

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU (PKOS)  
HASTALARDA AMH (ANTİ MÜLLERİAN  
HORMON) DÜZEYİNİ ETKİLEYEN  
FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Jalal RAOUFI**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. Dr. İsmail Fahri ÖÇER**

**İSTANBUL - 2013**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgilerinden faydalandığım, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Velittin Yedigöz olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında büyük katkısı olan tez danışman hocam Prof.Dr. İsmail Fahri Öçer ve yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Altay Gezer, Uzm.Dr. Mahmut Öncul ve Uzm. Dr. Aytaç Yüksel'e,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünümün mimarları anne ve babama; her zaman yanımda olan kardeşlerim, kayınvalide ve kayınbiraderlerime,

hayatın her anını birlikte paylaşmaktan mutluluk duyduğum, uzmanlık eğitimim süresince desteğini esirgemeyen sevgili eşim Fariba'ya

Çok teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>II</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>1</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>2</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>3</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>4</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>5</b>
2.1. TARİHÇE VE TANIMLAMA .....	5
2.2. GÖRÜLME SIKLIĞI .....	8
2.3. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	8
2.3.1. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon .....	9
2.3.2. İntraovaryan faktörler .....	11
2.3.3. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi .....	11
2.3.4. Genetik faktörler .....	12
2.3.5. Obezite .....	12
2.3.6. Anormal granüloza hücreleri .....	12
2.3.7. Enzimatik defektler .....	12
2.4. KLİNİK BULGULARI.....	13
2.4.1. Adet düzensizliği .....	13
2.4.2. Hirsütizm ve hiperandrojenizm.....	13
2.4.3. İnsülin direnci .....	14
2.4.4. Diğer bulgular ve uzun dönem sağlık riskleri.....	16
2.5. AYIRICI TANI.....	17
2.6. ULTRASONOGRAFİ BULGULARI .....	17
<b>3. ANTİ MÜLLERİAN HORMON (AMH)</b> .....	<b>19</b>

<b>4. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>24</b>
<b>5. BULGULAR.....</b>	<b>27</b>
5.1. İstatistiksel analiz.....	27
<b>6. TARTIŞMA.....</b>	<b>45</b>
<b>7. SONUÇ.....</b>	<b>48</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>49</b>

## KISALTMALAR

17 $\alpha$ OHP	: 17 alpha-Hydroxyprogesterone -17 alfa-Hidroksiprogesteron
AFC	: Antral Follicle Count - Antral folikül sayısı
AKŞ	: Açlık Kan şekeri
AMH	: Anti-Mullerian hormone - anti Müllerian hormon
AUC	: Area Under the Curve - Eğrinin altında kalan alan
BMI	: Body Mass Index - Vücut kütle indeksi
DHEA	: Dehydroepiandrosterone - Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehydroepiandrosterone sulfate -Dehidroepiandrosteron sülfat
E1	: Estrone -Östron
E2	: Estradiol -Östradiol
FGS	: Ferimann Gallwey Score -Ferimann Gallwey Skoru
FSH	: Follicle Stimulating Hormone -Folikül uyaran hormon
GH	: Growth Hormone -Büyüme hormonu
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormone -Gonadotropin serbestleyen hormon
IUGR (IUGG)	: Intrauterine Growth Retardation -İntrauterin Gelişme Geriliği
IGF-1	: Insulin-like Growth Factor-1 -İnsulin benzeri büyüme faktörü-1
KAH	: Congenital Adrenal Hyperplasia -Konjenital Adrenal Hiperplazi
LH	: Luteinizing Hormone -Luteinleştirici hormon
NIH	: National Institute of Health - Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü
OGTT	: Oral Glucose Tolerance Test -Oral Glukoz Tolerans Testi
PCOS	: Polycystic Ovary Syndrome
PKO	: Polikistik Over
PKOS	: Polikistik Over Sendromu (PCOS: Polycystic Ovary Syndrome)
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone -Tiroid uyaran hormon
USG	: Ultrasonography -Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kütle ndeksi
WHR	: Waist - Hip Ratio (bel – kalça oranı)

# ÖZET

## AMAÇ

PKOS'lu kadınlarda, AMH düzeyini etkileyen faktörleri araştırmak, PKOS tanı veya takibinde AMH düzeyinin rolünü değerlendirmek amaçlanmıştır.

## MATERYAL-METOD

Kontrollü prospektif çalışmamıza Ocak 2012–Temmuz 2013 tarihleri arasında, Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı- Kadın Hastalıkları polikliniğine başvuran 18-35 yaş arasındaki kadınlarda, hasta grubuna Rotterdam 2003 kriterlerine göre PKOS tanısı konulmuş 100 olgu ve kontrol grubuna PKOS kriterleri bulunmayan 40 normal olgu dahil edildi.

Olguların yaş, bel ve kalça çevresi, VKİ, adet düzeni, hirsütizm ve sistemik hastalıkları kaydedildi. Ultrasonografi ile overler değerlendirildi. Adetin 2-4. gününde AMH, TSH, LH, FSH, DHEAS, prolaktin, serbest testosteron, 17 alfa hidroksiprogesteron, açlık ve tokluk glukoz, açlık ve tokluk insülin düzeyleri ölçüldü.

## BULGULAR

PKOS grubunda AMH seviyesi yüksek saptandı (PKOS grubunda  $10.29 \pm 5.59$  ng/mL, kontrol grubunda  $3.87 \pm 1.61$  ng/mL,  $p < 0.001$ ). PKOS grubunda AMH ile antral folikül sayısı ( $r:0.735$   $p < 0.001$ ) ve LH-FSH oranı ( $r:0.369$   $p < 0.001$ ) arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon izlenirken, AMH ile oligo-anovulasyon arasında zayıf korelasyon ( $r:0.240$   $p:0.016$ ) izlendi.

## SONUÇ

PKOS'lu hastalarda AMH ile antral folikül sayısı arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon ve AMH ile oligo-anovulasyon arasında zayıf korelasyon izlenmektedir; ancak PKOS saptanmasında duyarlılık ve özgüllük açısından antral folikül sayısı ve oligo-anovulasyon AMH düzeyinden daha üstün görülmektedir. Hiperandrojenizm ve hirsütizm, AMH ile anlamlı korelasyon göstermemektedir. Üstelik AMH'nın sınır (cutoff) değerinin tam olarak belli olmaması nedeniyle, PKOS tanısındaki bir major kriter yerine AMH'nın kullanılması uygun saptanmadı. Bu konuda ileri araştırmalar önerilmektedir.

AMH ile PKOS komplikasyonları arasında anlamlı korelasyon saptanmamaktadır. Bu nedenle PKOS'un takibinde AMH'nın anlamlı bir rolü bulunmamaktadır ve bu konuda da ileri araştırmalar önerilmektedir.

# **SUMMARY**

## **OBJECTIVE**

The aim of this study is to determine factors affecting AMH levels and to evaluate the role of AMH levels in diagnosis and follow up of patients with PCOS.

## **MATERIALS AND METHODS**

One hundred female between the ages of 18-35 diagnosed with PCOS according to the Rotterdam 2003 criterias and as control group, 40 healthy women without PCOS from similar age group who admitted to the Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology between january 2012 and july 2013 were included in this controlled prospective study.

Age, WHC, BMI, menstrual cycle, hirsutism, systemic disorders, fasting and prandial blood glucose and insulin values, and within 2-4th days of menstruation AMH, FSH, LH, E2, TSH, free testosterone, prolactine, DHEAS and 17-alpha hydroxyprogesterone levels, were determined. Ovaries were evaluated ultrasonographically.

## **RESULTS**

PCOS group had a significant higher AMH levels (PCOS group:10.29±5.59 ng/mL, control group:3.87±1.61 ng/mL.  $p<0.001$ ). In PCOS group, AMH levels have positive correlation with AFC ( $r:0.735$   $p<0.001$ ) and LH/FSH ( $r:0.369$   $p<0.001$ ). AMH levels have weakly correlation with oligo-anovulation ( $r:0.240$   $p:0.016$ ).

## **CONCLUSIONS**

AMH levels positively correlated with AFC and weakly correlated with oligo-anovulation. There was no statistically significant correlation between AMH levels and hyperandrogenism, hirsutism and complications of PCOS. Also specificity and sensitivity of AFC and oligo-anovulation for diagnosis of PCOS were higher than AMH levels. Furthermore, AMH cutoff level is not exactly clear. So AMH is not suitable for diagnosis (Instead of a major criteria) or follow up of PCOS. We recommend further research on this topics.

# 1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), etyolojisi tam olarak aydınlatılmamış bir sendromdur. PKOS doğurganlık çağındaki kadınlarda yüksek prevalansta (yüzde 6-7) izlenmektedir (1). Bu hastalık tablosunu oluşturan neden veya nedenler konusunda birçok mekanizma ve teori öne sürülmüştür. PKOS'lu kadınlarda hormonal ortam değişmektedir (2).

PKOS anovulasyon, amenore, oligomenore, menstrüel düzensizlikler ve hirsütizm gibi birçok klinik bulgusu olan bir sağlık problemidir. Uzun dönemde ise infertilite, koroner arter hastalığı ve tip 2 diyabet gibi hastalıkların riskini arttırmaktadır (3).

PKOS infertiliteye neden olduğu gibi, PKOS'lu kadınların gebelikleri sırasında erken gebelik kaybı, gestasyonel diyabet, gebeliğe bağlı hipertansiyon, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskinde de artış mevcuttur (4).

PKOS'lu kadınlarda anti Müllarian hormon (AMH) düzeyi yükselmektedir ve bu nedenle günümüzde PKOS hastalarında en gözde olan konu ve çalışma AMH incelemesidir. Bu konuda yapılan çalışmalar sayesinde bazı ilerlemeler kaydedilmiştir; ancak halen aydınlatılmamış bazı noktalar bulunmaktadır. Örneğin, PKOS'lu kadınlarda AMH'nın sınır değeri (cutoff değeri) net olarak bilinmemektedir ve farklı çalışmalarda çeşitli cutoff değerleri ortaya konulmuştur. Ek olarak, bazı PKOS'lu kadınlarda AMH düzeyi anlamlı yükselme göstermemektedir.

Bu çalışmada, amacımız PKOS'lu kadınlarda, AMH düzeyini etkileyen faktörleri araştırmak ve PKOS'lu kadınlarda hastalığın tanı veya takibinde AMH düzeyinin rolünü değerlendirmektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TARİHÇE VE TANIMLAMA

PKOS ilk kez 1935 yılında, Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından anovulasyona bağlı belirtiler (semptom kompleksi) olarak sunuldu (5). Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından amenore, hirsütizm, anovulasyon ve büyük polikistik overlerle karakterize bir semptom kompleksi olarak tarif edilmiştir ve uzun yıllar **Stein Leventhal sendromu** olarak anlatılmıştır (**Stein-Leventhal ovary**) (6, 7). Stein ve Leventhal, bu sendromlu hastaları, kama şeklinde over rezeksiyonu ile tedavi etmişler, semptomların gerilediğini görmüşler ve bunun sonucunda hastalığın nedeninin kalınlaşmış tunika tabakası olduğunu iddia etmişlerdi.

Mc Arthur, Ingersoll, Worcester 1958'de, tanımlanan hasta grubunda, ilk biyokimyasal bozukluk olarak, idrarda luteinizan hormon (LH) düzeyinin yüksek olduğunu bulmuş; sonraki yıllarda, yüksek LH ve testosteron seviyeleri tanıda kullanılmaya başlamıştır (8, 9).

Yen 1980'de, polikistik over görünümü olan hastalarda, gonadotropin ve androjen sekresyonlarında tipik anormallikler olduğunu söylemiş ve 1980'li yıllarda serum LH ve folikül uyaran hormon (FSH) oranının LH lehine bozulması, tanıda kullanılmaya başlanmıştır (8, 9).

Daha sonraki yıllarda, polikistik over sendromunun, metabolik bir sendrom olduğu kabul edilmiştir (10, 11). Periferik aromatzasyon sonucunda, Östron (E1) /Östradiol (E2) oranının, E1 lehine arttığı tespit edilmiş (6, 8, 9), ve bu tanımlara insülin direnci ve hiperinsülinemi de ilave edilmiştir (6, 8).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NIH) 1990 yılındaki PKOS konferansında, PKOS tanısı için spesifik kriterler kabul edilmiştir (12). (Tablo 1)

**Tablo 1. 1990 NIH polikistik over sendrom tanı kriterleri**

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları</li><li>2. Kronik anovulasyon</li><li>3. Diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi</li></ol> |
|---|

(NIH: National Institutes of Health)

NIH tanımlamasında ultrasonografinin (polikistik over görünümünün) yeri yoktur çünkü o yıllarda ultrasonografi Kuzey Amerika'da yaygın kullanım alanına sahip değildi (13).

1990 yılındaki NIH kriterleri, PKOS'un tanısı ve önemi konusunda atılmış ilk büyük adım olmuş ve bu tarihten sonra yapılan çok merkezli çalışmalar için bir başlangıç noktası oluşturmuştur. Bu tarihten sonra yapılan uluslararası kongrelerde, PKOS'un daha geniş bir spektrumda yer alan klinik görünümle ortaya çıkabileceği görüşü hakim olmaya başlamıştır. Bu nedenle 2003 yılında Rotterdam'da, The American Society for Reproductive Medicine ve European Society of Human Reproduction and Embryology (ASRM/ESHRE), PKOS tanımını yeniden düzenlemiş ve genişletmiştir (14). Rotterdam'da alınan kararlara göre; PKOS'un primer olarak, overin disfonksiyonu olduğu ve hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisinin bu sendromun kardinal özelliklerini oluşturduğu kabul edilmiştir. Bu toplantıda PKOS, prolaktinoma, konjenital adrenal hiperplazi veya androjen salgılayan tümör gibi durumların dışlanması koşulu ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisini içeren bir sendrom olarak tanımlanmıştır.

Bu kriterler:

- 1) Oligoovulasyon ve/veya anovulasyon**
  - 2) Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal işaretleri**
  - 3) Ultrasonografide overlerde polikistik over görünümü**
- olarak belirtilmektedir (14, 15, 16). (Tablo 2)

**Tablo 2. Rotterdam 2003 Major Kriterleri**

**Rotterdam 2003 kriterleri:**

- 1) Oligoovulasyon ve/veya anovulasyon,
- 2) Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal işaretleri
- 3) Ultrasonografide overlerde polikistik over görünümü

PKOS bu kriterlerden en az ikisini içeren bir sendromdur.

2003 yılında PKOS tanımının genişletilmesi ile

- 1) Ovulasyon bozukluğu olmadan, polikistik overler ile birlikte klinik ve/veya biyokimyasal androjen fazlalığı
- 2) Polikistik overler ile birlikte ovulatuvar bozukluk

gibi yeni PKOS fenotipleri ortaya çıkmıştır ve bu klinik spektrumun genişlemesi sonucunda yapılan çalışmalar, klinik pratik ve uzun dönem hasta takibinde farklı yaklaşımları da beraberinde getirmiştir. Bu durum bazı klinisyenler tarafından, özellikle hasta popülasyonundaki heterojenite nedeniyle dezavantajlı bulunmuştur. 2003 Rotterdam kriterlerinin doğurduğu dezavantajlar nedeniyle PKOS tanısının daha doğru bir şekilde yapılmasının gerektiği düşünülmüş ve 2006 yılında Androgen Excess Society (AES) kriterleri yayımlanmıştır (16, 17).

**AES**, literatürdeki PKOS konusunda uzman olan klinisyenlerin yayımlanmış bütün çalışmalarını derleyerek PKOS'un epidemiyolojisi ve fenotipik etkilerini araştırmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, PKOS'un primer olarak androjen fazlalığı nedeniyle meydana geldiği kararına varılmıştır. Bu kriterlere göre 1990 yılı NIH fenotiplerine ek olarak bir fenotip (ovulasyon disfonksiyonu olmaksızın, polikistik overler ile birlikte hiperandrojenizm) daha eklenmiş olup, bu hafif PKOS olarak adlandırılmıştır.

Ultrasonografide yalnızca polikistik over (PKO) görünümü Adams ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Ultrasonografide over stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görünümünü ifade etmektedir (18). (Tablo 3)

**Tablo 3. PKOS Tanı Kriterleri**

<p><b>Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsünün (NIH) Kriterleri (12):</b> Aşağıdaki kriterlerden hepsinini içerir</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1- Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri</li><li>2- Kronik anovülasyon</li><li>3- Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması</li></ol> <p><b>II) 2003 ASRM/ESHRE Kriterleri (ROTTERDAM) (14, 15):</b> Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması ile birlikte aşağıdaki 3 major kriterden en az 2'sinin olması</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1- Oligo-veya anovülasyon</li><li>3- Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri</li><li>3- Polikistik overler (14, 20)</li></ol> <p><b>III) 2006 Androgen Excess Society Kriterleri (AES) (17):</b> Aşağıdaki kriterlerden hepsini içerir:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1- Hiperandrojenizm (Hiperandrojenemi ve/veya hirsütizm)</li><li>2- Ovaryan disfonksiyon (Oligo-anovülasyon ve/veya polikistik overler)</li><li>3- Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması</li></ol>
---

**ASRM/ESHRE:** The American Society for Reproductive Medicine ve European Society of Human Reproduction an Embryology **NIH:** National Institutes of Health

## 2.2. GÖRÜLME SIKLIĞI

PKOS, doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık yüzde 5-10'unda görülmektedir. Bu hastaların yüzde 50-65'i obezdir, yüzde 35-45'inde insülin direnci ve yüzde 7-10'unda insülin bağımsız diabetes mellitus (NIDDM) mevcuttur (19).

Anovulatuvar kadınlarda PKO görülme sıklığı yüzde 75'tir (20, 21).

Hiperandrojenizm ve oligo-anovülasyon hikayesi olmayan kadınların yüzde 20 – 25'inde de polikistik over görünümü izlenmektedir (8, 22, 23, 24).

## 2.3. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

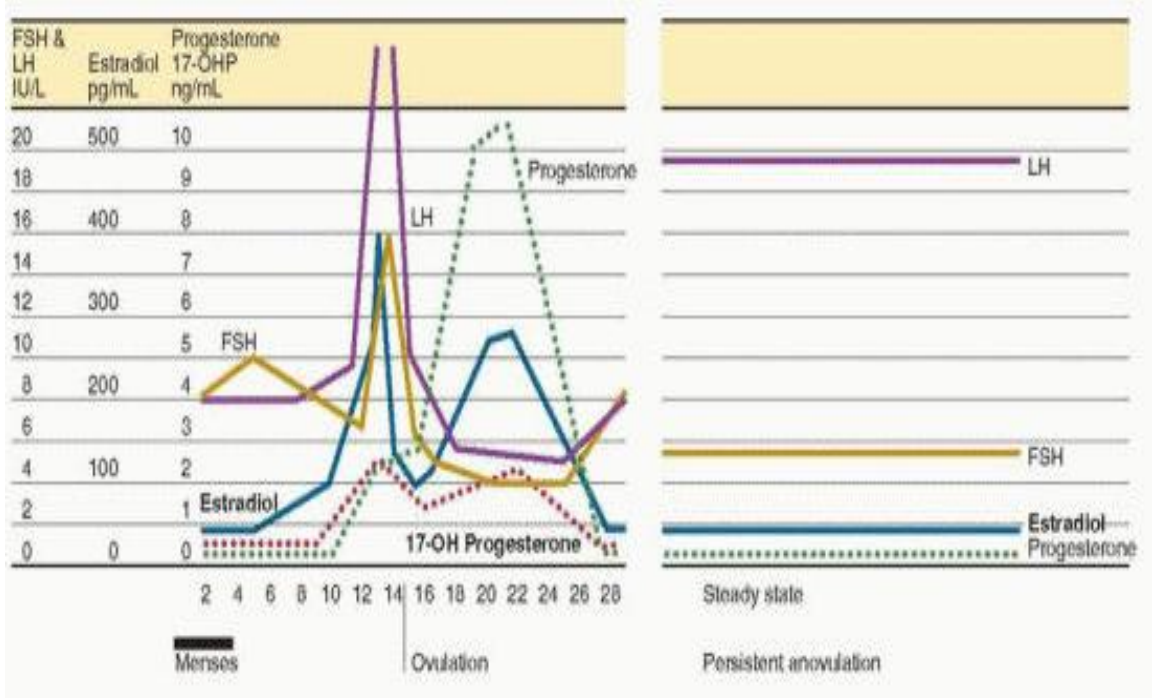
Histopatolojik incelemesinde, polikistik overlerde fazla sayıda folikül, içteki teka hücre tabakasında hipertrofi, luteinizasyon ve kalınlaşmış ovaryen tunika görülmektedir (25)

PKOS etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, birkaç sistemin hatalı işleyişinin etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöriyel bir hastalık olarak yorumlanmaktadır. Bu faktörler:

- Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
- İntraovaryan faktörler
- İnsüline direnç ve hiperinsülinemi
- Genetik faktörler
- Obezite
- Anormal granüloza hücreleri
- Enzimatik defektler

### **2.3.1. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon**

Normal sikluslarda gonadotropinler ve seks steroidlerinin konsantrasyonu siklik olarak değişmektedir, fakat PKOS hastalarında gonadotropinler ve seks steroidlerin konsantrasyonu siklik olarak değişmeyip sabit kalmaktadır (steady state) (26, 27). (Şekil 1)



**Şekil 1. Ovulatuar ve anovulatuar kadınlarda LH, FSH, E2 ve progesteron seviyesi**

Normal ve devamlı anovulatuar sikluslarda LH, FSH, Östradiol ve Progesteron düzeyinin karşılaştırılması (Speroff 2011, Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 8th Edition)

PKOS olgularında LH seviyelerinde artış görülür. Bu artış, hipotalamik bir defekt olarak, GnRH atım jeneratorünün maksimum hızla çalışmasına bağlıdır. LH salınım frekansındaki artış, PKOS olgularında LH/FSH oranının artmasına neden olur. PKOS'da yüksek LH seviyeleri, teka hücrelerinden aşırı androjen sentezine neden olur ve sonuç olarak ovaryan androjenlerde artış meydana gelir. Teka hücreleri tarafından çok miktarda androstenedion ve az miktarda testosteron sentezlenir. Bu androjenler, granüloza hücrelerinde, FSH etkisi ile aromatisasyon sonucu östron ve östradiole dönüştürülür ve anovulatuar sikluslarda bu kronik östradiol üretimi hipofizdeki GnRH reseptör sayısını artırarak LH'nin salınımının artmasına neden olabilir. (Şekil 1)

GnRH'nın pulsatil salgılanması FSH ve LH sekresyonu için gereklidir. Halbuki, hayvanlarda hipofiz hücreleri üzerinde yapılan çalışmaların sonucuna göre hipofiz devamlı GnRH'ye maruz kaldığında gonadotropinler bir sonraki GnRH atımına künt yanıt vermektedir. Bu süreç homolog duyarsızlaşma olarak tanımlanmaktadır (28).

Olguların çoğunda semptomların peripubertal dönemde başlaması, bu dönemde gelişmeye başlayan hipotalamo-hipofizer aksda GnRH salınım frekansı ve amplitüdünün artması ile ilişkili olabilir (6, 8, 9, 29).

### 2.3.2. İntroovaryan faktörler

Androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojenlere dönüştürülür; yüksek konsantrasyonlarda ise aromataz yerine 5-alfa redüktaz yoluna kayarlar ve serbest östradiol ve androstenedionun, periferik dönüşümünden oluşan östronun oluşturduğu negatif feed-back etki ile FSH düzeyinde düşme gözlenir. PKOS'lu hastalarda FSH'nin tam baskılanamaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılmaktadır, fakat foliküller tam maturasyon ve dolayısıyla ovulasyon evresine ulaşamazlar (6). Folikül mikroçevresindeki androjen hakimiyetinin, östrojen hakimiyetine dönüştürülememesi, oositlerde yeterli matürasyon olmasını engeller. Granüloza hücrelerinde bazal ve FSH ile stimule edilmiş aromataz aktivitesinin normal olması fakat aromatazın olmaması, bu konuda çeşitli büyüme faktörlerinden kaynaklanan bozukluk olabileceğini düşündürmektedir (8). Foliküller 2-8 mm çapında kalıp, birkaç ay over dokusunda varlıklarını devam ettirirler. Bu foliküller atreziye uğrarken, başka bir folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi süreci, ovaryan stromal dokuyu artırır. Stromal dokudaki artış ise LH uyarısını ve dolayısıyla androstenedion ve testosteron sentezini artırır. Androjen seviyesinde artış, normal foliküler gelişmeyi önlerken, prematür foliküler atreziyi indüklemektedir (9). Erken foliküler fazda, polikistik over sendromunda, küçük preantral ve antral folikül popülasyonu artmıştır. Endokrin kontrol altında olmayan bu dönemde, otokrin ve parakrin faktörlerin rolü vardır. IGF-1, aktivin, epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- beta) gibi pekçok faktörün bu fazı etkilediği düşünülmektedir (8, 9). PKOS'ta, antral foliküler dönemdeki steroidogenez, normal popülasyondaki kadınlarla benzerlik göstermekte olup, artmış aromataz aktivitesi ve progesteron üretimi vardır (30).

### 2.3.3. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi

Obez PKOS'lu kadınların yüzde 75'inde, non-obez PKOS'lu kadınların ise yüzde 30'unda, hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanmaktadır (31). İnsülin direncinin oluşum mekanizması, insülin reseptörlerinde azalma, postreseptör düzeyde defekt gelişmesi, reseptöre karşı antikor oluşumu veya insülin etkisine karşı inhibitörlerin varlığı ile açıklanmaktadır (9). PKOS'taki insülin direncinin etyolojisi tam olarak açıklık kazanmamıştır. Yapılan çalışmalarda insülin sinyalizasyonunda postreseptör bir defekt olduğu ileri sürülmüştür (8).

#### **2.3.4. Genetik faktörler**

PKOS'ta ailesel geçiş olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada Human Lökosit Antijen (HLA) DRW 6 frekansının PKOS olgularında arttığı ve 6. kromozom üzerindeki HLA-DR bölgesinin PKOS gelişimi ile ilgisinin olduğu belirtilmiştir (32). Başka bir çalışmada ise PKOS'un resesif bir HLA alleli ile ilgili olduğu gösterilmiştir (33).

#### **2.3.5. Obezite**

PKOS'lu hastaların yaklaşık yüzde 50'si obezdir. Olguların çoğunda menstrüel bozukluk başlamadan önce belirgin kilo artışı öyküsü bulunur. PKOS'da görülen obezite android tiptedir. Karın duvarında, visseral mezenterik bölgelerde yağ dokusu birikimi olur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı duyarlı olduğundan, metabolik olarak aktiftir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, diabetes mellitus (DM) ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış, SHBG düzeyini azaltarak, serbest testosteron ve östradiol düzeylerinde artışa neden olmaktadır (6, 8, 34).

#### **2.3.6. Anormal granüloza hücreleri**

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, PKOS olgularında ovaryan foliküllerin yüksek konsantrasyonda biyoaktif FSH içermelerine rağmen, granüloza hücrelerinin FSH'ya anormal yanıt gösterdiği saptanmıştır (35).

#### **2.3.7. Enzimatik defektler**

Androjen sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan sitokrom P450 c17 alfa enzim sisteminde intrinsik bir anormalliğin varlığı, ovaryan teka hücrelerinde yapılan klinik ve in vitro çalışmalarda saptanmıştır (36).



## **2.4. KLİNİK BULGULARI**

### **2.4.1. Adet düzensizliği**

PKOS'lu hastalarda, menarş yaşı gecikmemekle birlikte, ilk adetler genellikle düzensizdir. Sonraki yıllarda amenore gelişebilir (37).

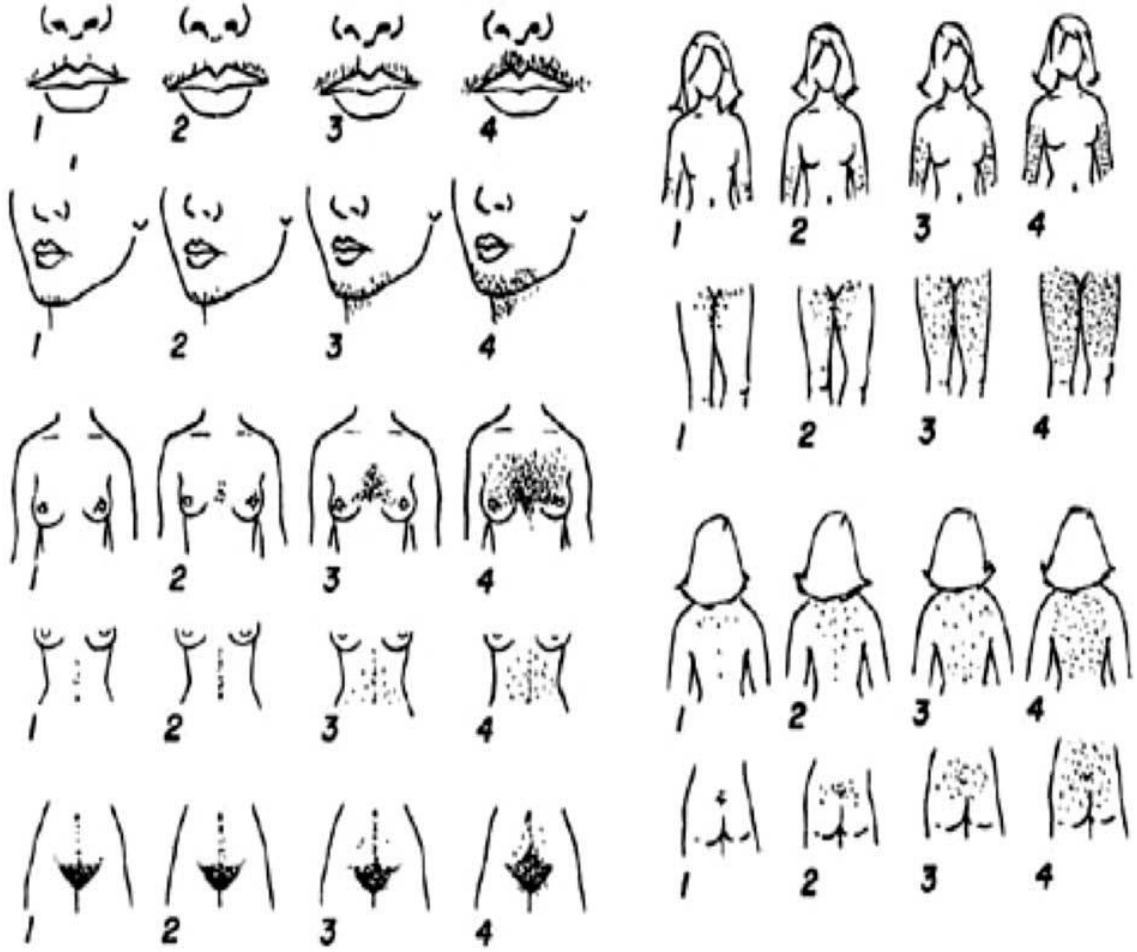
Klinikte oligomenore, amenore şeklinde görülebilir. Oligomenore ve amenore görülme oranı yüzde 70'ler civarındadır. Yüzde 30 hasta ise düzenli adet görebilmektedir. Yüzde 30 hastada karşılanmamış östrojen nedeniyle ciddi disfonksiyonel uterin kanama meydana gelir. Yine bu olgularda karşılanmamış östrojen nedeniyle oluşabilecek endometriyal hiperplazi riskini göz ardı etmemek gerekir (38).

### **2.4.2. Hirsütizm ve hiperandrojenizm**

PKOS'da hirsütizm yüzde 70 oranında görülür. Hirsütizm kadınlarda erkek tipi terminal kıllanmada artış olarak tanımlanır. Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi hirsütizmin objektif olarak değerlendirilmesi için geliştirilmiş bir skorlama sistemidir (39). Bu skorlama sistemine göre, vücut 11 alana ayrılmakta ve her alan terminal kıl yoğunluğuna göre 0-4 puan arasında değerlendirilmektedir (Maksimum puan 44). Günümüzde vücudun 9 bölgesi dikkate alınarak yapılan modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi kullanılmakta ve çoğu yazara göre, normal kadınlarda üst limit 6-8 arasında değerlendirilmektedir (40). (Şekil 2)

Kadınlardaki hirsütizmin yüzde 70'inin nedeni PKOS olmasına rağmen hirsütizme yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi zorunludur. Bu nedenler: hipertekozis, non-klasik adrenal hiperplazi (NKAH), Cushing sendromu, tiroid disfonksiyonu, akromegali, hiperprolaktinemi, over veya adrenal kaynaklı androjen sekrete eden tümörler olarak sıralanabilir (41).

PKOS'lu olgularda serbest testosteron ölçümü, en duyarlı hiperandrojenizm değerlendirme yöntemidir (14, 15, 39, 40).



**Şekil 2. Modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi (FGS)**

### 2.4.3. İnsülin direnci

PKOS'lu olguların genellikle açlık kan şekeri ve glikolize hemoglobin değerleri normal seviyelerde saptanırken, bu olguların önemli bir kısmında glukoz tolerans testinde bozukluk saptanmaktadır. Bir gece açlık sonrası, standart olarak 75 gr. glukoz kullanılmasıyla yapılan 2 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası (2.saat glukoz  $\geq 140$  mg/dl) olguların yaklaşık yüzde 40'ında bozuk glukoz toleransı saptanmıştır (41, 42). Bazı araştırmacılar, OGTT'ye ek olarak açlık ve 60. dakika insülin düzeylerine de bakmayı tavsiye etmektedirler (43). (Tablo 4)

**Tablo 4. Tokluk glukoz ve insülin değerleri**

<b>Yorumlama</b>	<b>2.saat glukoz</b>	<b>2.saat İnsülin (16)</b>
Normal	<140 mg/dL	
Bozulmuş glukoz toleransı	140-199 mg/dL	
Diabet mellitus	≥200 mg/dL	
Normal		<80-100 µU/mL
İnsülin direnci		>80-100 µU/mL
Şiddetli insülin direnci		>300 µU/mL

1998 yılında Legro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre PKOS'lu olgularda insülin duyarlılığını saptamada **açlık glukoz-açlık insülin oranının** faydalı ve pratik olduğu belirtilmiştir (44).

1998'den beri, polikistik over sendromu olan hastalarda insülin direnci tanısında kullanılan, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olduğu bilinen açlık glukoz (mg/dL) / açlık insülin (µU/mL) oranı, gittikçe popüleritesi artan basit bir testtir. İnsülin direnciyle bu değer ters orantılıdır, değer düştükçe insülin direncinin derecesi artar. Pek çok çalışmada 4.5'un altındaki değerlerin PKOS'lu hastalarda insülin direncinin tanısını koymak açısından yüzde 95 sensitivite ve yüzde 84 spesifite gösterdiği bildirilmiştir (44). Glukoz mmol/L olarak alındığında 0,33'ün altındaki değerler insülin direncini göstermektedir.

Bazı çalışmalarda öglisemik beyaz PKOS'lu kadınlarda **açlık insülin** 20 -30 µu/mL üzerinde ise insülin direnci olarak kabul edilmektedir (45). Etnik gruplara göre değişiklik göstermekle birlikte, açlık insülin değeri 24 µU'nin üzerinde olan olgular, insüline direnci olarak kabul edilir (46).

#### **2.4.4. Diğer bulgular ve uzun dönem sağlık riskleri**

PKOS'lu hastaların yüzde 30'unda akne, yüzde 10'unda alopesi görülmektedir. PKOS'da virilizasyon nadir olarak görülür; ancak varlığında ovaryan veya adrenal tümörler, konjenital adrenal hiperplazi (KAH), ekzojen androjen alımı veya hipertekozis düşünülmelidir (47).

PKOS'da yüzde 50 oranında android tipte obezite saptanır. Android obezitedeki yağ dokusu, metabolik olarak aktiftir (8, 48).

PKOS'lu olguların yüzde 40-70'inde infertilite problemi mevcuttur. İnfertilite probleminin ana nedeni kronik anovulasyondur. Bu olgularda spontan abortus oranında da artış görülmektedir (6, 49).

PKOS'lu hastalarda tip 2 diyabet riski artmıştır ve bu risk çeşitli çalışmalarda yüzde 35-40 arasında bulunmuştur (50). Yaş, vücut kütle indeksi, bel çevresi ve bel/kalça oranında artış ve birinci derecede akrabalarda diyabet öyküsü bu riskin artmasında rol oynamaktadır (42). İnsülin direnci daha çok obez hastalarda tespit edilmektedir. Bu hastaların 40'lı yaşlarında yüzde 20-40 oranında tip 2 diabetes mellitus gelişmektedir (6, 51, 52).

PKOS'lu hastalar, artmış insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet, obezite ve hiperandrojenizm nedeniyle kardiyovasküler hastalık için yüksek risk altındadır (53). PKOS'da tromboz eğiliminin artmış olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (54, 13).

PKOS'lu gebelerin gebelikleri sırasında spontan abortus, gestasyonel diyabet, gebeliğe bağlı hipertansiyon, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskleri artmıştır (3). Obezite, hiperinsülinemi, LH düzeylerindeki artış ve endometriyal disfonksiyon gebelik kaybındaki etyolojik nedenler olarak suçlanmaktadır. Ayrıca PKOS'lu hastalarda serum seviyeleri artmış olduğu bilinen plazminojen aktivatör inhibitörünün (PAI-1) gebelik kaybı için bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (55). PAI-1'in artmasının anormal plasentasyona ve hipofibrolizise neden olarak, tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olduğu düşünülmektedir (56, 57).

## 2.5. AYIRICI TANI

PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerekir. Ayırıcı tanıda menstrüel düzensizlikler ve hirsütizme neden olabilecek hipofiz ve adrenal bez hastalıkları, hiperandrojenizme neden olan diğer hastalıklar bulunmaktadır. Bazı ilaçların kullanımı hiperandrojenizme ya da hiperandrojenemik değişikliklere yol açabilir (androjenler, progestagenik ajanlar, steroidler, fenitoin gibi) (58). Androjen salgılayan tümörler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir; hızlı gelişen hirsütizm, virilizan bulgular, neoplastik bir etyoloji için uyarıcı olabilir. Testosteronun  $> 200$  ng/dL, dihidroepiandrostenedion sülfat'ın (DHEAS)  $> 7,000$  ng / mL olması adrenal / over tümörünü düşündürmelidir. Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, 17 alfa hidroksiprogesteron düzeyinin erken foliküler fazda  $3$  ng/ml'den düşük olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değer üzerindeki olgularda ACTH uyarısı ile ölçülen 17 alfa hidroksiprogesteron seviyesinin  $10$  ng/ml'nin üzerinde olması 21- hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur. Cushing sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi tarama için kullanılabilir. Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır. PKOS'ta yüzde 30'a varan oranlarda hafif-orta düzeylerde prolaktin yüksekliği görülebilir. Tiroid hastalıklarında menstrüel düzensizlikler görülebilir, ancak çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulgular tanıya olanak sağlar (58).

## 2.6. ULTRASONOGRAFİ BULGULARI

Overlerde periferik yerleşimli küçük kistlerin inci kolyesi benzeri dizilimleri, polikistik over görünümünü oluşturmaktadır. Bu kistler aslında gerçek birer kist olmayıp, immatür veya atrofik foliküllerdir. Bu foliküllerin çevrelediği stroma ise kalın ve hiperekojen görünümündedir. Bu bahsedilen ultrasonografik görünüm, temelinde polikistik over (PKO) tanısı için objektif tanı kriterleri olmuştur. Bu kriterler her bir overde periferik yerleşimli 2 ila 9 mm boyutlarında 12 veya daha fazla folikül bulunması ve/veya artmış over hacmi ( $>10$  mL.) olarak tanımlanmıştır. Over hacmi aynı zamanda ovaryan stroma kalınlığını da yansıtacağından subjektif bir tanımlama olan ovaryan stromanın kalın ve/veya hiperekojen görünümü bu kriterler içine alınmamıştır. Aynı zamanda overlerden birinin bu kriterleri sağlaması polikistik over

(PKO) demek için yeterlidir. Eğer ultrasonografik inceleme sırasında dominant folikül (10 mm'den büyük) veya korpus luteum saptanırsa inceleme bir sonraki siklusa bırakılmalıdır (14, 15). Rotterdam PKOS alışma grubu bu kriterleri yayınladığında bir takım öneriler de sunmuştur. Bunlar ultrasonografinin deneyimli kişiler tarafından yapılması, obez olgularda transvajinal ultrasonun seçilmesi, düzenli mens gören kadınlarda siklusun 3.-5. günlerinde, oligo-amenoreli kadınlarda rastgele veya progesteron ile indüklenmiş çekilme kanamasının 3.-5. gününde ultrasonun yapılması, over hacmi ( $0.5 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{kalınlık}$ ) formülüyle hesaplanması, folikül sayısı overin hem uzunlamasına hem de ön-arka kesitlerinde hesaplanması, 10 mm'den kk folikül denildiğinde her iki kesitten alınan ölümün ortalamasının 10 mm'den kk olmasıdır (14, 15).

### 3. ANTI MÜLLERIAN HORMON (AMH)

AMH, müllerian inhibing substance (MIS) olarak da bilinmektedir. Transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) (Dönüştürücü büyüme faktörü-beta) ailesinden 140 kilodalton büyüklüğünde dimerik glikoprotein yapıdadır (59). Erkeklerde testiküler gelişimin başlangıcından puberteye kadar sertoli hücrelerinden, dişilerde ise daha az miktarlarda granüloza hücrelerinden doğumdan menapoza kadar sentezlenmektedir (60, 61).

AMH'nin etkisini sadece reproduktif organlarda gösterdiği düşünülmektedir. En önemli ve belirgin etkisi müllerian kanalın regresyonunu sağlamaktır. Yokluğunda müllerian kanaldan fallop tüpleri, uterus ve vajenin üst 1/3'ü gelişmektedir (62, 63).

AMH over granülozasında preantral ve küçük antral foliküllerden, FSH etkisiyle, dominant folikül olarak seçilebilecek büyüklüğe ve farklılaşmaya ulaşıncaya kadar sentezlenmektedir (64, 65, 66, 67). İnsanlarda bu olay folikül 4-6 mm büyüklüğe (ve bazı çalışmalara göre 8 mm büyüklüğüne (68, 69)) ulaşıncaya kadar gerçekleşmektedir (66, 67). Sonuç olarak AMH ile antral folikül sayısı arasında güçlü korelasyon mevcuttur (70, 71, 72, 73, 74, 75) ve PKOS olgularda AMH'nin konsantrasyonu yüksektir (76, 77). Bu nedenle PKOS tanısında AMH antral folikül sayısı için bir gösterge olarak önerilmektedir (76, 78, 79, 80, 81).

AMH, teka ve atretik foliküllerden sentezlenmemektedir (66, 67).

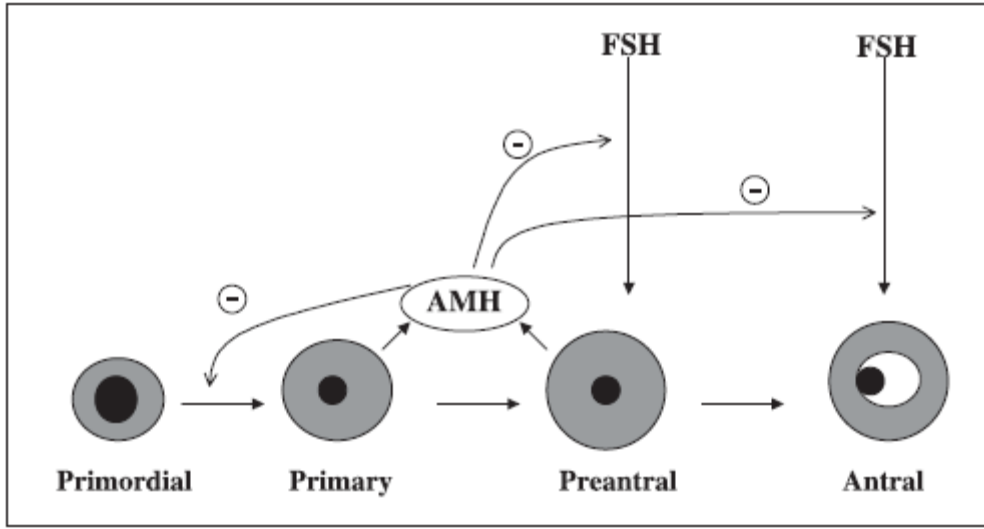
Son çalışmalarda preantral, geç pre-antral ve preovuluar foliküllerde AMH mRNA seviyelerinin oositin gelişim evreleriyle paralel olarak düzenlendiğini ve AMH'nin intra ve inter-foliküler eşgüdümde (koordinasyonda) önemli görevleri olduğu gösterilmiştir (82).

AMH sentezini düzenleyen mekanizmalar tam olarak bilinmemekle beraber granüloza hücreleri üzerinde AMH reseptörleri tespit edilmesi, over fizyolojisinde etkin rolü olduğunu düşündürmektedir (83).

AMH'nin serin-treonin kinaz reseptörlerini kullanan iki farklı reseptörü bulunmaktadır (AMHR Tip1, AMHR Tip 2). AMH reseptör tip 2 (AMHR 2) müllerian kanal mezenkiminde bulunmaktadır. Bu reseptörün fonksiyon bozukluğu, tıpkı AMH yokluğu gibi, kalıcı müllerian kanal sendromuna yol açabilmektedir. Farelerde AMHR 2 granüloza ve teka hücrelerinde de izlenmektedir (88, 85). AMHR 1 özellikleri ve

işlevi günümüze kadar tam olarak tespit edilememiştir. Primordial foliküllerin gelişmesi negatif ve pozitif faktörlerin etkisi altındadır. AMH erken foliküler gelişim üzerine negatif etkileri olan bir faktördür. AMH etkilerinin direkt primordial hücreler üzerinden olup olmadığını göstermek için yapılan bir çalışmada, AMH bulunmayan fare overini AMH bulunan yapay ortama bırakılmış ve iki gün sonra yapılan incelemede büyüyen folikül sayısının yüzde 50 azaldığı gözlenmiştir. Dolayısıyla AMH'nın primordial oositleri direkt olarak etkilediği ve AMH'nın primordial folikül gelişiminin aktivasyonunu ve preantral foliküllerin büyümesini azalttığı sonucu çıkarılmıştır (86).

AMH'nın foliküller üzerinde düzenleyici rolü şekil 3'de gösterilmiştir.



**Şekil 3. AMH'nın sekresyonu ve foliküller üzerinde düzenleyici rolü**

İn vivo ve in vitro çalışmalar, AMH eksikliğinde foliküllerin FSH'ya daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Düşük ve yüksek FSH konsantrasyonları ile yapılan çalışmalarda AMH'dan yoksun fareler AMH mevcut farelerle karşılaştırıldığında hem sayısal hem de gelişimsel olarak daha iyi yanıt alındığı gözlenmiştir (87). Clemente ve arkadaşları, ekzojen anti Müllerian hormonun kültür ortamında granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesini ve LH reseptör sayısını azalttığını göstermişlerdir (88). Bu çalışmalar ışığında AMH over foliküllerinin FSH'ya verdiği yanıtı belirleyen faktörlerden birisi olduğu sonucu çıkmaktadır. Başka bir çalışmada ise AMH'nın farelerde 1.mayoz bölünmeyi inhibe ettiği gösterilmiştir (89).

AMH insan granüloza-luteal hücrelerin proliferasyonunu bloke ettiği ve foliküler sıvı konsantrasyonlarının granüloza hücrelerindeki mitoz indeksi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (90, 91).



Yaşam boyunca, AMH düzeyi kadınlarda erkeklerden daha düşük düzeydedir. Yenidoğanda AMH seviyeleri tesbit edilemeyecek kadar düşüktür; 2-4 yaşlarında hafif yükselme olur, sonrasında puberteye kadar stabil seyrederek. Yaş ilerledikçe foliküler rezervin azalmasına bağlı olarak serum AMH düzeyleri düşmekte, menapozda çok düşük veya tespit edilemeyecek düzeylere gerilemektedir (92).

Serum AMH seviyeleri menstrüel siklusun farklı fazları sırasında değişiklik göstermemektedir. Bu özelliği diğer over rezerv testlerinden farklı olarak siklusun herhangi bir gününde değerlendirilme yapma avantajı sağlamaktadır (93, 94). Seviyelerindeki minimal fluktuasyonlar siklik olmayan küçük folikül büyümesinden dolayı oluşabilmektedir. Ovaryan folikül havuzunun azalması ve oosit kalitesinin düşmesi nedeniyle üreme fonksiyonları yaşla beraber azalmaktadır. AMH over rezervini ölçen bir test olarak son yıllarda kullanılmaya başlamıştır. Spontan menapoz ve ooforektomi sonrasında AMH düzeylerinin tespit edilemeyecek düzeylere düşmesi AMH'nın tamamen over kaynaklı olduğunu göstermektedir (92, 95, 96).

Siklus 3. gününde saptanan bazal AMH seviyeleri yaşla beraber düşmektedir. De Vet ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 1.1 - 7 yıl boyunca takip edilen olgularda AMH seviyelerinin ortalama yüzde 38 düştüğünü; buna karşın aynı süre içerisinde antral folikül sayısı, bazal FSH düzeyi ve inhibin B düzeylerinde değişiklik olmadığını saptamışlardır (97).

AMH'nın over rezervini gösteren diğer belirteçlere oranla yaşa bağlı oosit rezervini daha iyi gösterdiği düşünülmektedir. İlerleyen yaşla beraber diğer over rezervi parametrelerinde değişiklik olmadan ilk olarak AMH düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (98).

AMH düzeyleri kontrollü ovaryan stimülasyon sırasında verilen FSH'nın etkisiyle azalmaktadır (94, 99). Baarends ve arkadaşları farelerde FSH'nın AMH ve AMHR 2 ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir (67). Alternatif olarak aynı araştırmacılar, fizyolojik sınırın üzerinde estradiol seviyelerinin overde AMH ve AMHR2 mRNA sentezini azaltarak AMH seviyelerinin azalmasına katkıda bulunduğu bildirmişlerdir (67). Yine başka bir çalışmada, kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) sırasında AMH seviyelerinin küçük antral folikül sayısı ile korelasyon gösterdiği; AMH'nın multipl foliküler maturasyon sonrası küçük antral folikül sayısında azalmaya bağlı

olarak ve daha büyük foliküllerden çok az salgılanması nedeniyle, sekresyonunun KOH sırasında azalabileceği sonucuna ulaşılmıştır (100).

Foliküller antral folikül oluşuncaya kadar gonadotropinlerden bağımsız olarak gelişmekte, hipofizektomize ve hipopituiterize olan olgularda gonadotropinlerin mutlak eksikliğine rağmen antral folikül gelişimi olabilmektedir (101). Bu bilgi, AMH'nın sekonder amenore ayırıcı tanısında hipogonadotropik hipogonadizm ile hipergonadotropik hipogonadizm ayırımında yardımcı olabilmesine olanak vermektedir. Gebelikte gonadotropin düzeyleri oldukça düşük olmasına rağmen gebelik öncesine göre AMH düzeylerinde değişiklik olmadığı gözlenmesi AMH'nın plasentadan sentezlenmemekte olduğunu göstermektedir. Gebelikte ve lohusalıkta AMH düzeyleri değişmemektedir (102).

AMH düzeyleri polikistik over sendromunda (PKOS) hormonal olarak normal kontroller ile karşılaştırıldığında artmıştır. AMH yüksekliğinin PKOS'un tanımlanmasında sensitivitesi yüzde 92, spesifisitesi yüzde 67 olarak bulunmuştur (103, 104, 105). Literatürde PKOS tanısal kriterlerinden ultrasonografik olarak gözlenen folikül sayısının yerine kullanılabilceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (106). PKOS hastalarında amenoreli grubu ile oligomenoreli grup karşılaştırıldığında; amenoreik grupta AMH seviyelerinin oligomenoreik gruptan anlamlı şekilde yüksek olduğu ve AMH'nın anovulasyon etyopatogenezinde rolü olabileceği düşünülmüştür (107).

AMH sadece granüloza hücrelerinden sentezlenmektedir, bu nedenle granüloza hücreli tümörlerde (GHT) belirteç olarak kullanılabilir. GHT saptanan olguların yüzde 76-93'ünde AMH yüksek bulunmuştur (108, 109). Tümör rezeksiyonunu takiben yapılan seri ölçümlerde AMH'nın, rekürrens klinik olarak tespitinden ortalama 16 ay önce yükselmeye başladığı gösterilmiştir (95). AMH, granüloza hücreli tümörlerde rekürrenslerin erken tespitinde kullanılabilir.

Günümüzde PKOS'lu olgularda, AMH için çeşitli cutoff değerler (sınır değeri) sunulmaktadır ancak bu değerlerde duyarlılık ve özgüllük (sensitivite ve spesifisite) değişmekte olup, optimal eşiği bilinmemektedir. Farklı çalışmalarda PKOS için AMH seviyesinin sınır değeri 3.5 ng/mL – 8 ng/mL kabul edilmektedir (78, 77, 80, 110). Bu alt ve üst sınır değer arasındaki genişlik, AMH'nın duyarlılık ve özgüllüğünü etkilemektedir. Örneğin yapılan bir çalışmada, ROC eğrisinde PKOS için AMH'nın

cutoff değeri 7.82 ng/mL kabul edildiğinde sensitivite yüzde 75.9 ve spesifisite yüzde 86.8 izlenmiştir (111). Üstelik bu eşiğin yaş ile değişip değişmediği bilinmemektedir (112).

AMH serumda nanogram/mL (ng/mL) veya pmol/litre (pmol/L) olarak llmektedir (1 ng/mL = 7.143 pmol/L). AMH İmmunotech-Beckman Coulter (Immunotech-Beckman Coulter, Marseille, France) ya DSL (Diagnostic Systems Laboratories Inc, Webster, Texas) yöntemi ile llmektedir(113).

## 4. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Ocak 2012–Temmuz 2013 tarihleri arasında, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - Kadın Hastalıkları polikliniğine başvuran 18 – 35 yaş arasındaki kadınlarda, hasta grubu 100 ve kontrol grubu 40 olgu olmak üzere toplam 140 olgu dahil edildi. Çalışma kontrollü prospektif ve tek merkezli olarak planlandı. Hasta grubuna ultrasonografide polikistik over görünümü (stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görünümü), oligo-amenore (siklus uzunluğu >45 gün veya yılda 6 siklustan az), ve hiperandrojenizm bulgusu (modifiye Ferriman–Gallwey skoru (FGS) 12 ve üzerinde veya normalin üzerinde serum testosteron düzeyi) takibinde, 2003 Rotterdam kriterleri (14,15) esas alınarak PKOS tanısı konulmuş 100 olgu ve kontrol grubuna PKOS kriterleri bulunmayan 40 normal olgu dahil edildi.

Modifiye Ferriman–Gallwey skoru (FGS) hirsütizm belirlemesi için kullanıldı, FGS 8 ve üzerinde hirsütizm olarak kabul edildi.

Olguların yaş, bel çevresi, kalça çevresi, VKİ, adet düzeni, hirsütizm ve sistemik hastalıkları kaydedildi. Pelvik ultrasonografi ile overler değerlendirildi. AMH, TSH, LH, FSH, DHEAS, prolaktin, serbest testosteron, 17 alfa hidroksiprogesteron, açlık glukoz, tokluk glukoz, açlık insülin ve tokluk insülin seviyeleri incelendi. Bu çalışmada tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi gibi sistemik hastalıkları olan hastalar ve geçmiş 6 ay içinde hormonal ilaçlar, ovulasyon indüksiyon ajanları, glukokortikoidler ve antiandrojenler gibi ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

### *Hasta Seçimi:*

Hasta grubunu oluşturan olgulara PKOS tanısı, 2003 Rotterdam kriterleri (14, 15) esas alınarak; oligo-anovulasyon (siklus uzunluğu 45 günden daha uzun veya yılda 6 siklustan az), klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm (FG skor 8 ve üzerinde veya normalin üzerinde serum testosteron düzeyi) ve ultrasonografide polikistik over görüntüsü (stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görünümü) kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu. Tüm hasta ve kontrollerin AMH, TSH, LH, FSH,

östradiol, prolaktin düzeyi, DHEAS, serbest testosteron, 17 alfa hidrokspirogesteron, açlık ve tokluk glukoz ve insülin düzeylerine bakıldı. Bu çalışmaya tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi olan hastalar ve geçmiş 6 ay içinde hormonal ilaçlar, ovulasyon indüksiyon ajanları, glukokortikoidler, antiandrojenler ve antihipertansifler gibi ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların değerlendirilmesine hikaye ile başlandı. Hastaların yaşı, gebelik, doğum ve abortus sayıları, jinekolojik öyküsü, geçirilmiş operasyonlar, sistemik hastalık varlığı (Diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, otoimmün hastalıklar vs), kanama diyatezi veya tromboz şüphesi oluşturabilecek semptomlar sorgulandı. Çalışmaya dahil edilen olguların, hiçbir sistemik hastalık öyküsü ve seks hormon ve karbonhidrat metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı yoktu. Ek olarak, daha önce PKOS tanısı almış ve oral kontraseptif (OK) ilaç kullanmış olguların çalışmaya dahil olmadan 6 ay önce tedavilerinin kesildiği tespit edildi. Kontrol grubu 21–35 günlük aralıklar ile adet gören, kendisinde ve 1.derece akrabalarında diabet ve hipertansiyon hikayesi olmayan, Modifiye Ferriman Gallwey skoru 8'in altında olan ve pelvik ultrasonografide unilateral veya bilateral polikistik over görünümü olmayan olgulardan oluştu. 35 yaş üzeri ve/veya hipooöstrojenizm belirtileri olan olguların menstrüel düzensizlikleri menopoza bağlı olarak oluşabileceğinden, bu olgular çalışma dışı bırakıldı.

### **Çalışma Protokolü:**

18-35 yaş arasında adet düzensizliği (oligo- amenore ) veya hirsütizm şikayeti ile polikliniğimize başvuran hastalarda fizik muayeneyi takiben olgulara pelvik ultrasonografi (USG) yapıldı. Uygun olgular transvajinal USG ile, bakire olgular transabdominal USG ile değerlendirildi; ve her iki grubun sağ ve sol over boyutları (uzunluk x genişlik ) ölçülerek ortalama over boyutu hesaplandı. Ayrıca her iki overde en geniş çapında antral folikül sayısı elde edildi. Olguların kilo ve boyları ölçülerek, (vücut ağırlığı (kg) / boy (m<sup>2</sup>)) formülüne göre Vücut Kütle İndeksi (VKİ) hesaplandı. Çalışmaya alınan PKOS'lu ve normal gruptaki kadınlar VKİ 25 kg/m<sup>2</sup>'nin altında ve üstünde olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Fazla kiloluluk sınırı 25 kg/m<sup>2</sup> ve üzeri olarak kabul edildi (2).

Bel ve kalça çevresi ölçüldü ve bel - kalça oranı (WHR) 0.85'ten daha fazla olanlar android obez olarak kabul edildi. Bel ölçüsü olarak göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçülürken, kalça ölçüsü olarak bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçüldü.

Hirsütizm skoru Ferriman-Gallwey Skorlama sistemine göre hesaplandı. Bu sisteme göre 9 anatomik bölge değerlendirildi; her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. 8'in altındaki skor normal kabul edilirken, 8-36 arasındaki skor patolojik olarak değerlendirilerek hirsütizm derecesiyle doğru orantılı kabul edildi.

Kadınlardan kan örnekleri, spontan veya gestagenle indüklenmiş menstrüel sikluslarının 3. ve 4. günleri arasında (erken foliküler fazda) alındı. Venöz kan ön koldan sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında, 8 saatlik açlığı takiben alındı. Alınan kanlarda AMH, LH, FSH, E2, prolaktin, serbest testesteron, DHEAS, 17 alfa hidroksiprogesteron, TSH, açlık ve tokluk insülin, açlık ve tokluk glukoz bakıldı. Sonuçlar tek tek değerlendirildi.

Veriler SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programıyla analiz edildi. Analiz sonucunda, p değeri 0.05'in altında bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 5. BULGULAR

### 5.1. İstatistiksel analiz

Çalışma, Ocak 2012 - Temmuz 2013 tarihleri arasında, 18 - 35 yaşlarda toplam 140 olgu üzerinde (100 hasta grubu, 40 kontrol grubu) yapılmıştır. Verilerin analizinde rastlanan bulgular:

**Yaş:** Olguların ortalama yaşı hasta grubunda  $25.0 \pm 4.7$  ve kontrol grubunda  $25.8 \pm 5.0$ 'dir (p:0.381). Bu bulgu hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistik olarak anlamlı fark olmadığını göstermektedir.

**Boy, Ağırlık ve VKİ:** Boy, hasta grubunda  $1.61 \pm 0.06$  metre (m) ve kontrol grubunda  $1.63 \pm 0.04$  metre (p:0.196), ağırlık, hasta grubunda  $66.5 \pm 14.9$  kg ve kontrol grubunda  $65.3 \pm 11.1$  kg (p:0.638), VKİ, hasta grubunda  $25.4 \pm 5.50$  kg/m<sup>2</sup> ve kontrol grubunda  $24.4 \pm 3.8$  kg/m<sup>2</sup> (p:0.312) olarak saptandı. Bu verilerin incelemesinde hasta grubunda boy yaklaşık 2 santimetre (cm) kısa ve ağırlık yaklaşık 1 kg fazla izlendi. Sonuç olarak VKİ hasta grubunda daha fazla izlenmekle birlikte, istatistik açıdan bu fark anlamlı saptanmadı.

**Bel çevresi, kalça çevresi ve bel-kalça oranı:** Bel çevresi hasta grubunda  $85.14 \pm 15.40$  cm ve kontrol grubunda  $79.28 \pm 13.07$  cm (p:0.036), kalça çevresi hasta grubunda  $101.72 \pm 10.72$  cm ve kontrol grubunda  $96.22 \pm 14.14$  cm (p:0.004) saptandı. Sonuç olarak hasta grubunda bel çevresi ve kalça çevresi fazla ve istatistik olarak anlamlı fark izlenmektedir. Buna rağmen bel-kalça oranında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. (bel- kalça oranı hasta grubunda  $0.83 \pm 0.89$  ve kontrol grubunda  $0.82 \pm 0.07$  ve p değeri 0.660)

**Obezite:** Hasta grup ve kontrol grubu karşılaştırılmasında, hasta grubunda yüzde 54 ve kontrol grubunda yüzde 40 obezite izlenmektedir ve iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.001).

Her iki grubun obez olgularında android tip obezite araştırıldı; hasta grubunda android tip obezite oranının yüksekliği, istatistiksel açıdan anlamlı saptandı (Obez olgularda, Android tip şişmanlık, hasta grubunda yüzde 85.18 ve kontrol grubunda yüzde 56.25 olarak bulunmuştur (p<0.001 ). Tüm olgulara bakıldığında, android tip obezite hasta grubunda yüzde 46 ve kontrol grubunda yüzde 22.5 olarak izlenmektedir.)

**Adet düzensizliği:** Hasta grubunda yüzde 70 adet düzensizliği ve yüzde 30 düzenli adet izlendi ( $p<0.001$ ).

**Hirsütizm:** Hasta grubunda yüzde 66 hirsütizm izlenmektedir (kontrol grubu düzenli adet gören ve hirsütizm bulgusu olmayan kadınlardan seçilmiştir).

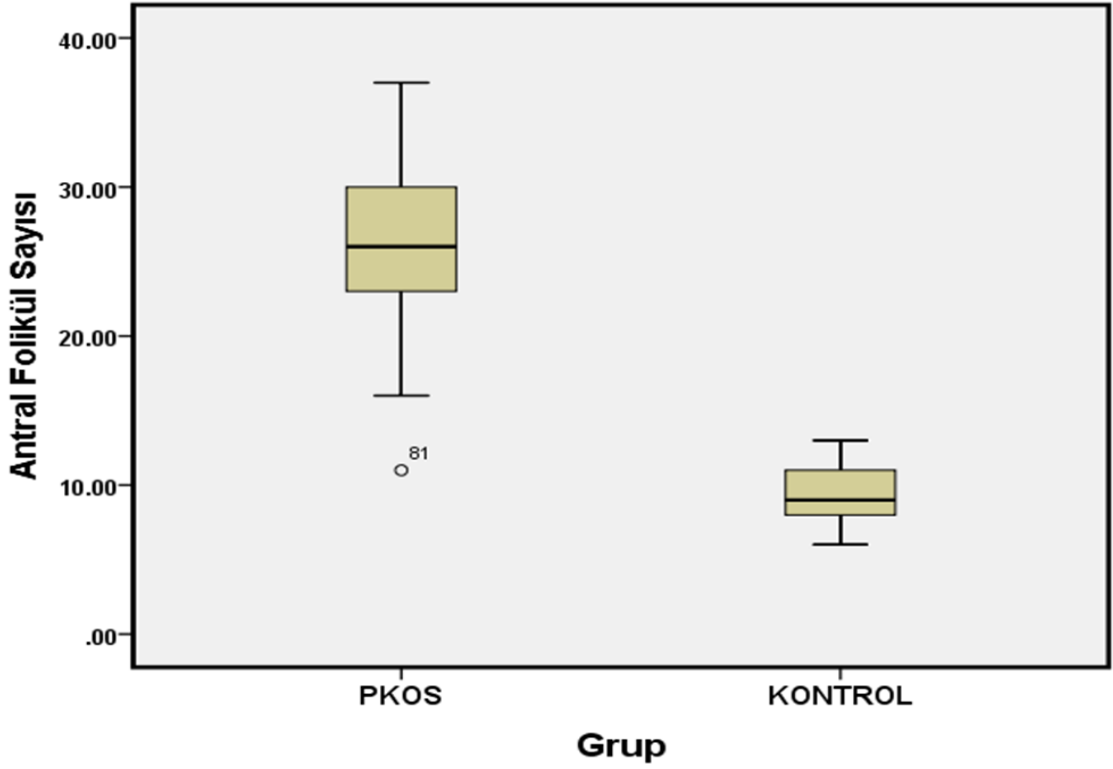
**Antral folikül sayısı:** Antral folikül sayısı hasta grubunda  $26.51\pm4.75$ , kontrol grubunda  $9.35\pm1.99$  olarak saptanmış olup, bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.001$ ). (Tablo 5, Şekil 4)

**Tablo 5. PKOS ve kontrol grubunda bulguların karşılaştırması**

	PKOS	KONTROL	P
Yaş (yıl)	25.0 $\pm$ 4.7	25.8 $\pm$ 5.0	0.381
Boy (m)	1.61 $\pm$ 0.06	1.63 $\pm$ 0.04	0.196
Ağırlık (kg)	66.5 $\pm$ 14.9	65.3 $\pm$ 11.1	0.638
VKİ	25.4 $\pm$ 5.50	24.4 $\pm$ 3.8	0.312
Bel çevresi (cm)	85.14 $\pm$ 15.40	79.28 $\pm$ 13.07	<b>0.036</b>
Kalça çevresi (cm)	101.72 $\pm$ 10.72	96.22 $\pm$ 14.14	<b>0.004</b>
Bel- kalça oranı	0.83 $\pm$ 0.89	0.82 $\pm$ 0.07	0.660
Düzensiz adet n/N (%)	70/100(70)	0/40(0)	<b>&lt;0.001</b>
Antral folikül sayısı	26.37 $\pm$ 4.62	9.35 $\pm$ 1.99	<b>&lt;0.001</b>
FGS	8.24 $\pm$ 5.51	2.1 $\pm$ 0.75	<b>&lt;0.001</b>
Hirsütizm n/N (%)	66/100(66)	0/40(0)	<b>&lt;0.001</b>
Obezite n/N (%)	54/100(54)	16/40(%40)	<b>&lt;0.001</b>
Android tip şişmanlık n/N (%)	46/54(%85.18)	9/16(%56.25)	<b>&lt;0.001</b>

FGS: Ferimann Gallwey skoru VKİ: Vücut Kütle İndeksi m:metre cm:santimetre kg: kilogram



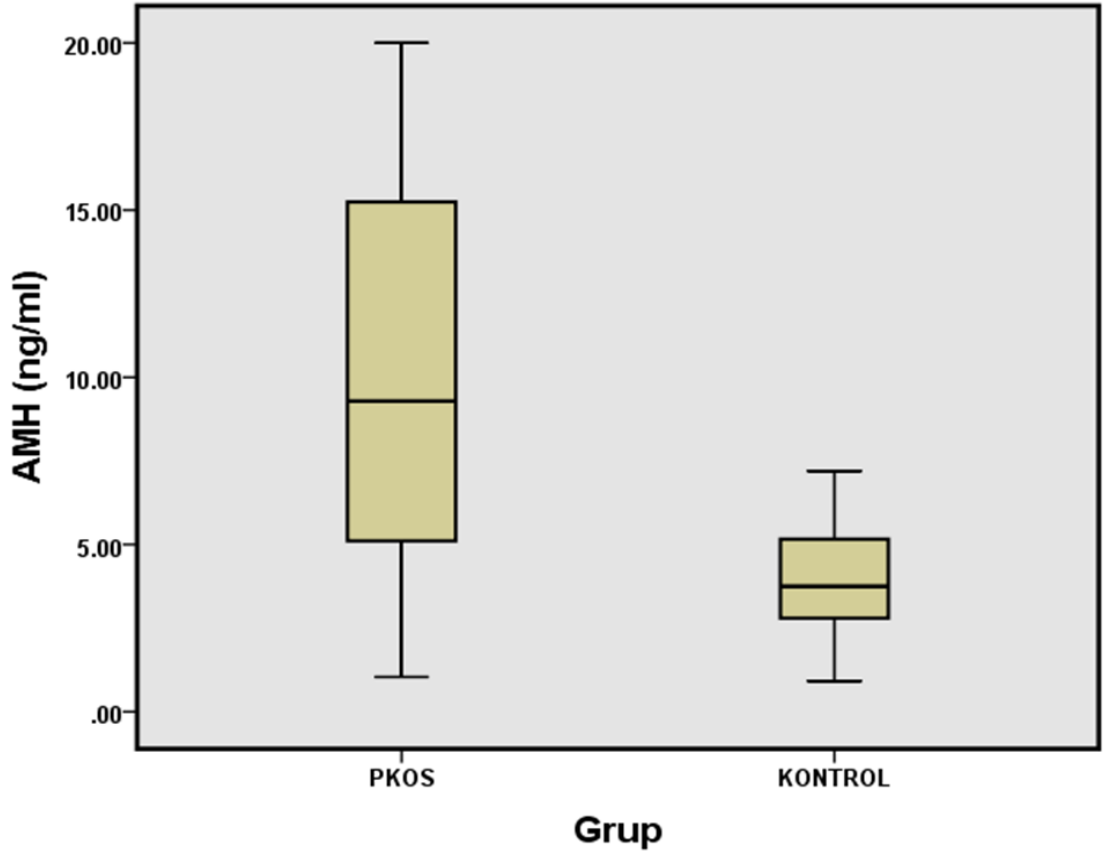


**Şekil 4. PKOS ve kontrol grubunda antral folikül sayısının karşılaştırması**

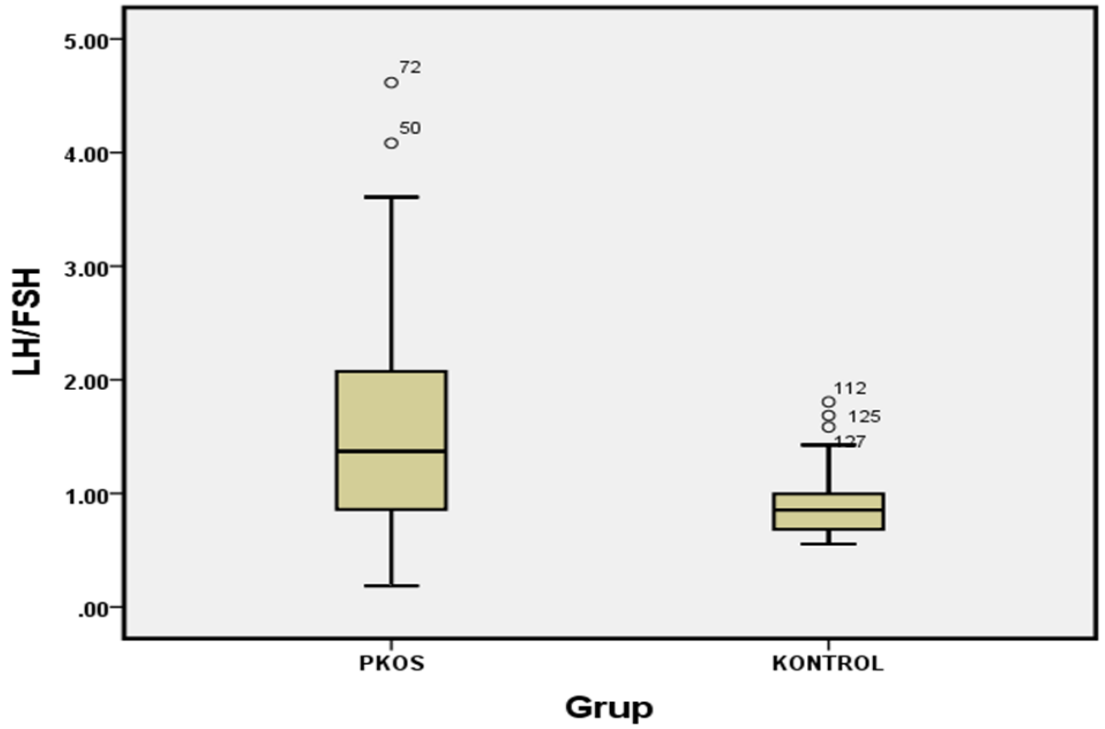
Çalışmanın devamında hasta grup ve kontrol grubunda AMH (Şekil 2), estradiol, LH, FSH, LH/FSH oranı (Şekil 3), TSH, prolaktin, DHEAS, serbest testesteron, 17 alfa hidroksiprogesteron, açlık insülin, açlık glukoz, açlık glukoz-açlık insülin oranı değerlendirildi. AMH, LH, LH/FSH, DHEAS, serbest testesteron ve 17 alfa hidroksiprogesteron, hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklı izlenmektedir. (Şekil 5 ve 6) Hasta grubunda açlık glukoz ve açlık insülin seviyesi yüksek olmasına rağmen istatistik olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 6)

**Tablo 6. PKOS ve kontrol grubunda biyokimya bulgularının karşılaştırılması**

	PKOS	KONTROL	<i>P</i>
AMH (ng/mL)	10.29±5.59	3.87±1.61	<b>&lt;0.001</b>
ESTRADIÖL (pg/mL)	39.89±15.63	54.36±35.30	<b>&lt;0.001</b>
FSH (mIU/mL)	5.79±2.03	5.43±1.84	0.333
LH (mIU/mL )	8.93±5.25	4.74±1.86	<b>&lt;0.001</b>
LH/FSH	1.59±0.91	0.90±0.30	<b>&lt;0.001</b>
TSH (mIU/L )	2.31±1.41	2.74±1.06	0.085
PROLAKTİN (mIU/mL )	17.44±7.71	15.20±5.28	0.095
DHEAS (micg/dl)	291.39±107.68	248.13±83	<b>0.024</b>
SERBEST TESTOSTERON (pg/mL)	3.81±2.27	2.14±0.96	<b>&lt;0.001</b>
17 alfa OH. PROGESTERON (ng/mL)	1.37±0.65	0.61±0.29	<b>0.006</b>
AÇLIK İNSÜLİN (µU/mL)	12.56±6.96	11.46±5.66	0.378
AÇLIK GLUKOZ(AKŞ) (mg/dL)	81.30±8.92	79.80±12.29	0.424
AKŞ/AÇLIK İNSÜLİN	8.26±4.01	7.80±2.46	0.498
TOKLUK İNSÜLİN (µU/mL)	63.04±40.36	40.13±10.31	<b>0.001</b>
TOKLUK GLUKOZ (mg/dL)	94.47±25.51	95.90±15.12	0.737



Şekil 5. PKOS ve kontrol grubunda AMH seviyesinin karşılaştırılması



Şekil 6. PKOS ve kontrol grubunda LH-FSH oranının karşılaştırılması

Bu bulguların değerlendirmesinde:

**AMH** seviyesi hasta grubunda belirgin şekilde yüksek izlendi; ve bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptandı.

(Hasta grubu  $10.29\pm 5.59$  ng/mL, kontrol grubu  $3.87\pm 1.61$  ng/mL,  $p<0.001$ )

**Östradiol** seviyesi hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı şekilde düşük izlendi.

(Hasta grubu  $39.89\pm 15.63$  pg/mL kontrol grubu  $54.36\pm 35.30$  pg/mL,  $p<0.001$ )

LH, LH/FSH, DHEAS, serbest testosteron ve 17 alfa hidroksiprogesteron hasta grubunda istatistik açıdan anlamlı yüksek izlenmektedir.

Çalışmanın devamında bel çevresi, kalça çevresi ve bel-kalça oranı, boy, kilo ve VKİ'nin insüline direnci üzerine olası etkisi araştırıldı.

Bel evresi incelemesinde, hasta grubunda bel çevresi ile açlık glukoz – açlık insülin oranı arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi. Tokluk insülin ve tokluk glukoz ile bel çevresi arasında anlamlı pozitif korelasyon izlendi, sonuç olarak bel çevresinde artış görülen hastalarda insüline direnç gelişme olasılığı daha yüksektir (Tablo 7) ancak, kontrol gruba bakıldığında bel çevresi ile insüline direnç arasında tokluk glukoz dışında anlamlı korelasyon saptanmadı. (Tablo 8)

**Tablo 7. Bel evresi ile glukoz ve insülin seviyesinin karşılaştırılması – hasta grubu**

Parametre	Bel evresi – PKOS grubu	
	r	p
Açlık insülin	0.081	0.425
Açlık glukoz	0.138	0.170
AKş/Açlık insülin	0.508	<0.001
Tokluk insülin	0.436	<0.001
Tokluk glukoz	0.413	<0.001

**Tablo 8. Bel çevresi ile glukoz ve insülin seviyesinin karşılaştırılması – kontrol grubu**

Parametre	Bel çevresi – kontrol grubu	
	r	p
Açlık insülin	-0.031	0.850
Açlık glukoz	0.103	0.532
AKŞ/Açlık insülin	0.089	0.581
Tokluk insülin	0.536	0.101
Tokluk glukoz	0.808	<b>0.040</b>

Kalça çevresine de bakıldığında hasta grubunda kalça çevresi açlık glukoz-açlık insülin oranı ile negatif, tokluk insülin ve tokluk glukoz ile pozitif anlamlı korelasyon göstermektedir (Tablo 9). Kontrol grubunda ise, kalça çevresi ile açlık glukoz ile zayıf bir korelasyon dışında başka anlamlı korelasyon izlenmedi. (Tablo 10)

**Tablo 9. Kalça çevresi ile glukoz ve insülin seviyesinin karşılaştırılması – hasta grubu**

Parametre	Kalça çevresi – PKOS grubu	
	r	p
Açlık insülin	0.102	0.314
Açlık glukoz	0.144	0.153
AKŞ/Açlık insülin	-0.473	<b>&lt;0.001</b>
Tokluk insülin	0.440	<b>&lt;0.001</b>
Tokluk glukoz	0.326	<b>0.001</b>

**Tablo 10. Kalça çevresi ile glukoz ve insülin seviyesinin karşılaştırılması – kontrol grubu**

Parametre	Kalça çevresi – kontrol grubu	
	r	p
Açlık insülin	0.056	0.733
Açlık glukoz	0.320	<b>0.044</b>
AKŞ/Açlık insülin	0.039	0.810
Tokluk insülin	0.222	0.197
Tokluk glukoz	0.204	0.205

Bel çevresi – kalça çevresi oranı incelemesinde hasta grubunda açlık glukoz-açlık insülin oranı ile istatistiksel açıdan anlamlı negatif, tokluk glukoz ve tokluk insülin ile ise anlamlı pozitif korelasyon izlendi. Bu bulgu insüline direnç konusunda kalça çevresine göre bel çevresinin daha fazla etkisi olduğunu göstermektedir.(Tablo 11) Ancak kontrol grubunda anlamlı korelasyon izlenmedi. (Tablo 12)

**Tablo 11. Bel çevresi-kalça çevresi oranı ile glukoz ve insülin seviyesinin karşılaştırılması – hasta grubu**

Parametre	Bel çevresi/kalça çevresi – PKOS grubu	
	r	p
Açlık insülin	0.011	0.911
Açlık glukoz	0.064	0.528
AKŞ/Açlık insülin	-0.341	<b>0.001</b>
Tokluk insülin	0.239	<b>0.017</b>
Tokluk glukoz	0.324	<b>0.001</b>

**Tablo 12. Bel çevresi-kalça çevresi oranı ile glukoz ve insülin seviyesinin karşılaştırılması – kontrol grubu**

Parametre	Bel çevresi/kalça çevresi – kontrol grubu	
	r	p
Açlık insülin	- 0.105	0.519
Açlık glukoz	-0.347	<b>0.028</b>
AKŞ/Açlık insülin	0.063	0.699
Tokluk insülin	-0.101	0.537
Tokluk glukoz	-0.239	0.138

VKİ ile insülin direnci araştırmasında, hasta grubunda VKİ ile açlık glukoz-açlık insülin oranı arasında anlamlı negatif korelasyon, VKİ ile tokluk glukoz ve tokluk insülin arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.(Tablo 13) Kontrol grubunda anlamlı korelasyon izlenmedi. (Tablo 14)

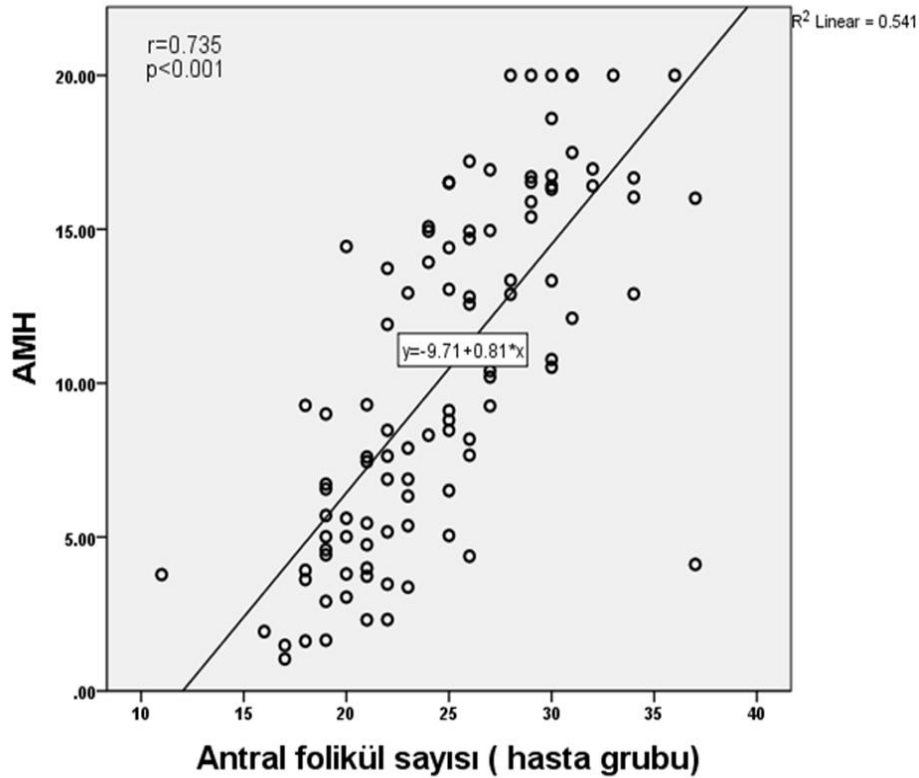
**Tablo 13. VKİ ile glukoz ve insülin seviyesinin karşılaştırılması – hasta grubu**

Parametre	VKİ – PKOS grubu	
	r	p
Açlık insülin	0.095	0.346
Açlık glukoz	0.152	0.130
AKŞ/Açlık insülin	-0.498	<b>&lt;0.001</b>
Tokluk insülin	0.505	<b>&lt;0.001</b>
Tokluk glukoz	0.467	<b>&lt;0.001</b>

**Tablo 14. VKİ ile glukoz ve insülin seviyesinin karşılaştırılması – kontrol grubu**

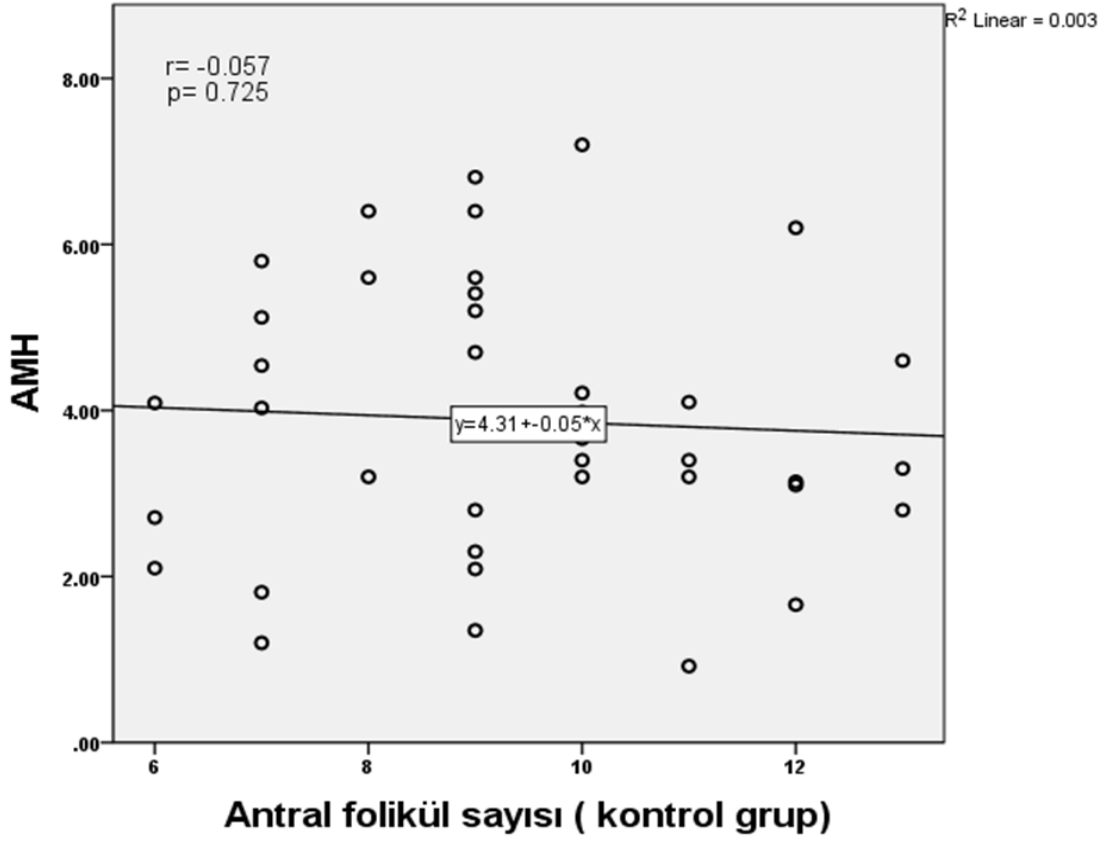
Parametre	VKİ – kontrol grubu	
	r	p
Açlık insülin	-0.074	0.649
Açlık glukoz	0.004	0.982
AKŞ/Açlık insülin	-0.035	0.830
Tokluk insülin	0.051	0.756
Tokluk glukoz	-0.063	0.700

AMH düzeyini etkileyen faktörlerin incelemesinde PKOS grubunda AMH ile antral folikül sayısı arasında kuvvetli korelasyon saptandı.( Şekil 7, Tablo 15 ve 16) Kontrol grubunda AMH ile antral folikül sayısı arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı.(Şekil 8, Tablo 15 ve 16)



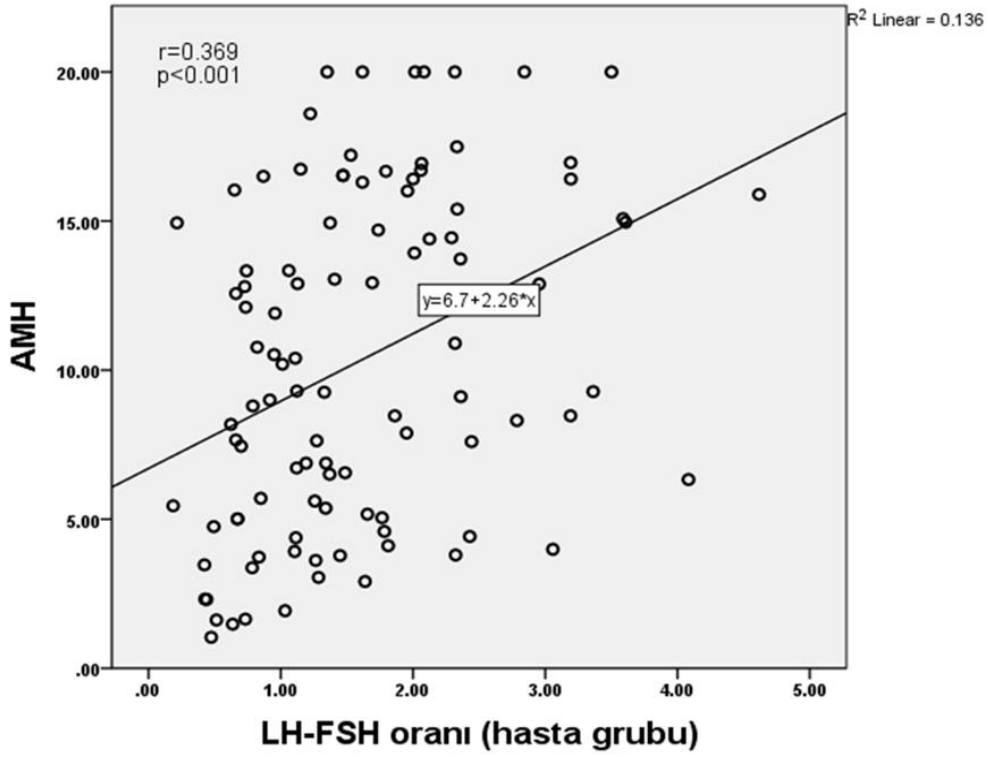
**Şekil 7. PKOS grubunda AMH ile antral folikül sayısının korelasyon incelemesi**



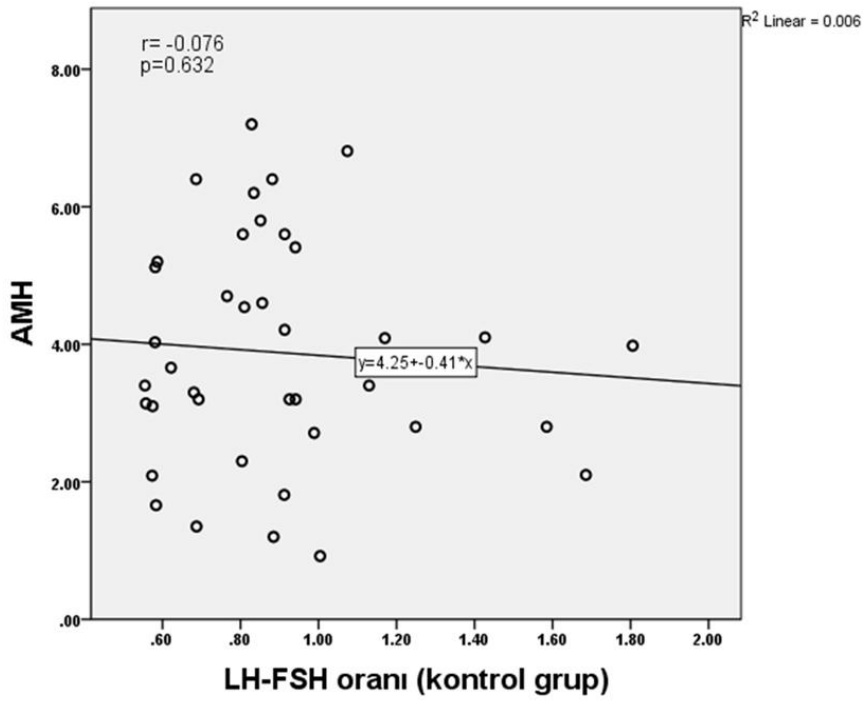


**Şekil 8. Kontrol grubunda AMH ile antral folikül sayısının korelasyon incelemesi**

LH-FSH oranı AMH ile korelasyon açısından ikinci aşamada önem taşımaktadır. (Şekil 9) Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı korelasyon izlenmedi. (Şekil 10 , Tablo 15 ve 16) LH düzeyi AMH ile pozitif korelasyon ve FSH düzeyi AMH ile negatif korelasyon göstermektedir ancak LH-FSH oranı daha kuvvetli korelasyon göstermektedir.

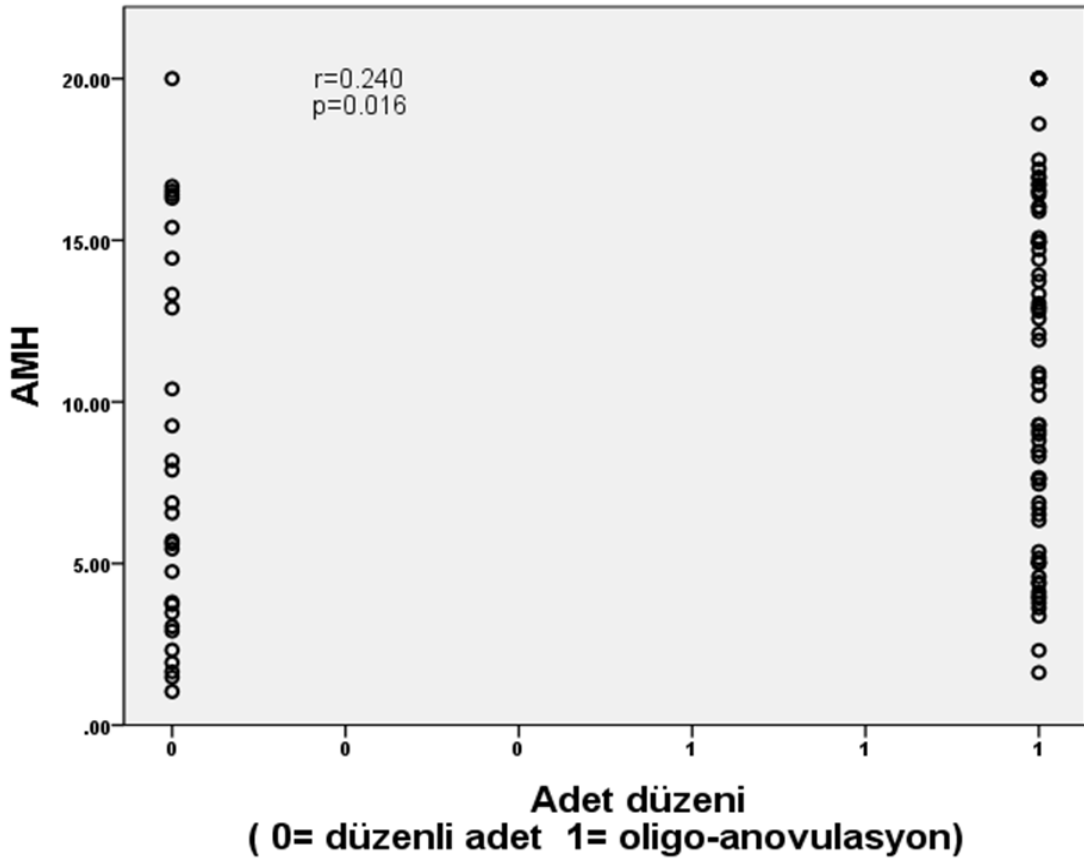


Şekil 9. PKOS grubunda AMH ile LH-FSH oranının korelasyon incelemesi



Şekil 10. PKOS grubunda AMH ile LH-FSH oranının korelasyon incelemesi

Hasta grubunda AMH ile oligo-anovulasyon arasında istatistiksel açıdan anlamlı ancak çok zayıf bir korelasyon izlendi. (Şekil 11 ve Tablo 15) Kontrol grubu düzenli adet gören kadınlardan seçildiği için AMH ile karşılaştırılmadı. Kalça çevresi ile AMH arasında zayıf bir negatif korelasyon izlenmektedir ancak bel-kalça çevresi oranı arasında korelasyon saptanmadı. (Tablo 15 ve 16)



Şekil 11. PKOS ve kontrol grubunda AMH ile adet düzeninin karşılaştırılması

Hasta grubu ve kontrol grubunda AMH ile yaş, VKİ, açlık ve tokluk glukoz ve insülin, insüline direnç, androjenler (DHEAS, serbest testosteron ve 17 alfa hidroksiprogesteron) ve hirsütizm arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. (Tablo 15 ve 16)

**Tablo 15. PKOS grubunda AMH ile diğer verilerin karşılaştırılması**

parametre	AMH	
	r	p
YAŞ (yıl)	-0.002	0.996
BOY ( cm)	-0.002	0.988
AĞIRLIK (kg)	-0.137	0.175
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-0.136	0.178
BEL ÇEVRESİ (cm)	-0.146	0.147
KALÇA ÇEVRESİ (cm)	-0.253	<b>0.011</b>
BEL / KALÇA	0.045	0.658
ANTRAL FOLİKÜL SAYISI	0.735	<b>&lt;0.001</b>
FGS	0.038	0.705
OLİGO-ANOVULASYON	0.240	<b>0.016</b>
ÖSTRADIOL (pg/mL)	0.001	0.996
FSH (mIU/mL)	-0.303	<b>0.002</b>
LH (mIU/mL)	0.298	<b>0.003</b>
TSH (mIU/mL)	0.119	0.056
PROLAKTİN (ng/ml)	-0.040	0.692
DHEAS (micg/dL)	-0.034	0.738
SERBEST TESTOSTERON (pg/mL)	-0.149	0.138
17 ALFA OH PROGESTERON (ng/mL)	0.044	0.665
AÇLIK GLUKOZ (mg/dL)	-0.075	0.459
AÇLIK İNSÜLİN (μU/mL)	-0.069	0.497
AÇLIK GLUKOZ/AÇLIK İNSÜLİN	0.074	0.463
TOKLUK GLUKOZ (mg/dL)	0.002	0.985
TOKLUK İNSÜLİN (μU/mL)	-0.117	0.246
LH/FSH	0.369	<b>&lt;0.001</b>

**Tablo 16. Kontrol grubunda AMH ile diğ er verilerin karşı laştırılması**

parametre	AMH	
	r	p
YAŞ (yıl)	-0.325	0.041
BOY ( cm)	0.123	0.450
AĞ IRLIK (kg)	0.175	0.281
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0.132	0.178
BEL Ç EVRESİ (cm)	0.036	0.417
KALÇA Ç EVRESİ (cm)	-0.105	0.520
BEL / KALÇA	0.268	0.658
ANTRAL FOLİKÜ L SAYISI	-0.057	0.725
FGS	0.049	0.765
Ö STRADİ OL (pg/mL)	-0.201	0.214
FSH (mIU/mL)	-0.287	0.072
LH (mIU/mL)	- 0.242	0.134
TSH (mIU/mL)	0.328	<b>0.039</b>
PROLAKTİN (ng/ml)	-0.106	0.513
DHEAS (micg/dL)	0.260	0.105
SERBEST TESTOSTERON (pg/mL)	0.126	0.440
17 ALFA OH PROGESTERON (ng/mL)	0.393	<b>0.012</b>
AÇ LIK GLUKOZ (mg/dL)	-0.143	0.378
AÇ LIK İ NSÜ LİN (μ U/mL)	-0.055	0.734
AÇ LIK GLUKOZ/AÇ LIK İ NSÜ LİN	-0.106	0.515
TOKLUK GLUKOZ (mg/dL)	-0.141	0.386
TOKLUK İ NSÜ LİN (μ U/mL)	-0.100	0.538
LH/FSH	-0.078	0.632

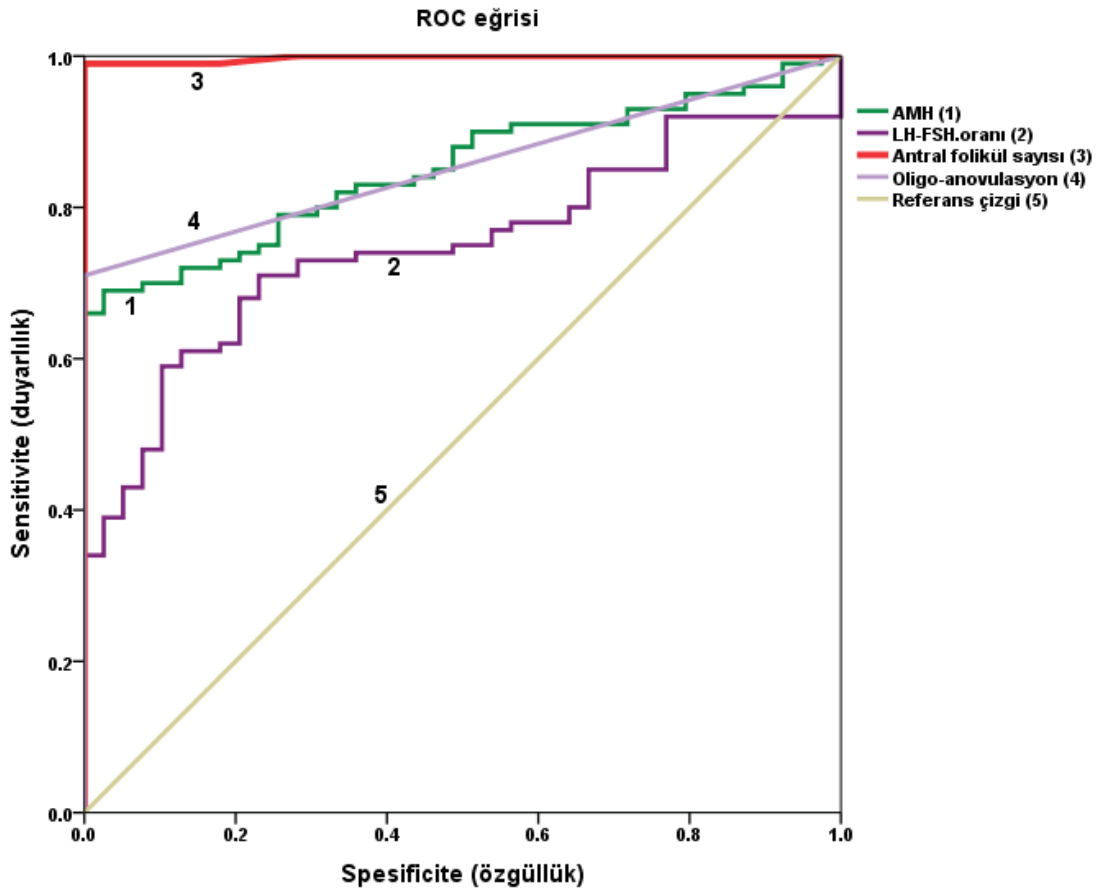
Çalışmanın devamında, bulguları daha detaylı değerlendirmek için ROC eğrisine bakıldı ve regresyon analizi yapıldı.

ROC eğrisinde;

Antral folikül sayısı sensitivite ve spesifite açısından AMH'dan üstündür. Çünkü eğrinin altında kalan alan (AUC) ve güvenlik aralığı (CI) antral folikül sayısı için daha fazla izlenmiştir. (Şekil 12 ve Tablo 17)

Oligo-anovulasyon spesifite ve sensitivite açıdan AMH'dan üstün olarak saptanmıştır. (Şekil 12 ve Tablo 17)

LH-FSH oranı özgüllük ve duyarlılık açıdan AMH'dan hafif geride olduğu ve aralarında belirgin bir fark olmadığı saptanmıştır. (Şekil 12 ve Tablo 17)



Şekil 12. Antral folikül sayısı (AFC), AMH ve LH/FSH oranı ve oligo-anovulasyon için ROC eğrisi

**Tablo 17. Antral folikül sayısı, oligo-anovulasyon, AMH ve LH-FSH oranının duyarlılık ve özgüllük açısından değerlendirilmesi**

PARAMETRE	ROC	
	AUC (Eğrinin altında kalan alan)	95% güven aralığı (CI)
ANTRAL FOLİKÜL SAYISI	0.998	0.993 - 1.00
OLİGO-ANOVULASYON	0.855	0.795 - 0.915
AMH	0.845	0.783 - 0.907
LH/FSH	0.748	0.667 - 0.828

AUC: Area Under the Curve (Eğrinin altında kalan alan)

#### **AMH seviyesinin PKOS kestirmesi için sınır değer**

Tablo 18’de ise AMH seviyesinin PKOS kestirmesi için yapılan sınır değer analizi gösterilmiştir. Bu analiz sonuçlarına göre sınır değer 6.455 ng/mL ile 7.325 ng/mL arasında olabileceği görülmektedir. Sınır değeri 6.455 ng/mL olarak kabul edildiğinde, bu sınır değeri için duyarlılık 0.95; özgüllük 0.69; pozitif kestirim değeri (PKD) 0.55; negatif kestirim değeri (NKD) 0.97 ve toplam doğruluk 0.76 olarak izlenmektedir.

**Tablo 18. AMH seviyesinin PKOS kestirmesi için yapılan sınır değer analizi**

AMH sınır değeri (ng/mL)	Duyarlılık	Özgüllük	PKD (pozitif kestirim değeri)	NKD (negatif kestirim değeri)	Toplam Doğruluk (Accuracy)
6.365	0.90	0.69	0.53	0.94	0.75
6.455	0.95	0.69	0.55	0.97	0.76
6.535	0.95	0.68	0.54	0.97	0.75
6.765	0.95	0.66	0.52	0.97	0.74
6.845	0.97	0.66	0.53	0.98	0.75
7.325	1	0.64	0.52	1	0.74

**Tablo 19. Antral folikül sayısının anti Müllerian hormon seviyesi üzerindeki etkisini belirlemeye yönelik lineer regresyon analizi**

Parametre	R	R <sup>2</sup>	Düzeltilmiş R <sup>2</sup>	Tahminin standart Hatası
AFC (Antral folikül sayısı)	0.771	0.594	0.577	3.6374

(p<0.05, Bağımlı değişken: AMH, Bağımsız değişken: AFC )

**Tablo 20. Antral folikül sayısının anti Müllerian hormon seviyesi üzerindeki etkisini belirlemeye yönelik lineer regresyon analizinin katsayı tablosu**

Değişken	Beta	t	Sig.
Antral folikül sayısı	0.735	9.743	0.000

Antral folikül sayısının AMH seviyesi üzerinde (p<0.05) anlamlılık düzeyinde yüzde 59.4 oranında etkili olduğu görülmektedir. Beta değerinin pozitif olması, aralarında pozitif yönde bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Yani, antral folikül sayısı arttıkça AMH seviyesi de artmaktadır.



## 6. TARTIŞMA

2013 yılında Yunanistanda Koutlaki N. ve arkadaşları tarafından 62 PKOS ve 42 kontrol grubu üzerinde yapılan çalışmada AMH ile testosteron (r: 0,477, r: -0,527, P<0.01) ve over hacmi (r: 0,623, r: 0,579 P<0.01) arasında pozitif korelasyon ve AMH ile yaş (r: -0,766, r: -0,796 P<0.01) arasında negatif korelasyon izlenmiştir (114).

Bizim yaptığımız bu çalışmada hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında serbest testosteron seviyesinde anlamlı fark saptanmasına rağmen (hasta grubu:  $3.81 \pm 2.27$  pg/mL, kontrol grubu:  $2.14 \pm 0.96$  pg/mL p<0.001) (Tablo 6) AMH ile serbest testosteron arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. (Tablo 15 ve 16) Üstelik DHEAS ve 17 alfa hidroksi progesteron, hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (Tablo 6), ancak hasta ve kontrol grubunda AMH ile karşılaştırıldığında anlamlı korelasyon saptanmadı ( Tablo 15 ve 16). AMH ile yaş değerlendirildiğinde kontrol grubunda anlamlı negatif korelasyon izlendi (r: -0.325 p: 0.041) fakat hasta grubunda bu negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (r: -0.002 p: 0.996). (Tablo 15 ve 16)

2013 yılında İngiltere’de Homburg R. ve arkadaşları (115) tarafından ve 2011 yılında Bulgaristan’da Pehlivanov BK. ve arkadaşları (116) tarafından yapılan farklı çalışmalar sonucunda, PKOS’lu kadınlarda AMH düzeyinin antral folikül sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Bizim yaptığımız bu çalışmada da, AMH ile antral folikül sayısı arasında pozitif yönde bir korelasyon izlenmektedir (r: 0.735 , p: <0.001). (Şekil 7 ve Tablo 15)

2013 yılında İtalya’da Casadei L. ve arkadaşları (117) tarafından yapılan bir çalışmada, AMH’nın PKOS tanısında rolü araştırılmış; sonuçta hastada AMH değeri 33pmol/L (4.62 ng/mL) üzerinde bulunursa ve antral folikül sayısı 13 ve üzerinde ise, PKOS tanısında kullanmak için: özgüllük (spesifite) AMH’da yüzde 95 ve antral folikül sayısında yüzde 91, duyarlılık (sensitivite) AMH’da yüzde 95 ve antral folikül sayısı için yüzde 82 saptanmıştır. Casadei ve arkadaşlarının bu çalışmasının sonucuna göre, üç PKOS tanı kriterlerinden birisi (hiperandrojenizm, ovulasyon durumu ve antral folikül sayısı) elde edilemiyorsa o kriter yerine AMH’nın kullanılabileceğini düşünülmektedir ancak AMH seviyesi en az 33pmol/L (yaklaşık 4.62 ng/mL) olmalıdır (64).

Farklı çalışmaların sonuçlarına göre, PKOS için AMH seviyesinin sınırı değeri (cutoff değeri) 3.5 ng/mL – 8 ng/mL kabul edilmekte olup bu değer noktasına göre duyarlılık ve özgüllük değişmektedir.

Bizim yaptığımız bu çalışmada hasta grubunun yüzde 21’inde AMH <4.62 ng/mL ve kontrol grubunun yüzde 30’unda AMH ≥4.62 ng/mL izlenmektedir. AMH seviyesinin PKOS kestirmesi için yapılan sınır değer analizi sonuçlarına göre sınır değerler 6.455 ng/mL ile 7.325 ng/mL arasında olabileceği izlenmektedir. (Tablo 18) ancak bu sınır değerlerde de özgüllük seviyesi 0.64-0.69 arasında saptanmaktadır. Bu nedenle AMH’nın başka bir kriter yerine kullanılması konusunda ileri çalışmaların yapılması önerilmektedir.

2013 yılında Türkiye’de Çağlar ve arkadaşları (118) tarafından yapılan bir çalışmada AMH ile androjen üretimi arasında ilişki bulunmuş ancak AMH ile insülin direnci arasında ilişki bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda serbest testosteron ve 17 alfa hidroksiprogesterona bakıldığında hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı (17 alfa hidroksiprogesteron hasta grubunda  $1.37 \pm 0.65$  ng/mL, kontrol grubunda  $0.61 \pm 0.29$  ng/mL, p: 0.006). (Tablo 6) Ancak AMH ile karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı. (Tablo 15 ve 16) Açlık glukoz ve açlık insülin hasta grubunda yüksek olmasına rağmen istatistik açıdan anlamlı fark saptanmadı. Açlık glukoz - açlık insülin oranı, tokluk glukoz ve tokluk insüline baktığımızda da hasta ve kontrol grupları arasında sadece tokluk insülinde anlamlı fark izlendi, (Tablo 6) fakat açlık insülin, tokluk insülin, açlık glukoz, tokluk glukoz ve açlık insülin- açlık insülin oranını AMH ile karşılaştırdığımızda istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı. (Tablo 15 ve 16)

2013 yılında Türkiye’de Şahmay S. ve arkadaşları (119) tarafından yapılan çalışmada PKOS’un her üç ana kriteri bulunan hastalarda en iyi korelasyon AMH düzeyi ile antral folikül sayısı arasında saptanmıştır, oligo-anovulasyon da AMH seviyesinin yükselmesinde katkıda bulunmuştur ve hiperandrojenizm en az etkileyen kriter olarak saptanmıştır.

Bizim yaptığımız bu çalışmada en fazla antral folikül sayısı, ikinci olarak LH/FSH oranı ve üçüncü sırada oligo-anovulasyon AMH düzeyi ile korelasyon

göstermektedir (Şekil 7 ve 9, Tablo 15). Fakat ROC eğrisinde antral folikül sayısı duyarlılık ve özgüllük açısından AMH'dan daha üstün saptanmaktadır (Şekil 12, Tablo 17)

AMH ile hirsütizm veya hiperandrojenizm arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon izlenmemektedir.

Hasta grubunda AMH ile oligo-anovulasyon arasında da pozitif korelasyon izlenmektedir. Fakat AMH ile oligo-anovulasyon arasındaki bu bağlantı istatistik açıdan zayıf bir korelasyondur ( $r: 0.240$   $p: 0.016$ ). (Tablo 15 ve Şekil 11) ROC eğrisinde de oligo-anovulasyon özgüllük ve duyarlılık açısından AMH seviyesinden daha üstün izlenmektedir. Üstelik AMH seviyesini yüksek kabul etmek için tam belirlenmiş bir cutoff değeri yoktur.

Sonuç olarak AMH'nın başka bir PKOS tanı kriteri yerine kullanılması konusunda ileri çalışmaların yapılması önerilmektedir.

## 7. SONUÇ

PKOS'lu hastalarda, AMH ile antral folikül sayısı ve AMH ile oligo-anovulasyon arasında pozitif korelasyon izlenmektedir ancak duyarlılık ve özgüllük açısından oligo-anovulasyon ve antral folikül sayısı, AMH düzeyinden üstün saptanmaktadır. PKOS'un üçüncü major kriteri olan hiperandrojenizm veya hirsütizm, AMH ile anlamlı korelasyon göstermemektedir. Üstelik AMH'nın cutoff değeri tam olarak belli olmaması nedeniyle PKOS tanısında bir major kriter yerine AMH kullanılması uygun bulunmamaktadır ve bu konuda ileri araştırmalar önerilmektedir.

PKOS'lu kadınların LH, androjenler, insülin direnci, VKİ'ne göre şişmanlık, bel ve kalça çevresi AMH ile istatistik açıdan anlamlı korelasyon göstermemektedir ve bu nedenle PKOS tedavisi veya komplikasyonların takibinde AMH için anlamlı bir rol saptanmamakla birlikte bu konuda da ileri araştırmalar önerilmektedir.

## 8. KAYNAKLAR

1. Azziz R, Woods KS, Reyna K, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO: The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2745-9.
2. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF: The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009; 91:456.
3. Orio F. Jr, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F: The increase of leukocytes as a new putative marker of low grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2004; 10.1210:2004-0628.
4. Homburg R: Pregnancy complications in PCOS. *Best practice and research clinical endocrinology and metabolism.* 2006; 281-292.
5. Stein IF, Leventhal ML: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries, *Am J Obstet Gynecol.* 1935; 29:181.
6. Speroff L, Fritz M. A: *Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility*, Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary. 2011; 501-502.
7. Imani B, Eijkemans MJC, Velde ER, et al: Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2361-2365.
8. Taylor Ann E: Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 877- 903.
9. Barnes R, Rosenfield RL: The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann Intern Med* 1989;110:386-399.

10. M.Rajkhova, Polycystic ovary syndrome: a risk factor for cardiovascular disease. *BJOG*, 2000;107(1): 11-18.
11. Hopkinson EC, Satar N, Fleming R., Greer IA: Polycystic ovary syndrome: the Metabolic syndrome comes to gynecology. *BMJ*, 1998; 317: 329-332.
12. Zawadzki JK, Dunaif A: Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a Rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992; 377–384.
13. 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.
14. 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.
15. 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 (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19:41.
16. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF, The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report, *Fertil Steril* 2009; 91:456.
17. Azziz 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 as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91:4237–4245.
18. Adams J, Polson D, Frank S: Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ*, 1986; 293:355-359.

19. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: New perspective on an old problem. *South Med J*. 2001; 94:190-196.
20. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and Associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinology* 1999; 151: 779.
21. Loucks TL, Talbott EO, McHugh KP, Keelan M, Berga SL, Guzick DS. Do polycystic appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 2000; 74: 547.
22. Taylor Ann E. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 877-903.
23. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 397-407.
24. Acien P, Ouereda F, Matallin P, et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999;72: 32-40.
25. Balen A, Michelmore K. What is polycystic ovary syndrome? Are national views important. *Human Reproduction* 2002;17:2219-2227.
26. Hughesdon PE, Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis", *Obstet Gynecol Survey* 1982; 37:59.
27. Chang RJ, Ovarian steroid secretion in polycystic ovarian disease, *Seminars Reprod Endocrinol* 1984; 2:244.
28. Weiss J, Cote CR, Jameson JL, Crowley WF Jr: Homologous desensitization of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-stimulated luteinizing hormone secretion in vitro occurs within the duration of an endogenous GnRH pulse. *Endocrinology*. 1995 Jan;136(1):138-43.
29. Marshall JC and Eagieson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 295-323.

30. Leon Speroff, RH Class, NG Kase. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary, 2005; 465-491.
31. Acien P, Ouereda F, Matallin P, et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999; 72:32-40.
32. Hague WM, Adams J, Algar V, et al. HLA associations in patients with polycystic Ovaries and in patients with congenital adrenal hyperplasia caused by 21 hydroxylase deficiency. *Jclin Endocrinol* 1990; 32: 407-415.
33. Ober C, Weil S, Steck T, et al. Increased risk for polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1803-1806.
34. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. *Obstet Gynaecol Survey* 1999; 18: 403-413.
35. Chang RJ. Ovarian steroid secretion in PCOS. *Seminars Reprod Endocrinology* 1984; 2: 244-246.
36. Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophin-releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1990; 5: 357-376.
37. Fraser S, Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2004; 18(5):813–823.
38. 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(5):671–683.
39. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1961; 21:1440–1447.
40. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2004; 18(5):737–754.



41. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90:66–71.
42. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84:165–169.
43. 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(5):671–683.
44. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 83:2694–2698.
45. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust.* 1998; 169:537-540.
46. Kauffman RP, Baker VM, DiMarino P, et al. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 1362-1369.
47. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. *Obstet Gynaecol Survey* 1999; 18: 403-413.
48. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 397-407.
49. Kousta E, White DM, Cela E, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women With infertility. *Hum Reprod* 1999; 14: 2720-2723.
50. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, Sangtong S, Chuangsoongnoen N, Rojanasakul A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose

tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75: 177- 84.

51. Duran HE, Morshedi M, Kruger T and Oehninger S. Intrauterine insemination: a Systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 373-384.
52. Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophin-releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1990; 5: 357-376.
53. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24: 302-12.
54. Kelly CJ, Lyall H, Petrie JR, et al. A specific elevation in tissue plasminogen Activator antigen in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3287-90.
55. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN et al. Plasminogen inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome, *Metabolism* 1999; 48: 1589–1595.
56. Gris JC, Neveu S and Mares P et al. Plasma fibrinolytic activators and their inhibitors in women suffering from early recurrent abortion of unknown etiology, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1993; 122: 606–615.
57. Gris JC, Neveu S and Maugard C, et al. Respective evaluation of the prevalence Of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages. The Nimes Obstetricians and Haematologists (NOHA) Study, *Thrombosis and Haemostasis* 1997; 77: 1096–1103.
58. Legro RS. Clinical Evaluation of PCOS. Azziz R. (ed.): *The Polycystic Ovary Syndrome: Current Concepts on Pathogenesis and Clinical Care*. New York: Springer Science+Business Media, 2007; 17–27.
59. Cate, R.L., Mattaliano, R.J., Hession, C., Tizard, R., Farber, N.M., Cheung, A, et al. Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting

substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell* 1986; 45:685–98.

60. Rey, R., Lukas-Croisier, C., Lasala, C. & Bedecarras, P. AMH/ MIS: what we know already about the gene, the protein and its regulation. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2003; 15:21–31.
61. Teixeira, J., Maheswaran, S. & Donahoe, P.K. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocrine Reviews* 2001; 22:657–74.
62. Knebelmann, B., Boussin, L., Guerrier, D., Legeai, L., Kahn, A., Josso, N., et al. Anti-Müllerian hormone Bruxelles: a nonsense mutation associated with the persistent Müllerian duct syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1991; 88:3767–71.
63. Behringer, R.R., Finegold, M.J. & Cate, R.L. Müllerian inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 1994; 79:415–25.
64. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Gram N, Muller J, Cate RL, Skakkebak NE. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:3836–3844.
65. Durlinger ALL, Gruijters MJG, Kramer P, et al. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology.* 2002; 143:1076–1084.
66. Rajpert-De Meyts, E., Jorgensen, N., Graem, N., Müller, J., Cate, R.L., Skakkebaek, N.E. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999; 84:3836–44.
67. Baarends, W.M., Uilenbroek, J.T., Kramer, P., Hoogerbrugge, J.W., van Leeuwen, E.C., Themmen, A.P., et al. Anti-Müllerian hormone and anti-

Müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology*, 1995; 136:4951–62.

68. Weenen C, Laven JSE, von Bergh ARM, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod*. 2004; 10:77–83.
69. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, et al. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod*. 2013 Aug; 19(8):519-27.
70. Nardo LG, Christodoulou D, Gould D, Roberts SA, Fitzgerald CT, Laing I. Anti- Müllerian hormone levels and antral follicle count in women enrolled in in vitro fertilization cycles: relationship to lifestyle factors, chronological age and reproductive history. *Gynecol Endocrinol*. 2007; 23:486–493.
71. van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod*. 2010; 25(1):221–227.
72. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod*. 2003; 18:323–327.
73. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti- Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:318–323.
74. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*. 2002; 77:357– 362.

75. van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2002; 17:3065–3071.
76. Pigny P, Merlen E, Robert Y, et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:5957–5962.
77. Li L, Chen X, Mo Y, Chen Y, Wenig M, Yang D. Elevated serum anti-mullerian hormone in adolescent and young adult Chinese patients with polycystic ovary syndrome. *Wiener Klinische Wochenschrift.* 2010; 122:519–524.
78. 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.
79. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2011; 26:3123–3129.
80. Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced? *Hum Reprod.* 2012; 27:2494–2502.
81. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruukonen A, Tapanainen JS. Serum anti-Mullerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005; 20:1820–1826.
82. Salmon, N.A., Handyside, A.H., Joyce, I.M. Oocyte regulation of anti-Müllerian hormone expression in granulosa cells during ovarian follicle development in mice. *Developmental Biology* 2004; 266:201–8.

83. Josso, N., di Clemente, N., Gouedard, L. Anti-Müllerian hormone and its receptors. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2001; 179:25–32.
84. Imbeaud, S., Carre-Eusebe, D., Rey, R., Belville, C., Josso, N., Picard, J.Y. Molecular genetics of the persistent müllerian duct syndrome: a study of 19 families. *Human Molecular Genetics* 1994; 3:125–31.
85. Ingraham, H.A., Hirokawa, Y., Roberts, L.M., Mellon, S.H., McGee, E., Nachtigal, M.W. et al. Autocrine and paracrine Müllerian inhibiting substance hormone signaling in reproduction. *Recent Progress in Hormone Research* 2000; 55:53–67.
86. Durlinger, A.L., Gruijters, M.J., Kramer, P., Karels, B., Ingraham, H.A., Nachtigal, M.W., et al. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002; 143:1076–84.
87. Durlinger, A.L., Gruijters, M.J., Kramer, P., Karels, B., Kumar, T.R., Matzuk, M.M., et al. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 2001; 142:4891–99.
88. di Clemente, N., Goxe, B., Rémy, J.J., Cate, R.L., Josso, N., Vigier, B., et al. Inhibitory effect of AMH upon aromatase activity and LH receptors of granulosa cells of rat and porcine immature ovaries. *Endocrine* 1994; 2:553–8.
89. Tsafiriri, A., Picard, J.Y., Josso, N. Immunopurified anti-Müllerian hormone does not inhibit spontaneous resumption of meiosis in vitro of rat oocytes. *Biological Reproduction* 1988; 38:481–5.
90. Kim, J.H., Seibel, M.M., MacLaughlin, D.T., Donahoe, P.K., Ransil, B.J., Hametz, P.A., et al. The inhibitory effects of Müllerian-inhibiting substance on epidermal growth factor induced proliferation and progesterone production of human granulosa-luteal cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; 75:911–7.

91. Seifer, D.B., MacLaughlin, D.T., Penzias, A.S., Behrman, H.R., Asmundson, L., Donahoe, P.K., et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist-induced differences in granulosa cell cycle kinetics are associated with alterations in follicular fluid müllerian-inhibiting substance and androgen content. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 76:711–4.
92. Lee, M.M., Donahoe, P.K., Hasegawa, T., Silverman, B., Crist, G.B., Best, S., et al. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81:571–6.
93. Cook, C.L., Siow, Y., Taylor, S., Fallat, M.E. Serum müllerian inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertility and Sterility* 2000; 73:859–61.
94. La Marca, A., Malmusi, S., Giulini, S., Tamaro, L.F., Orvieto, R., Levratti, P., et al. Anti-Müllerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. *Human Reproduction* 2004; 19:2738–41.
95. Long, W.Q., Ranchin, V., Pautier, P., Belville, C., Denizot, P., Cailla, H., et al. Detection of minimal levels of serum anti-Müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85:540–44.
96. La Marca, A., De Leo, V., Giulini, S., Orvieto, R., Malmusi, S., Giannella, L., et al. Anti-Müllerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 2005; 12:545–8.
97. de Vet, A., Loven, J.S., de Jong, F.H., Themmen, A.P., Fauser, B.C. Anti-Müllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and Sterility* 2002; 77: 357–62.

98. Van Rooij, I.A., Tonkelaar, I., Broekmans, F.J., Looman, C.W., Schefferde, G.J., Jong, F.H.. Anti-Müllerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* 2004; 11:601–6.
99. Fanchin, R., Schonauer, L.M., Righini, C., Frydman, N., Frydman, R., Taieb, J. Serum anti-Müllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Human Reproduction* 2003;18:328–32
100. Fanchin R., Schonauer, L.M., Righini, C Guibourdenche, J., Frydman,R., Taieb, J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Human Reproduction* 2003; 18:323–7.
101. Richardson, S.J. & Nelson, J.F. Follicular depletion during the menopausal transition. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1990; 592,13–20.
102. La Marca, A., Giulini, S., Orvieto, R., De Leo, V., Volpe, A. Anti-Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Human Reproduction* 2005; 20,1569–72.
103. Fallat, M.E., Siow, Y., Marra, M., Cook, C., Carrillo, A. Müllerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertility and Sterility* 1997; 67:962–5.
104. Mulders, A.G., Laven, J.S., Eijkemansde, M.J., Jong, F.H., Themmen,A.P., Fauser, B.C. Changes in anti-Müllerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Human Reprod* 2004; 19:2036–42.
105. Cook, C.L., Siow, Y., Brenner, A.G., Fallat, M.E. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertility and Sterility* 2002; 77:141–6.



106. Pigny, P., Jonard, S., Robert, Y. & Dewailly, D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 941–5.
107. La Marca, A., Orvieto, R., Giulini, S., Jasonni, V.M., Volpe, A., De Leo, V. Müllerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertility and Sterility* 2004; 82:970–2.
108. Rey, R.A., Belville, C., Nihoul-Fekete, C., Michel-Calemard, L., Forest, M.G., Lahlou, N., et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimüllerian hormone measurement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84:627–31.
109. Lane, A.H., Lee, M.M., Fuller, A.F. Jr, Kehas, D.J., Donahoe, P.K., MacLaughlin, D.T. Diagnostic utility of Müllerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecologic Oncology* 1999; 73:51–5.
110. Lin Y-H, Chiu W-C, Wu C-H, Tzeng C-R, Hsu C-S, Hsu M-I. Antimüllerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011; 96:230–235.
111. Woo HY, Kim KH, Rhee EJ, Park H, Lee MK. Differences of the association of anti-Müllerian hormone with clinical or biochemical characteristics between women with and without polycystic ovary syndrome. *Endocr J*. 2012 Sep 30;59(9):781-90.
112. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WH. A validated model of serum anti-mullerian hormone from conception to menopause. *PLoS One*. 2011; 6:e22024.
113. Kelsey TW, Anderson RA, Wright P, Nelson SM, Wallace WHB. Data-driven assessment of the human ovarian reserve. *Mol Hum Reprod*. 2012; 18:79–87.

114. Koutlaki N, Dimitraki M, Zervoudis S, Poiana C, Psillaki A, Nikas I, Liberis A, Badiu C, Liberis V; The relationship between Anti-Müllerian hormone and other reproductive parameters in normal women and in women with polycystic ovary syndrome. *J Med Life*. 2013 Jun 15;6(2):146-50.
115. Homburg R, Ray A, Bhide P, Gudi A, Shah A, Timms P, Grayson K. The relationship of serum anti-Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2013 Apr; 28(4):1077-83.
116. Pehlivanov BK, Orbetzova MM. Anti-Müllerian hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Folia Med (Plovdiv)*. 2011 Jan-Mar; 53(1):5-10.
117. Casadei L, Madrigale A, Puca F, Manicuti C, Emidi E, Piccione E, Dewailly D.; The role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) in the hormonal diagnosis of polycystic ovary syndrome; *Gynecol Endocrinol*. 2013 Jun; 29(6):545-50.
118. Caglar GS, Kahyaoglu I, Pabuccu R, Demirtas S, Seker R.; Anti-Mullerian hormone and insulin resistance in classic phenotype lean PCOS; *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Oct; 288(4):905-10.
119. Sahmay S, Atakul N, Oncul M, Tuten A, Aydogan B, Seyisoglu H.; Serum anti- mullerian hormone levels in the main phenotypes of polycystic ovary syndrome; *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Sep;170(1):157-61.