HOMA-IR	1,3 (0,6-4,0) ^a	1,9 (0,4-5,2)	2,8 (0,6-6,6) ^{a,b}	1,3 (0,4-6,6) ^b	0,017
PRL (mIU/ml)	320 (13,3-514)	342 (14,5-520)	305 (12,6-620)	372 (32-1090)	0,179
TSH (mIU/ml)	2,2 (0,2-6,2)	3,0 (0,8-7,2)	2,4 (0,6-6,8)	2,1 (0,5-5,2)	0,428
FT3 (mIU/ml)	3 (0,9-14)	3,1 (2,6-3,9)	3,1 (2-4,4)	3 (2,4-17,5)	0,377
FT4 (mIU/ml)	15,9 (12,9-19)	14,9 (12,8-17,9)	15 (2,9-21,0)	16,2 (5,2-20,4)	0,520
TT (ng/dl)	32 (10-97) ^{c,d}	48,9 (20,1-120) ^{c,e}	42,5 (0-91,3) ^b	70,3 (30,4-119) ^{b,d,e}	<0,001
DHEAS (mg/dl)	180 (39-337) ^d	200 (56,5-465,6) ^e	224 (14-453)	268 (155-521) ^{d,e}	0,047
ACTH (pg/mL)	23,9 (12,2-397)	31,6 (12,8-125)	23 (2,7-55,3)	21 (9-48)	0,190
Kortizol (ug/dl)	19,9 (9,2-42,5)	20,4 (7,1-46)	16,7 (2-32,2)	16,3 (10,4-52,4)	0,241
17 OHP (ng/ml)	1 (0,7-1,3)	1,2 (0,4-2,9)	1 (0,4-1,7)	0,9 (0,5-1,8)	0,872

- a Kontrol grubu ile Metformin PCOS grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).
- b Metformin PCOS grubu ile Diane- 35 PCOS grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$).
- c Kontrol grubu ile İlaçsız PCOS grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,020$).
- d Kontrol grubu ile Diane- 35PCOS grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).
- e İlaçsız PCOS grubu ile Diane- 35PCOS grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,024$).

Gruplar arasında AKŞ ve AST düzeyleri benzer idi (Tablo 4). Kontrol grubuna göre ALT düzeyleri diğer üç grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak gözlemlendi ($p=0,008$). İlaçsız PCOS ve Metformin PCOS gruplarına göre kontrol grubunun ALT düzeyi anlamlı olarak daha düşük idi ($p<0,001$ ve $p=0,007$). Aynı zamanda ilaçsız PCOS grubuna göre Diane- 35 PCOS grubunun da ALT düzeyi anlamlı olarak düşük idi ($p=0,023$). Kontrol grubuna göre diğer gruplarda GGT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermekte idi ($p<0,001$). İlaçsız PCOS, Metformin PCOS ve Diane 35 PCOS gruplarına göre kontrol grubunun GGT düzeyi anlamlı olarak daha düşük idi (sırası ile $p<0,001$; $p<0,001$ ve $p=0,023$). Aynı zamanda ilaçsız PCOS grubuna göre Diane 35 PCOS grubunun da GGT düzeyi anlamlı olarak düşük idi ($p=0,003$). Gruplar arasında LH, TG, LDL, HDL, üre, kreatin ve ürik asit yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi. Gruplar arasında Grameruler Filtrasyon Oranı (GFR) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p=0,003$). Kontrol grubuna göre Metformin PCOS ve Diane 35 PCOS gruplarının GFR düzeyi anlamlı olarak daha fazla idi (sırası ile $p=0,002$ ve $p=0,015$). Aynı zamanda ilaçsız PCOS grubuna göre Metformin PCOS ve Diane 35 PCOS gruplarının GFR düzeyi anlamlı olarak daha fazla idi (sırası ile $p<0,001$ ve $p=0,007$).

Tablo 4. Gruplara Göre Biyokimyasal Ölçümler

Değişkenler	Kontrol	İlaçsız PCOS	Metformin PCOS	Diane-35PCOS	p
AKŞ (mg/dl)	85 (77-102)	84 (76-109)	91 (75-221)	85 (64-106)	0,068
AST (units/l)	16 (11-30)	17 (11-55)	16 (6-54)	15 (9-28)	0,151
ALT (units/l)	13 (8-31) ^{a,b}	19 (8-66) ^{a,c}	16,5 (8-44) ^b	14,5 (9-46) ^c	0,008
GGT (units/l)	14 (8-21) ^{a,b,d}	24,5 (10-59) ^{a,c}	18,5 (12-124) ^b	18 (8,5-25) ^{c,d}	<0,001
LH (mIU/ml)	5,6 (0,9-23,8)	8,4 (2,9-13,7)	6,1 (2,3-20,1)	6,4 (0,1-18,0)	0,209
TG (mg/dl)	61 (33-154)	87,5 (43-343)	81 (30-344)	90 (34-114)	0,096
LDL (mg/dl)	82 (57-138)	93 (63-199)	87 (55-227)	116 (58-131)	0,142
HDL (mg/dl)	55 (22-101)	47 (0,5-76)	53 (33-87)	52 (34,5-90)	0,127
Üre (mg/dl)	24 (7-46)	24 (16-108)	24 (11-48)	20,5 (10-40)	0,102
Kreatin (mg/dl)	0,6 (0,4-0,9)	0,6 (0,3-0,8)	0,6 (0,5-0,8)	0,6 (0,5-0,7)	0,097
Ürik asit (mg/dL)	3,7 (2,3-6,4)	4,1 (2,4-5,6)	4,5 (3,1-13,0)	4,4 (3,1-5,4)	0,111
GFR (ml/gün)	137,3 (87,4-195,2) ^{b,d}	133,8 (86,6-253,5) ^{c,e}	158,3 (126,6-268,8) ^{b,e}	158,2 (108,6-222,8) ^{c,d}	0,003

a Kontrol grubu ile İlaçsız PCOS grubu arasındaki fark. istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

b Kontrol grubu ile Metformin PCOS grubu arasındaki fark. istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

c İlaçsız PCOS grubu ile Diane 35PCOS grubu arasındaki fark. istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

d Kontrol grubu ile Diane- 35PCOS grubu arasındaki fark. istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

e İlaçsız PCOS grubu ile Metformin PCOS grubu arasındaki fark. istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

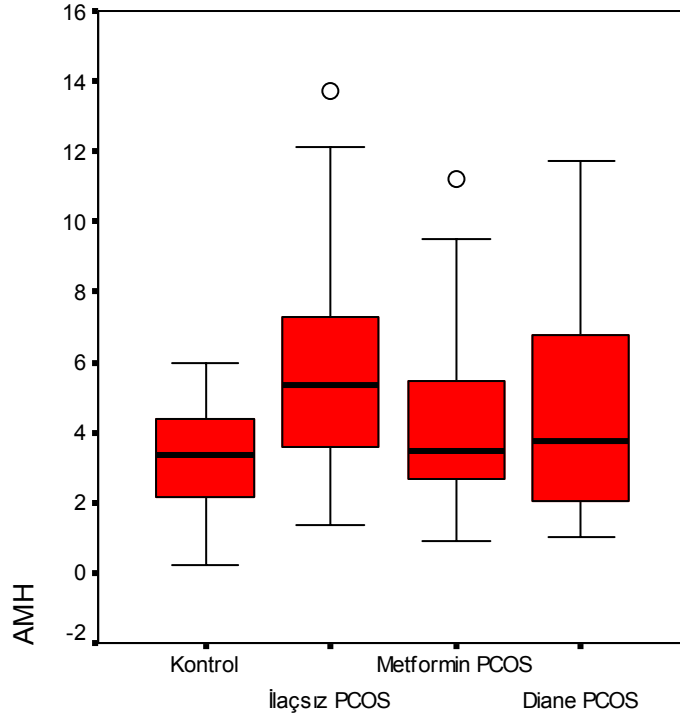
Tablo-5'de ve Şekil 4'de gruplara göre AMH düzeylerinin karşılaştırılması görülmektedir. Gruplar arasında AMH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,017). Kontrol grubuna göre ilaçsız PCOS grubunun AMH düzeyi

anlamli olarak daha yuiksek idi ($p < 0,001$). Kontrol grubuna göre Metformin PCOS ve Diane 35 PCOS gruplarinda AMH düzeyleri daha yuiksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Metformin PCOS grubu ve Diane 35 PCOS gruplarinda AMH düzeyleri benzerdi.

Tablo 5. Gruplara Göre AMH Düzeyleri

Gruplar	AMH (ng/ml)
Kontrol Grubu	3,36 (0,22-5,96) ^a
İlaçsız PCOS	5,33 (1,38-13,70) ^a
Metformin PCOS	3,49 (0,91-11,20)
Diane- 35 PCOS	3,75 (1,03-11,70)
P	0,017

a Kontrol grubu ile İlaçsız PCOS arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$).



Şekil 4. Gruplara Göre AMH Düzeyleri (ng/ml)

AMH ile over hacmi, overian stromal kalınlık, antral folikül sayısının korelasyonlarının verildiği Tablo- 6'da sadece ovarian hacim ile AMH arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlenmektedir ($p<0,05$). Stromal kalınlık ve folikül sayısı ile AMH arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo-6).

Tablo 6. AMH ile Over Hacmi, Stromal Kalınlık ve Folikül Sayısı Arasındaki Korelasyon Katsayıları (r) ve Önemlilik Düzeyleri (p)

Değişkenler	R	p
SAĞ OVARIAN HACİM (cm ³)	0,389	0,003
SOL OVARIAN HACİM (cm ³)	0,493	<0,001
STROMA SAĞ OVER (mm)	0,225	0,099
STROMA SOL OVER (mm)	0,196	0,152
FOLİKÜLSOL OVER (adet)	0,217	0,099
FOLİKUL SAĞ OVER (adet)	0,156	0,250

Tablo 7. AMH ile Endokrin Ölçümleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları (r) ve Önemlilik Düzeyleri (p)

Değişkenler	r	P
FSH (mIU/ml)	-0,179	0,112
LH (mIU/ml)	0,141	0,210
E2 (pg/ml)	-0,080	0,494
PRG (ng/dl)	-0,012	0,928
INSÜLIN (mIU/ml)	-0,033	0,786
PRL (mIU/ml)	0,340	0,055
TSH (mIU/ml)	-0,056	0,615
FT3 (mIU/ml)	0,134	0,246
FT4 (mIU/ml)	-0,037	0,740
TT (ng/dl)	0,166	0,154
DHSO4 (mg/dl)	0,065	0,573
ACTH (pg/mL)	-0,113	0,328
KORTIZOL (ug/dl)	-0,100	0,391
17OHP (ng/dl)	-0,104	0,583

AMH ile endokrin parametrelerin korelasyon katsayıları ve p değerleri Tablo-7'de gösterilmiştir. FSH, LH, E2, PRG, insulin, TSH, FT3, FT4, TT, DHEAS, ACTH, kortizol ve 17 OH Progesteron hormonları ile AMH arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo-7).

15. TARTIŞMA

PCOS heterojen bir hastalıktır. 1990 senesinde ilk kez NIH tarafından tanı kriterleri tanımlanmıştır. Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm olması, kronik anovulasyon ve diğer tanıların ekarte edilmesi olarak belirlenen kriterler 2003'de ASRM/ESHRE tanı kriterleri olarak tekrar düzenlenmiştir. Buna göre, en az iki kriterin bulunması kaydı ile hiperandrojenizm (biyokimyasal hiperandrojenemi ve/veya hirsutismus gibi hiperandrojeneminin klinik yansımaları), over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon), ultrasonografik olarak polikistik overlerin tesbitinden en az iki

kriterin birlikte bulunması ve diğer tanıların ekarte edilmesi ile tanı koyulur. Tanı kriterleri üzerinde tekrar çalışılmıştır ve 2006 AES tarafından etyolojide esas olarak hiperandrojenizmin olduğu PCOS için hiperandrojenizm (biyokimyasal hiperandrojenemi ve/veya hirsutismus gibi hiperandrojeneminin klinik yansımaları) olması, over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografik olarak polikistik overler) varlığı ve prolaktinoma, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer tanıların ekarte edilmesini tanı koyma kriterleri olarak belirlemiştirlerdir (41).

Bizim çalışmamızda PCOS tanısı 2003 Rotterdam Kriterlerine göre konuldu. Ultrasonografik olarak overler değerlendirilirken polikistik overlerin varlığı için kriter olarak over volümünün 10 cm^3 'ün üzerinde olması veya büyümüş over dokusunda periferik olarak yerleşmiş bulunan 10 adedin üzerinde 2-9 mmlik follikül görünümünün tesbit edilmesi kabul edildi. Ultrasonografik değerlendirme uygun hastalarda transvajinal olarak yapılırken virjin hastalarda transabdominal görüntüleme tercih edildi.

Obezite, PCOS hastalarında folikülogenezi olumsuz yönde etkileyen etyopatogeneze başlıca rolü oynamaktadır. Obezite, bel çevre ölçümünün kalça çevresi ölçümüne oranının kadında 0.9'dan düşük olması ile gluteofemoral (jinekoid) obezite ve 0.9'dan büyük olması ile abdominal (android) obezite olarak iki şekilde tanımlanır. PCOS'da abdominal obezite mevcut olup insulin rezistansına neden olmaktadır. İnsulin rezistansı sonucu gelişen hiperinsulinemi overian steroidogeneze etki ile hiperandrojenemi ve diğer klinik sonuçlara yol açmaktadır (86).

Hiperinsulinemi karaciğerden SHBG üretimini inhibe eder. Ayrıca insulin overlerde kendi reseptörleri ve IGF reseptörleri üzerinden etki oluşturarak teka hücrelerinden androjen sentezini artırırken aromataz enzimini inhibe ederek androjenlerin estrojenlere dönüşümünü de engeller. Hiperandrojenemi ile sonuçlanan bu etkiler oligoanovulasyona neden olur. Folikülogeneze devam edemeyen foliküller ise atreziye gider (87).

Normoovulatuvar kadınlara göre PCOS hastalarında serum düzeyleri artmış olarak saptanan AMH folikülogenezde önemli role sahiptir. 6 mm ve daha küçük çaplı preantral ve antral foliküllerin granuloza hücrelerinden salınan AMH'nın over fizyolojisinde follikulogenezde iki önemli fonksiyonunun olduğu gösterilmiştir. AMH, foliküler recruitmentte negatif rol oynamaktadır ve foliküler arreste neden olmaktadır. Ayrıca AMH preantral ve antral foliküllerin FSH'ya duyarlılığını azaltmaktadır. Bir çok

çalışmada PCOS hastalarında normoovulatuvar kadınlara göre serum AMH seviyelerinin 2-3 kat arttığı gösterilmiştir (88). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında AMH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p=0,017$). Kontrol grubuna göre ilaçsız PCOS grubunda AMH düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubuna göre Metformin PCOS ve Diane 35 PCOS gruplarında AMH düzeyleri daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

AMH'nin siklus süresince tutarlı ve stabil düzeylerde bulunması over fonksiyonlarını yansıtan diğer belirteçlere göre avantaj sağlamaktadır. Serum AMH düzeyleri PCOS'ta folikülogenez, hipergonadotropik hipogonadizm olgularında ovarian yaşlanma ve kontrollü ovarian hiperstimulasyona over cevabını tahmin etme gibi over fonksiyonları ile ilgili bilgi verebilir. Over fonksiyonlarında over rezerv belirteçlerinin serum seviyelerinin değişimi Tablo 8'da görülmektedir (tablo 8) (89).

Tablo 8 : Over fonksiyonlarında over rezerv belirteçleri

Markır	Geç reproduktif dn.	Postmenopoz	Gebelik	PCOS	Hipogonadotropik hipogonadizm	Hipergonadotropik hipogonadizm	Granuloza hücreli tm.
E2	↔	↓	↑	↔ / ↑	↓	↓	↑
Inhibin B	↔ / ↓	↓	↔	↔ / ↑	↔	↓	↑
AMH	↓	SS	↔	↑	↔	↓↓	↑

SS: saptanamayacak seviyede

Annemarie de Vet ve ark. (90) yaptıkları çalışmada ilerleyen yaşla birlikte overlerde over rezervini yansıtan küçük-gelişen folikül sayısının azaldığını, azalmış primordial folikül stoğu ile küçük-gelişen folikül sayısı arasında bir ilişki olduğunu gösterdiler. AMH sadece küçük-gelişen foliküllerde sentezlenir ve sirkulasyona katılır. İlerleyen yaşla AMH yapımında azalma olduğunu tespit ederek AMH'nin primordial folikül hacmini gösterdiğini ve erken evrelerde folikül gelişimini sağladığını ortaya koydular. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde AMH ile over hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon izlendi ($p<0,05$). Pigny ve ark. (91) 73 PCOS olgusunu ve 96 kişilik kontrol grubunu dahil ederek yaptıkları bir

çalışmada serum AMH ölçümünün antral follikül sayısının yerine kullanımı araştırılmıştır. Yapılan bu çalışmada PCOS olgularında serum AMH düzeyi kontrol grubuna oranla yaklaşık 3 kat daha yüksek tesbit edilmiştir. (81.6 pmol/L; 33.5 pmol/L- P<0.001) Serum AMH seviyelerinin her iki grupta da antral follikül sayısı ile uyumlu olduğu ve ovarian erken antral follikül sayısının belirlenmesinde doğru ve tanısız güce sahip bir markır olabileceği sonucuna varmışlardır. Somunkıran ve ark. (92) ise 2006'da yaptıkları çalışmada antral folikül sayısı ve serum AMH seviyelerinin PCOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirdiler. Ancak folikül sayısındaki azalma ile AMH seviyeleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmemiştir.

2002'de Loven ve ark. (71) yaptıkları çalışmada 1.1 - 7.3 yıl aralığında iki kez serum AMH seviyelerini ve over rezervi belirteçleri ile olan ilişkisini araştırmışlardır. Ölçüm yapılan zaman aralığında AMH seviyelerinde %38 oranında azalma tespit etmişlerdir ve bu azalmanın serum FSH seviyesi ve ultrasonografik olarak tesbit edilen antral folikül sayısı ile orantılı olduğu sonucuna varmışlardır. Serum AMH düzeylerinin İnhibin B'den önce değiştiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ilaçsız PCOS grubunda AMH seviyelerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Bir çok çalışmada AMH'nın PCOS hastalarında normoovuluar kadınlara göre daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (89, 91-92, 94-95). Normal overlere göre granuloza hücrelerinde yaklaşık 75 kat fazla AMH üretimi mevcuttur. Bu yükselmiş serum AMH seviyeleri foliküllerin FSH'ya cevap vermesini engeller ve foliküllerin atreziye uğramasına neden olur (95). Polikistik overlerde bilinmeyen nedenlerle aktive olan granuloza hücrelerinde meydana gelen düzensiz, kronik AMH sekresyonu folikülogenezisi olumsuz etkilemekte ve ovuluar disfonksiyon ile sonuçlanmaktadır. Oligoovuluar veya anovuluar kadınların serum AMH düzeylerinin ölçümü heterojen bir kliniği olan PCOS hastalarında ovuluar fonksiyonları belirlemede yardımcı olacaktır (96).

Ovuluar PCOS hastalarında ve anovuluar PCOS hastalarında AMH seviyelerini granuloza, teka hücre mediasında ve folikül sıvısında ölçüldüğü bir araştırmada normal overlere oranla granuloza hücre mediasında ovuluar PCOS hastalarında AMH değerleri dört kat, anovuluar PCOS hastalarında ise yetmişbeş kat daha yüksek bulunmuştur (95). Normal hastaların overlerinde FSH veya LH AMH üretimine etki etmezken PCOS hastalarının over granuloza hücrelerinde FSH önemli derecede AMH üretimini azaltmakta, tersine LH ise artırmaktadır. 9 mm'den

büyük foliküllerde AMH üretiminin azalmasının dominant folikülün seçiminde ve folikül recruitmentinde önemli olduğu gösterilmiştir. Normal overlerle kıyaslandığında AMH üretiminin anovulatuvar PCOS hastalarında bu artmış sentezinin folikül gelişiminde ve ovulasyonda yetersizliğe neden olduğu görülmüştür (95).

Literatürde AMH'nın tedaviler ile değişimini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır (93-97). Somunkıran ve ark. (92) 2006 yılında 30 PCOS ve 15 normoovulatuvar kadında yaptıkları çalışmada basal AMH seviyeleri ile 6 aylık siklik OKS tedavisini takiben serum AMH seviyelerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre OKS tedavisi ile serum AMH düzeylerinde düşme olduğunu ancak bu düşüşün istatistiksel anlamda önem taşıyacak oranda olmadığını bildirmişlerdir. Ancak daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar gerektiğini söylemişlerdir. Luque ve ark. (97) yaptıkları bir çalışmada PCOS'ta oral kontraseptif bir ajan ile metformin tedavisinin metabolik, endokrin ve AMH üzerine etkilerini araştırmışlardır. Metformin tedavisinin polikistik overli hastalarda metabolik sendromdan koruma etkinliği yönünden ve insulin duyarlılığını artırıcı olması yönünden daha etkin olduğunu savunmuşlar ancak menstruel regularite, hiperandrojenizmi ve AMH düzeylerini iyileştirme açısından oral kontraseptifleri daha etkin bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ilaçsız PCOS grubuna göre Metformin PCOS ve Diane 35 PCOS gruplarında AMH düzeyleri daha düşük bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Mei- Jou Chen ve ark. (98) 99 PCOS'lu kadının incelendiği serum AMH seviyelerinin insulin rezistansı ve antral folikül sayısı ile ilişkisine baktıkları çalışmalarında antral folikül sayısı ve over hacminin AMH, TT ve serbest androjen indeksi ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterdiğini ancak yaş, BKI, HOMA-IR ile bu ilişkinin olmadığını bildirmişlerdir. AMH'nın ise BKI ve HOMA-IR ile istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Yapılan regresyon analizinde AMH, BKI, TTun antral folikül sayısı ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Laven ve ark. (99) serum AMH seviyeleri ile LH, testosteron, androstenedion, serbest androjen indeksi, over hacmi ve folikül sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon içinde olduğu sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre serum PRL, FSH, LH, E2, PRG, insulin, TSH, FT3, FT4, TT, DHEAS, ACTH, kortizol ve 17 OH Progesteron hormonları endokrin ölçümleri ile AMH arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

Literatürde birçok çalışma IGF 1'in overian folikül maturasyonunda ve steroidogenezi önemini vurgulamaktadır. IGF 1 etkisi karaciğerden sentezlenen IGFBP-1 tarafından düzenlenmekte olup, IGFBP-1 sentezi insülin tarafından inhibe edilmektedir. PCOS hastalarında hiperinsülinemi neticesinde serum IGFBP-1 seviyeleri düşmüş olduğundan IGF 1'in overian biyoaktivitesi artmış bulunmaktadır. (100) 2000 yılında Vicenzo ve ark. (101) metforminin hiperinsülinemi düzeltmenin yanı sıra overian androjen seviyelerini de düşürdüğünü göstermişlerdir. Serum IGFBP-1 seviyelerinde artış sağlayarak ötokrin ve parakrin etkilerle overian androjen üretimini artıran IGF seviyelerini düşürmekte olduğu sonucuna varmışlardır. 12

haftalık Metformin tedavisinin PCOS hastalarında klinik ve hormonal etkilerinin incelendiği bir başka çalışmada hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırılmıştır. Metformin tedavisinin hiperinsülinemi düzelttiği, SHBG seviyelerinde düşmeye neden olduğu ve serbest Testosteron indeksini azalttığı sonucuna varmışlardır (102).

Bizim çalışmamızda insülin düzeyleri Metformin PCOS grubunda, Diane 35 PCOS grubuna ve kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca Metformin PCOS grubunda kontrol grubuna göre TT da anlamlı derecede düşük gözlenmiştir ancak Diane 35 PCOS grubuna oranla bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 2004 yılında Santana ve ark. (102) 21 PCOS hastasında Metforminin etkisini araştırdıkları çalışmada ise hastalarda BKI'de düşüş olmadan spontan ovulasyonun gerçekleştiğini, tedavi ile SHBG ve IGF-1 düzeylerinde değişiklik olmamasına rağmen serum Testosteronunda düşüş olduğunu gözlemlemişlerdir. Tüm bu çalışmalara rağmen Cochrane Data Base metforminin PCOS'ta tedavi mekanizmasını tam olarak açıklayamamıştır (103).

Yapılan çalışmalarda over rezervinin değerlendirilmesinde, FSH ve İnhibin-B'den daha erken bilgiler sağladığı bildirilen AMH'nın serum seviyelerinin PCOS hastalarında normal kadınlara kıyasla 2-3 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Tanı ve tedavi modalitelerinin tartışmaları devam eden PCOS için over rezervinin değerlendirilmesinde AMH daha yaygın olarak kullanılabilir.

16. SONUÇLAR

Çalışmamız Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde prospektif olarak planlandı. Haziran 2009 – Kasım 2009 tarihleri arasında jinekoloji ve iç hastalıkları endokrinoloji polikliniklerine başvuran 17-35 yaşları arasında, BKİ<30 olan hastalar seçildi. Rotterdam Tanı kriterlerine göre PCOS tanısı konulan 84 hasta ve farklı nedenlerle polikliniğimize başvuran, normoovulatuvar 28 kontrol hastası çalışmamıza dahil edildi.

1. Grupların yaş ortalamaları, boy uzunlukları istatistiksel olarak benzer idi ($p=0,941$).
2. Gruplar arasında vücut ağırlıkları, BKİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubuna göre ilaçsız PCOS, Metformin PCOS ve Diane 35 PCOS gruplarının BKİ ölçümleri anlamlı olarak daha yüksek idi (sırası ile $p=0,012$; $p<0,001$ ve $p<0,001$).
3. Gruplar arasında bel çevresi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubuna göre ilaçsız PCOS, Metformin PCOS ve Diane 35 PCOS gruplarının skoru anlamlı olarak daha yüksek idi (sırası ile $p<0,05$; $p<0,001$ ve $p<0,001$).
4. Gruplar arasında Ferrman Gallwey skoru yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).
5. Gruplar arasında Akne varlığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,003$). Kontrol grubuna göre ilaçsız PCOS, Metformin PCOS ve Diane 35 PCOS gruplarındaki akne varlığı anlamlı olarak daha yüksek idi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$ ve $p=0,003$).
6. Gruplar arasında FSH, LH, E2 ve progesteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
7. Gruplar arasında insülin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p=0,014$). Kontrol ve Diane 35 PCOS gruplarına göre Metformin PCOS grubunun insülin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0,001$ ve $p=0,004$).
8. Gruplar arasında HOMA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p=0,017$). Kontrol ve Diane PCOS gruplarına göre Metformin PCOS grubunun HOMA düzeyi anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0,001$ ve $p=0,005$).

9. Gruplar arasında TT düzeyleri istatistiksel anlamlı farklı bulundu ($p < 0,001$). Kontrol grubuna göre ilaçsız PCOS grubunun TT düzeyi anlamlı olarak daha yüksek idi ($p = 0,020$). Aynı zamanda, kontrol grubu, ilaçsız PCOS grubu ve Metformin PCOS gruplarına göre Diane 35 PCOS grubunun TT düzeyi anlamlı olarak daha fazla idi ($p < 0,001$; $p = 0,024$ ve $p = 0,003$).
10. Gruplar arasında PRL, ACTH, Kortizol ve 17 OHP istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
11. Gruplar arasında LH, TG, LDL, HDL, üre, kreatin ve ürik asit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok idi ($p > 0,05$).
12. AMH ile overian hacim, stromal kalınlık ve folikül sayısı ölçümlerinden sadece overian hacim ile aynı yönlü anlamlı korelasyon belirlendi ($p < 0,05$).

PCOS hastalarında serum AMH düzeylerindeki yükselmenin kullanılan tedavi ile değişimini araştırdık. Çalışmamızda insulin duyarlılaştırıcılardan metformin kullanımı ve antiandrojenik içeren OKS olan Diane- 35 kullanımı ile serum AMH düzeylerinin tedavi almayan PCOS hastaları ile kıyaslandığında daha düşük olduğunu ancak bu farkın istatistiksel anlama ulaşmadığını gördük.

PCOS hastalarında metformin tedavisi ile mevcut ovulatuvar disfonksiyonun düzelmesinin değerlendirilmesinde serum AMH seviyelerinin kullanılabilmesi söz konusu olabilir. Ancak eşik değerlerin istatistiksel anlamlı klinik sonuçlarının elde edilmesi ve tespiti için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

17. KAYNAKLAR

1. Fauser B, Tarlatzis B, Chang J, et al. 2003 ASRM/ESHRE consensus document. *Fertil Steril* 2004;18:19-25.
2. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-1236.
3. Daniilidis A, Dinas K. Long term health consequences of Polycystic Ovarian Syndrome: a review analysis. *Hippokratia* 2009;13:90-92.
4. Lord J, Wilkin T. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol* 2004;16:481-486
5. Moore KL. The beginning of human development. In; *The developing Human*, fourth edition, W.B. Saunders Company 1988;26:13-38.
6. Dumesic DA, Schramm RD, Abbott DH. Early Origins of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Reprod Fertil Dev* 2005;17:349-360.
7. Stein IF and Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries *AJOG* 1935;29:173-181.
8. Koivunen R, Endocrine and metabolic changes in women with polycystic ovaries. University of Olulu, Finland 2001;15:27-36.
9. Yen SSC. The Polycystic Ovary Syndrome. *CE* 1980;12:177-207.
10. Franks S. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-861.
11. Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clin Med Res* 2004;2:13-27.
12. Balen AH. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels. *Lancet* 1999;354:966-967
13. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;60:1-28.
14. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM et al. The syndromes of insulin resistance and acantosis nigricans. *N Engl J Med* 1976; 294:739-42.
15. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14956-14960.

16. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: Analysis of 29 polycystic ovary syndrome and control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:38-43.
17. Sahin Y, Kelestimur F. 17 hydroxyprogesterone response to buserelin testing in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1993;39:151-155.
18. Nelson et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5925-33.
19. Salehi M, Vera Bravo R, Sheikh A, Gouller A, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity. *Metabolism* 2004; 53:358-71.
20. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-359.
21. Shaup D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;147:588-592.
22. Pabuçcu R, Ceyhan T. Polikistik ovarian sendrom Patogenez. *Ankara* 2001;156:9-43.
23. Ciaraldi TP, el-Roeiy A, Madar Z, et al. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:557-583.
24. Marsden PJ, Murdoch A, Taylor R. Severe impairment of insulin action in adipocytes from amenorrhoeic subject with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1994;43:1536-1542.
25. 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;96:801-810.
26. Bollag GE, Roth RA, Beaudoin J, et al. Protein kinase C directly phosphorylates the insulin receptor in vitro and reduces its protein-tyrosine kinase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:5822-5824.
27. 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* 1990;265:10226-10231.

28. Chin JE, Liu Roth RA. Activation of of protein kinase C alpha inhibits insulin-stimulated tyrosin phosphorylation of insulin receptor substrate -1. *Mol Endocrinol* 1994;8:51-58.
29. Rosenfield RI, Barnes RB, Cara JF, et al. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1990;53:785-791.
30. Ciaraldi TP, el-Roeiy A, Madar Z, et al. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:557-583.
31. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
32. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995;98:33-39.
33. Anthill L, Ying-Oing D, Ruutiainen K et al. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991;55:57.
34. Thierry van Dessel HJ, Lee PD, Faessen G, Fauser BC, et al. Elevated serum levels of free insulin-like growth factor 1 in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3030-3035.
35. Buyalos RP, Pekonen F, Hamle JK, et al. The relationship between circulating androgens, obesity, and hyperinsulinemia on serum insulin-like growth factor binding protein-1 in the polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:932-939.
36. Speroff L, Glass RH, Kase NG; *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Williams & Wilkins, Baltimore. First Edition 1973;198:256-257.
37. Barnes R, Rosenfield R L. *The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment*. *Ann intern Med* 1989;110:386-399.
38. Norman RJ, Hickey T, Moran L, Boyle J, Wang J, Davies M. Polycystic ovary syndrome- diagnosis and etiology. *International Congress Series* 2004; 1266:225-232.
39. 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. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.

40. 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.
41. Aziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2006;91:4237-4245.
42. Hart R, Hickey M, Franks S, Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol* 2004;18:671-683.
43. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assesment of body hair growth in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1961;21:1440-1447.
44. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol* 2004;18:737-754.
45. Fasletti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:275-284.
46. Te Verde ER, Pearson PL. The variability of human reproductive aging. *Hum Reprod Update* 2002;8:141-154.
47. Menken J, Trussel J, Larsen U. Age and infertility. *Science* 1986;233:1389-94.
48. Abna Maheshwari, Paul Fowler and Sladitya Bhattacharya (2006) Assesment of ovarian reserve-should we perform testts of ovarian reserve routinely. *Hum Rep* 2001;16:2729-2735.
49. Leidy LE, Godfrey LR, Sutherland MR. Is follicular atresia biphasic? *Fertil Steril* 1998;70:851–859.
50. Timothy Rowe, FRCSC, FRCOG. Fertility and woman’s age. *The Journal of Reproductive Medicine. Volume* 2006;51:206-215.
51. Leidy LE, Godfrey LR, Sutherland MR. Is follicular atresia biphasic? *Fertil Steril* 1998;70:851–859.
52. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk LB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome *Human Reproduction Update* 2006;12:685-718.

53. Van Rooij, I.A., Tonkelaar, I., Broekmans, F.J., Looman, C.W., Schefferde, G.J., Jong, F.H. Anti-Mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* 2004;11:601-606.
54. Gruijters MJG, Visser JA, Durlinger ALL, Themmen APN 2003 Anti-Mullerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol* 2004;211:85-90
55. Durlinger ALL, Gruijters MJG, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, Rose UM, de Jong FH, Uilenbroek JTJ, Grootegoed JA, Themmen APN 2001 Anti-Mullerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 2004;142:4891-4899
56. Deborah S. Wachs, Mickey S. Coffey, Pamela J. Malcom and R. Jeffrey Chang Serum Anti-Mullerian hormone Concentrations are not altered by acute administration of Follicle Stimulating Hormone in Polycystic Ovary Syndrome and normal women 2002;187:1362-1369.
57. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr. Rev* 2001;22:657-674.
58. Picard J.Y., Benarous R, Guerrier D, Josso N, Kahn A. Cloning and expression of cDNA for anti-müllerian hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1986;83:5464-5468.
59. Picard J.Y., Josso N. Purification of testicular anti-Müllerian hormone allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of yield and purification factor. *Mol Cell Endocrinol* 1984;34:23-29.
60. A. La. Marca and A. Volpe. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2009;156:27-34.
61. di Clemente, N. et al. Cloning, expression, and alternative splicing of the receptor for anti-Mullerian hormone. *Mol. Endocrinol* 1994;8:1006-1020.
62. Marlies E. Kevenaar, Joop S. A functional Anti-Mullerian Hormone Gene Polymorphism Is Associated with Follicle Number and Androgen Levels in Polycystic Ovary Syndrome Patients. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2008;93:1310-1316.
63. Picon R. Action of the fetal testis on the development in vitro of the Müllerian ducts in the rat. *Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp* 1969;58:1-19.

64. I.A.J. van Rooij, F.J.M. Broekmans, E.R.te Velde, B.C.J.M. Fauser. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002;17:3065-3071.
65. Duhlinger ALL, Gruijters MJG, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, Uilenbeek JTJ, Grootegoed JA, Themmen APN, Anti- mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the Mouse ovary. *Endocrinology* 2002;143:1076-1084.
66. Duhlinger ALL, Gruijters MJG, Kramer P, Karels B et al. Anti- mullerian hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2005; 90:5536-5543
67. Hudson, P.L. et al. An Immunoassay to detect human mullerian inhibiting substance in males and females during normal development. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1990;70:3416-3422.
68. Josso, N.et al. An enzyme linked immunoassay for antimullerian hormone: a new tool for the evaluation of testicular function in infants and children. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1990;70:23-27.
69. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19:340-347.
70. Van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH, Fauser BJ, Themmen AP, te Velde ER. Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2005;83:979-987.
71. de Vet A. Laven JS, deJong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimullerian Hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002 ;77:357-362.
72. Ebner T. Sommergruber M. Moser M, Shebl O, Schreier- Lechner E. Tews G. Basal level of anti- Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod* 2006;21:2022-2026.
73. Nakhuda GS, Chu MC, Wang JG, Sauer MV, Lobo RA. Elevated serum müllerian inhibiting substance may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006 May;85:1541-1543.

74. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, Gal M, Zylber-Haran E, Margalioth EJ. Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod* 2005;20:3178-3183.
75. Nakhuda GS, Sauer MV, Wang JG, Ferin M, Lobo RA. Mullerian inhibiting substance is an accurate marker of ovarian response in women of advanced reproductive age undergoing IVF. *Reprod Biomed Online* 2007;14:450-454.
76. Erdem A, Erdem M, Biberoglu K, Hayit O, Arslan M, GURSOY R. Age-related changes in ovarian hacime, antral follicle counts and basal FSH in women with normal reproductive health. *J Reprod Med* 2002;47:835-840.
77. Hendricks DJ et al. AFC in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after IVF: a metaanalyses and comparison with basal FSH level. *Fertil Steril* 2005;83:291-301.
78. Erdem M, Erdem A, GURSOY R, Biberoglu K. Comparison of basal and clomiphene citrate induced FSH and inhibin- B, ovarian hacime and antral follicle counts as ovarian reserve tests and predictors of poor ovarian response in IVF. *J Asist Reprod Genet* 2004;21:37-45.
79. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin spontaneous and clomiphene induced ovulation in the polycysticovary syndrome *NJEM* 1998;338:1876-1895.
80. Pugeat M, Ducluzaeu PH. Insülin resistance , polycystic ovary syndrome and metaformin. *JCEM* 2000;85:89-94.
81. Vidal –puig AJ, Munos-Torres, Joder-Gimeno E, Garcia-Calvante CJ, Lardell P, Ruiz –Reguena ME, Escobar-Jimenez F: ketoconazole therapy ; hormonal and clinical effects in non-tumoral hyperandrogenism . *EJE* 1994;130:333-356.
82. Banaszewska B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Lipids in polycystic ovary syndrome: role of hyperinsulinemia and effects of metformin *AM J Obstet Gynecol* 2006;194:1266-1272.
83. Belisle S, Love EJ. Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate in severe hirsutism : results of a multicentered Canadian study. *Fertil Steril* 1986; 46:1015-1035 .

84. Bayrak A. M. D. , Heather Terbell, M. D., Acute effects of metformin therapy include improvement of insulin resistance and ovarian morphology. *Fertility and Sterility* 2007;87:1453-1478.
85. Fauser B, Tarlatzis B, Chang J, et al. 2003 ASRM/ESHRE consensus document. *Fertil Steril* 2004;18:19-25.
86. Renato Pasquali, Alessandra Gambineri, Domenico Biscotti, Valentina Vicennati, Lorenza Gagliardi, Donatella Colitta, Stefania Fiorini, Graciela Estela Cognigni, Marco Filicori and Antonio Maria Morselli-Labate. Effect of Long-Term Treatment with Metformin Added to Hypocaloric Diet on Body Composition, Fat Distribution, and Androgen and Insulin Levels in Abdominally Obese Women with and without the Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;85:2767-2774.
87. R. J. Norman, T. Hickey, L. Moran, J. Boyle, J. Wang, M. Davies. Polycystic Ovary Syndrome- diagnosis and etiology. *International Congress series* 2004;1266:225-232.
88. Frank J. Broekmans, Jenny A. Visser, Joop S. E. Laven, Simone L. Broer, Axel P. N. Themmen and Bart C. Fauser. Anti- Mullerian hormone and ovarian dysfunction. *Trend in Endocrinology and Metabolizm* 2008;19:9-25.
89. A. La Marca and A. Volpe Anti- Mullerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clinical Endocrinology* 2006;64:603-610.
90. Annemarie de Vet, Joop S. E. Laven, Frank H. De Jong. Antimullerian hormone serum levels:a putative mark.er for ovarian aging. *Fertility And Sterility*. 2002;77:357-362.
91. Pigny P , Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2006;91:941-945.
92. Somunkiran A, Yavuz T, Yücel O, Özdemir İ, Anti- Mullerian Hormone levels during hormonal contraception in women with polycycstic ovary syndrome. *European Journal OF Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2007;134:196- 201.
93. La Marca A, Pati M, OrvietoR, Stabile G, Stabile G, Carducci ArtenisioA, Volpe A. Serum anti- mullerian hormonelevels in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril* 2006;85:1547-1549.

94. Laura Pellat, Laurine Hana, Mark. Brincat, Ray Galea, Henrietta Brain, Saffron Whitehead and Helen Mason. Granulosa Cell Production of Anti- Mullerian Hormone Is Increased in Polycystic Ovaries. *Journal of Clinical Endocrinol & Metablism* 2007;1;240-245
95. Christine L. Cook, Yong Siow, Amy G.Brenner. Relationship between serum mullerianinhiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertility And Sterility* 2002;7:141-146.
96. Meyer C, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ Vascular dysfunction and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4630-4635.
97. Luque- Ramirez M, Alvarez- Blasco F, Botella- Carretero JI, Martinez- Bermejo E, Lasuncion MA, Escobar- Morreale HF. Comparison of ethinyl- estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2453-2461.
98. Mei-Jou Chen, Wei-Shiung Yang, Chi- Ling Chen, Ming-Yih Wu, Yu-Shih Yang and Hong- Nerng Ho. The relationship between anti-Müllerian hormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2008;23:952-957.
99. Park HT, Cho GJ, Ahn KH, Shin JH, Kim YT, Hur JY, Kim SH, Lee KW, Kim T. Association of insulin resistance with anti-Mullerian hormone levels in women without polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2008;25:913-917.
100. Adashi E. Intraovarian regulation: the proposed role of insuline- like growth factors. *Ann NY Acad* 1993;687:10-12.
101. Vincenzo De Leo, Antonio Ia Marca, Raoul Orvieto and Ginseppe Morgante. Effect of Metformin on Insulin- Like Growth Factor (IGF) 1 and IGF- Binding Protein 1 in Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;85:1598-1600.
102. Santana LF, de Sa MF, Ferriani RA, de Moura MD, Foss MC, dos Reis RM. Effect of metformin on the clinical and metabolic assessment of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2004 Aug; 19(2):88-96.
96. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin

therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:1149-1154.

- 103.Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BC. Antimullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:318-323.