T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA AMH DEĞERİNİN SERBEST ANDROJEN İNDEKSİ VE SERUM SERBEST TESTOSTERON DÜZEYLERİ İLE KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Gizem Akça Şensoy

İSTANBUL – 2019

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA AMH DEĞERİNİN SERBEST ANDROJEN İNDEKSİ VE SERUM SERBEST TESTOSTERON DÜZEYLERİ İLE KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Gizem Akça Şensoy

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Semra Kayataş Eser
Tez Danışmanı Yardımcısı: Dr. Öğr. Üyesi Müşerref Banu Yılmaz

İSTANBUL – 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iv
ÖZET v
ABSTRACT viii
KISALTMALAR DİZİNİ x
ŞEKİLLER xii
TABLOLAR VE GRAFİKLER xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Tanım Ve Tarihçe 2
2.2. Polikistik Over Sendromu 3
2.3. PKOS Tanı 4
2.4. PKOS Görülme Sıklığı 5
2.5. PKOS Etyoloji Ve Patogenezi 6
2.6. PKOS'nin Klinik Bulguları 11
2.7. Ayırıcı Tanı 17
2.8. Anti Müllerian Hormon (AMH) 17
2.9. Serbest Testosteron Ve Serbest Androjen İndeksi 21
3. MATERYAL VE METOD 25
3.1. Hasta Seçimi 25
3.2. Çalışma Protokolü Ve Etik Prosedür 25
3.3. Laboratuvar Testleri 26
3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemi 26
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE BULGULAR 28
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 33
6. KAYNAKÇA 37

TEŞEKKÜR

Hastanemiz başhekimi ve tez danışmanım Doç. Dr. Semra Kayataş Eser'e uzmanlık eğitimime desteği ve tezime olan katkılarından ötürü teşekkürlerimi sunarım.

Hoşgörü ve ilgiyle yanımızda olan eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Mustafa Eroğlu'na,

Uzmanlık tezi sürecinde bilgi ve tecrübelerini paylaşan; emeğini ve vaktini asla esirgemeyen, sevgisi ile motive eden tez danışmanı yardımcım Dr. Öğr. Üyesi Müşerref Banu Yılmaz' a,

Tezimin istatistik bölümünde elimi tutan sevgili hocam Prof. Dr. Nilay Etiler'e,

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki uzmanlık eğitimim süresince, birikimleri ve yaklaşımları ile bizlere örnek olan hocalarım Doç. Dr. Canan Kabaca Kocakuşak, Doç. Dr. Oya Demirci, Doç. Dr. Pınar Kumru, Doç. Dr. Ebru Çöğendez, Doç. Dr. Belgin Devranoğlu, Doç. Dr. Sadık Şahin, Doç. Dr. Hüseyin Tayfun Kutlu, Doç. Dr. İlhan Şanverdi, Doç. Dr. Enis Özkaya ve Doç. Dr. Selçuk Selçuk'a,

Asistanlık sürecimde sabırla bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran, çok kıymetli Op. Dr. Çetin Kılıççı, Op. Dr. Erdal Eskiçırak, Op. Dr. Resul Karakuş, Op. Dr. Oya Pekin, Op. Dr. Erbil Çakar, Op. Dr. Habibe Ayvacı Taşan, Op. Dr. Nazan Tarhan, Op. Dr. Gülay Beydilli Nacak, Op. Dr. Evrim Bostancı Ergen, Op. Dr. Reyyan Gökcen İşcan'a

Tüm uzmanlık eğitim sürem boyunca katkılarını sunan, bizleri yetiştirmek adına yardımlarını esirgemeyen tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği uzman kadrosuna,

Birlikte uyumla, zevkle ve her zaman yardımlaşarak çalıştığımız değerli eşkıdem asistan arkadaşlarım Dr. Cansu Bekçi Gülyaşar, Dr. Cansu Önal Kanbaş, Dr. Ebru Kaynar, Dr. Elif Fide Pişirgen, Dr. Mesut Avan, Dr. Özgür Aktaş'a

Birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmalarım süresince katkıları eşsiz olan sevgili Hemşire İkbal Engin ve Sekreter Nazlı Ceren Nezir'e

Beraber çalışıyor olmaktan mutluluk duyduğum tüm hastane çalışanlarına,

Varlıklarıyla nefes veren canım ailem ve dostlarıma,

Beni özgürleştiren ve güçlendiren, her daim olduğu gibi tez sıkıntımda da yanımda olan, laboratuvarda ve bilgisayar başında benimle çalışan değerli hayat arkadaşım Nezih Şensoy'a çok teşekkür ederim.

Gizem AKÇA ŞENSOY

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda primer olarak PKOS'li hastalar ve normal over yapısına sahip kontrol grubu arasında AMH, total testosteron ve serbest testosteron düzeyleri ile serbest androjen indeksinin (FAİ) karşılaştırılması amaçlandı. AMH ve serbest testosteron ölçümünün yapılamadığı laboratuvarlarda, serbest androjen indeksinden faydalanarak, klinik tanı ve over rezervi hakkında bilgi sahibi olunup olunamayacağının araştırılması hedeflendi. Çalışma prospektif izlem çalışması olarak planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya etik kurul onayının alınmasından itibaren üç aylık periyodda Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi infertilite polikliniklerine başvuran 18-45 yaş arası polikistik over sendromu tanısı almış 45 hasta ile aynı yaş grubunda normal over yapısı ve rezervine sahip 45 kadın dahil edildi. Hasta ve kontrol grupları anamnez, klinik muayene, ultrason ve AMH ölçümlerine göre belirlendi. Hastaların ilk vizit sırasında demografik bilgileri kaydedilip boy ve kilo ölçümü yapılarak (Vücut ağırlığı (kg) / boy (m2)) formülüne göre 'Vücut kitle indeksi' (BMI) hesaplandı. Bel çevresi ölçümü yapıldı. Hirsutizm skoru Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemine göre değerlendirilerek 8'nin altındaki skor normal, 8'in üzerindeki skor patolojik olarak kabul edildi. Açlık serum FSH, LH, E2, PRL, TSH, serbest testosteron, total testosteron ve SHBG düzeyi çalışıldı. Total testosteron SHBG'ye bölümü 100 katsayısı ile çarpılarak serbest androjen indeksi(FAİ) hesaplandı. Her iki grup biyokimyasal ölçümler açısından istatistiksel olarak kıyaslanarak AMH ile androjen ölçümlerinin korelasyonu değerlendirildi.

Bulgular: Araştırmaya alınan kişilerin yaşlarına bakıldığında PCOS grubunda ortalama yaş 30, kontrol grubunda ise 33.4'tü. İki grup arasında boy, ağırlık, BMI(kg/ m^2) ve bel çevrelerinin benzer olduğu saptandı ($p>0.05$). Hormonal parametreler karşılaştırıldığında hastaların bazal FSH, LH, LH/FSH oranı, PRL ve TSH değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gözlenmedi. PKOS grubundaki E2 düzeyinin, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü ($p=0.002$). Ayrıca polikistik over sendromlu hastalarda hesaplanan Ferriman-Galwey skoru kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksekti ($p=0.008$). Beklendiği üzere, PKOS olgularının %66'sında adet düzensizliği görülürken bu oran kontrol grubunda %28'di ($p=0.001$).

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada AMH düzeyinin PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu gözlendi (4.24 ± 3.12 vs 2.29 ± 1.91, p=0.001). Total testosteron ve SHBG düzeyleri gruplar arasında değişiklik göstermezken; serbest testosteron düzeyi PKOS grubunda daha yüksek ölçüldü (p=0.014). SHBG'nin PKOS grubunda daha düşük ölçülmesine karşın, total testosteron düzeyinin SHBG'ye oranlanarak ölçülmesiyle hesaplanan serbest androjen indeksi iki grup arasında benzerdi (2.20 ± 1.66 vs 2.49 ± 4.78, p=0.2).

Sonuç: PKOS'de anrojenlerin kanda yükselmesi, ovulasyonu bozarak sendromun belirti ve bulgularının şiddetlenmesine neden olmaktadır. Dolayısıyla doğru ölçümleri ve takipleri hastalığın tanı ve tedavisinde kritik öneme sahiptir. Günümüzde normal folikül gelişimi için gerekli olan androjen seviyesi yüksekliğinin fertilite için gerekli oosit büyüme ve olgunlaşmasında da önem arz ettiği hipotezi giderek daha fazla kabul görmektedir.

AMH'nin androjenlerle ilişkisi pek çok çalışmanın verilerinde indirekt olarak bildirilmiş ancak net bir korelasyon ortaya konmamıştır. Çalışmalarda serumda endojen kaynaklı androjen artışının granuloza hücrelerinde AMH sekresyonunu artırdığı bildirilmiş ve ayrıca androjen replasmanı yapılan hastalarda AMH seviyesinin anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir.

Araştırmamızın sonucunda, testosteronun hem serbest hem de total düzeyinin PKOS grubunda AMH ile pozitif korelasyon göstermekte olduğu, ancak bu korelasyonun kontrol grubunda sadece total testosteron ile mevcut olup; serbest testosteron ile korelasyon olmadığı saptandı. Araştırmamızdaki veriler, androjen artışının granuloza hücrelerinde AMH sekresyonunda artışa neden olduğunu savunan çalışmaları desteklemekte; normoandrojenik PKOS'lu hastalara göre hiperandrojenik olanlarda AMH'nin daha yüksek bulunduğu çalışmalarla da paralellik göstermektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda polikistik over sendromlu hastalarda AMH seviyesinin normal over yapı ve rezervine sahip hastalara oranla yüksek olduğu, testosteronun hem serbest hem de total düzeyinin AMH ile pozitif korelasyon gösterdiği, AMH düzeyi arttıkça estradiolün de arttığı bulunmuştur. Ancak primer amaç olarak belirlediğimiz, over rezervi tayininde androjenlerin kullanılmasını önermek için yeterli veriye ulaşılamamıştır. AMH ile androjenler arasındaki ilişkinin daha net anlaşılması ve mekanizmanın normal ve PKOS'li hastalarda nasıl işlediğinin ortaya

çıkarılması için daha geniş ölçekli, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın PKOS'de AMH disregülasyonunun kronolojisini ortaya çıkarılması için yapılacak moleküler çalışmalara baz olacağı inancındayız.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, AMH, testosteron, serbest androjen indeksi

ABSTRACT

Aim: The primary objective of this study is the comparison of anti-mullerian hormone (AMH), Total and Free testosterone in between patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and the control group consisting of normal over structure. It is aimed to investigate whether the clinical diagnosis and ovarian reserve can be researched where the laboratories lack to measure AMH and free testosterone with the use of free androgen index. The study is planned as a prospective follow-up.

Materials and Methodology: The study consists 45 patients diagnosed with polycystic ovary syndrome and 45 patients with normal overian structure and reserve with the ages between 18 – 45 which applied to infertility polyclinics in Zeynep Kamil Education and Research hospital within 3 months after the ethics committee approval. Patients and the control group is determined by the anamnesis, clinical examination, ultrasound and AMH measurements. Demographic data were recorded at the first visit and the height and weight (BMI) were calculated according to the formula (body weight (kg) / height (m2)). Waist circumferences measurement was done. Hirsutism score was measured with Modified Ferriman-Gallwey scale and belove 8 was accepted as normal and above 8 was pathological. Fasting serum FSH, LH, E2, PRL, TSH, free testosterone, total testosterone and SHBG levels were studied. Free androgen index (FAI) was calculated by dividing total testosterone to SHBG and multiplying 100 coefficients. In both groups, biochemical measurements were compared according to results and the correlation of AMH and androgen measurements were evaluated.

Findings: The mean age of the patients in the PCOS group was 30 years and in the control group 33.4. Length, weight, BMI (kg / m²) and waist circumference were similar between the two groups ($p>0.05$). When the hormonal parameters were compared, there was no significant difference in baseline FSH, LH, LH / FSH ratio, PRL and TSH values of the patients compared to the control group. E2 value in the PKOS group was lower than the control group ($p=0.002$). In addition, the Ferriman-Galwey score was significantly higher in patients with polycystic ovary syndrome than the control group ($p=0.008$). As expected, 66% of PCOS cases had menstrual irregularities and only 28% in the control group ($p=0.001$).

AMH levels were significantly higher in the PCOS group than the control group (4.24 ± 3.12 vs 2.29 ± 1.91, p=0.001). Total testosterone and SHBG levels did not differ between groups but free testosterone level was higher in PCOS group (p=0.014). The free androgen index, calculated by measuring the total testosterone level to SHBG, was similar between the two groups, although SHBG was lower in the PCOS group (2.20 ± 1.66 vs 2.49 ± 4.78, p=0.2).

Results: The elevation of androgens in the blood leads to an exacerbation of the signs and symptoms of the syndrome by disrupting the ovulation. Therefore, accurate measurements and follow-up are critical in the diagnosis and treatment of the disease. Nowadays, the hypothesis that the level of androgen necessary for normal follicle development is important in the growth and maturation of oocytes for fertility is increasingly accepted.

The association of AMH with androgens has been reported indirectly in many studies but no clear correlation has been established. In the studies, it has been reported that endogenous androgen increase in serum increases AMH secretion in granulosa cells and it has been observed that the levels of AMH increased significantly in patients undergoing androgen replacement.

As a result of our study, both the free and total levels of testosterone were positively correlated with AMH in the PCOS group, but this correlation was only present in the control group with total testosterone; revealed no correlation with free testosterone. The data in our study support studies suggesting that androgen increase causes an increase in AMH secretion in granulosa cells; compared to the normoandrogenic PCOS patients, the patients with hyperandrogenic levels are parallel to those with higher AMH.

As a result; In our study, AMH levels were higher in patients with polycystic ovary syndrome compared to patients with normal ovarian structure and reserve, both free and total levels of testosterone were found to be positively correlated with AMH and estradiol increased as the AMH level increased. However, enough data could not be obtained to suggest the use of androgens in ovarian reserve determination as a primary objective. There is a need for larger-scale, randomized controlled trials to better understand the relationship between AMH and androgens and to determine how the mechanism works in patients with normal and PCOS. We believe that our study will be the basis of molecular studies to reveal the chronology of AMH dysregulation in PCOS.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, AMH, Testosterone, Free androgen index

KISALTMALAR

17OH P	: 17 Hidroksi Progesteron
AKŞ	: Açlık Kan şekeri
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AS	: Androstenodion
BMI	: Body Mass İndex - Vücut kütle indeksi
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sulfat
E2	: Östradiol
E	: Östron
FAİ	: Free androgen indeks (Serbest androjen indeksi)
FG	: Ferriman Gallwey skoru
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
GH	: Büyüme Hormonu
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
GDF-9	: Growth Diferansiasyon Faktör-9
HDL	: High Density Lipoprotein - Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostasis model assesment
IGF-1	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGFBP-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Low Density Lipoprotein - Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Luteinizan Hormon
MTHFR	: Metilen Tetrahidrafolat Redüktaz
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PKO	: Polikistik Over
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
T	: Testosteron
TG	: Trigliserid

TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein - Çok düşük dansiteli lipoprotein
NIH	: U.S. National Institutes of Health
NICHD	: National Institute of Child Health and Human Disease
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embryology
AES	: Androgen Excess Society
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: PKOS'de insülin rezistansı(Clinical Gynecologic Endocrinology andInfertılıty – Lippincott Williams and Wilkins Philakelphia Speroff L, Fritz MA Seventh Edition'dan alınmıştır). 3

Şekil 2: PKOS'de görülen hormonal kısır döngü (Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility – Lippincott Williams and Wilkins Philakelphia Speroff L.Fritz MA. Seventh Edition'dan alınmıştır).....8

Sekil 3: PKOS gelişimi ve egzajere adrenarj. (Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertılıty –Lippincott Williams and Wilkins Philakelphia Speroff LFritz MA. Seventh Edition'dan alınmıştır).....10

Şekil 4: Modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi 12

Şekil 5: AMH'nin sekresyonu ve foliküller üzerinde düzenleyici rolü.....18

TABLOLAR VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 1: PKOS Tanı Kriterleri....4
Tablo 2. Tokluk Glukoz Ve İnsülin Değerleri....14
Tablo 3: Serbest Testosteronun Kadında Referans Değerleri....22
Tablo 4: Kadında Serbest Androjen İndeksi Referans Değeri....23
Tablo 5: Kadında Serbest Androjen İndeksi Referans Değerleri....23
Tablo 6: Kullanılan Yöntemde Serbest Androjen İndeks Referans Değerleri....23
Tablo 7: Araştırmaya Alınan PKOS Olguları Ve Kontrollerin Demografik Ve Antropometrik Özelliklerinin Karşılaştırılması....28
Tablo 8: Araştırmaya Alınan PKOS Olguları Ve Kontrol Grubunun Hormonal Ölçümleri, Ferriman-Galwey Skorları Ve Menstrual Düzenlerinin Karşılaştırılması....29
Tablo 9 : Gruplar Arası AMH Ve Androjen Ölçümlerin Karşılaştırılması....31
Tablo 10 : AMH Düzeyinin Diğer Parametreler İle (Ölçüm Değerleri) Korelasyon Katsayıları (R Değerleri)....32
Grafik 1: AMH Düzeyinin İki Gruptaki Düzeyleri Ve Dağılımı....33

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromunun (PKOS) etyolojisi günümüzde henüz tümüyle aydınlatılamamıştır. PKOS, reprodüktif çağdaki kadınlarda yüksek sıklıkta (%6-8) izlenmektedir (1). Bu sendromu oluşturan nedenlerle ilgili olarak birçok mekanizma ve teori öne sürülmüştür. PKOS'li kadınlarda hormonal denge değişmektedir (2).
Polikistik over sendromu oligo-anovulasyon, oligo-amenore, menstruel düzensizlikler gibi klinik bulgular ve hirsutizm, akne gibi birçok androjen fazlalığı bulgusu olan bir endokrinopatidir. Uzun dönemde ise infertilite, tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı vb. hastalıkların riskini arttırmaktadır (3).

PKOS'li kadınlarda infertilite oranında artış görülür. Aynı zamanda PKOS'li kadınların gebeliklerinde erken gebelik kaybı, gebeliğe bağlı hipertansiyon, gestasyonel diyabet, düşük doğum ağırlıklı doğum riskinde de artış izlenmektedir (4).

Polikistik over sendromu olan kadınlarda anti-müllerian hormon (AMH) düzeyi yükselmektedir ve günümüzde özellikle çocuk isteği olan reprodüktif çağdaki PKOS'li hastalarda AMH düzeyleri oldukça yaygın bakılmaktadır. Ancak PKOS'li kadınlarda AMH'nin sınır (cut-off) değeri net olarak belirlenmemiştir. Ayrıca bazı PKOS'li kadınlarda AMH düzeyi anlamlı yükselme göstermemektedir.

AMH preantral granülosa hücrelerinden salınan peptit yapılı bir hormondur. Son yıllarda ovaryan rezervin öngörülmesinde oldukça popüler olmuş bir yöntemdir. Bunun yanında erken folliküler fazda yüksek serbest androjen indeksi tespit edilmesi, polikistik over sendromunun sensitif ve spesifik bir belirtisi olabilir. Birçok çalışma, serbest androjen indeksinin diğer bazı biyokimyasal parametrelerle korelasyon göstermemesine rağmen, klinik bulgularla çok iyi uyum sağladığını göstermiştir. Bunun dışında androjenlerin, over rezervi az olan hastalarda preantral oosit havuzuna etki ederek ovaryan cevabı arttırmada kullanılması söz konusudur. AMH'nin androjenlerle ilişkisi pek çok çalışmanın verilerinde indirekt olarak bildirilmiş ancak net bir korelasyon ortaya konulamamıştır.

Bu çalışmada AMH ve serbest testosteron ölçümünün yapılamadığı laboratuvarlarda, serbest androjen indeksinden faydalanarak, kinik tanı ve over rezervi hakkında bilgi sahibi olunup olunamayacağını, ayrıca ovulasyon indüksiyonu planlanan hastalarda OHSS riskinin predikte edilebilme ihtimalinin araştırılması hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE TARİHÇE

Polikistik over sendromu (PKOS) overler, merkezi sinir sistemi, hipofiz, adrenal bezler ve ekstraglandüler dokular arasındaki etkileşimin bozulması ile yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkabilen, üreme çağındaki kadınların %4-12'sinde görülen, etiyolojisi ve mekanizması hala tam olarak aydınlatılamamış kronik seyirli heterojen bir endokrinopatidir(5). Başlıca klinik belirtileri oligomenore, hiperandrojenizm semptomları ve infertilite olan PKOS, günümüzde multisistemik ve heterojen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (6).

Polikistik over sendromu ilk kez 1935'te, Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal adlı iki hekim tarafından amenore ve polikistik over morfolojisi olan bir grup kadında tanımlanmıştır. Tanımlanan hasta grubunda amenore dışında obezite, hirsutizm ve akne sorunu olduğu belirtilmiştir (7). Araştırmacılar, bu hastalara overyan wedge rezeksiyon yapmışlar ve sonrasında menstrüel düzenin nispeten sağlandığını saptamışlardır (8). Patolojik incelemelerde, over korteks kapsülünün kalınlaştığını ve over boyutlarının normale göre 2-4 kat büyüdüğünü rapor etmişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak hastalığın sebebinin kalınlaşmış kapsül ve bu kapsülün gelişmekte olan foliküllerin over yüzeyine ulaşmasını engellemesi olduğunu iddia etmişlerdir. 1945'te Stein bu tanıma ek olarak, erkek tipi kıllanmanın artışını eklemiş, hastalığın nadir görüldüğünü ve hastaların tamamının obez olduğunu not etmiştir. Sendrom uzun yıllar "Stein-Leventhal sendromu" olarak anlatılmıştır.

McArthur, Ingersoll, Worcester 1958 yılında, tanımlanmış olan hasta grubunda, ilk tanımlanan biyokimyasal bozukluk olarak, idrarda luteinize edici hormon (LH) düzeyinin yüksek olduğunu keşfetmiş ve sonraki yıllarda, yüksek LH seviyesi tanıda kullanılmaya başlanmıştır. 1976 yılında Kahn ve arkadaşları, 1980 yılında Burghen ve arkadaşları PKOS'li hastalarda insülin direnci ortaya çıktığını göstermişler. 1981 yılında ise Swanson polikistik overlerin tipik ultrasonografik bulgusu tanımlamış, daha sonra 1985 yılında, Adams ve arkadaşları polikistik over sendromunda tanı kriteri olarak overlerin ultrasonografik görüntüsünün kullanılabileceğini açıklamıştı (9).

ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NIH) PKOS konferansında, ilk kez 1990 yılında PKOS tanısı için spesifik kriterler kabul edilmiştir. NIH tanımlamasında over

morfolojisi tanımlamaya dahil edilmemiştir, çünkü o yıllarda henüz ultrasonografi yaygın kullanım alanına sahip değildir (10). 2003 yılında Hollanda Rotterdam'da, The American Society for

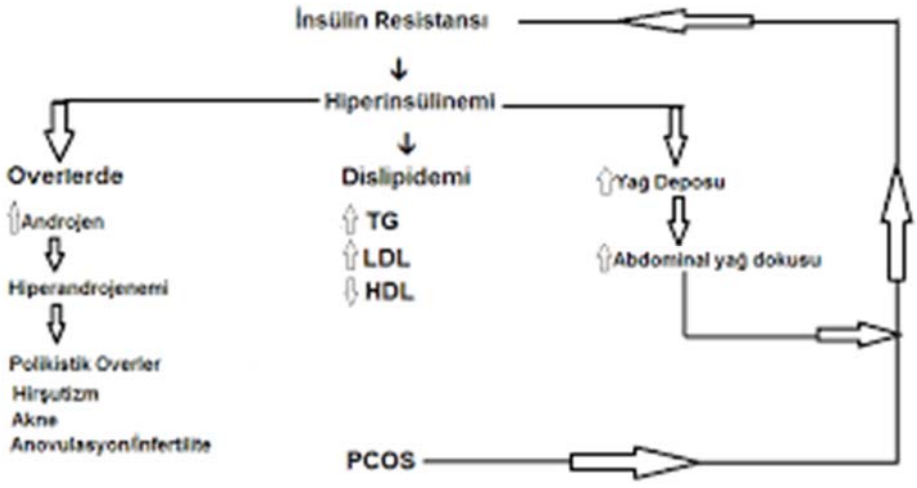
Reproductive Medicine ve European Society of Human Reproduction and Embryology (ASRM/ESHRE), PKOS yeniden tanımlanmış ve tanı kriterlerine over morfolojisi de dahil edilmiştir (11). PKOS tanısındaki karışıklığı gidermek amacı ile 2006 yılında Androgen Excess Society (AES) kriterleri yayınlanmıştır (12).

2.2. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

PKOS, tanımlandığı yıllardaki literatürde bir erişkin hastalığı olarak yer alsa da, günümüzde hastalığın peri-menarş başlangıçlı olduğu bilinmektedir (13).

Günümüze kadar polikistik over sendromuyla ilgili önemli gelişmeler kaydedilmiş ise de sendromun etyopatogenezi henüz net olarak aydınlatılmış değildir. Semptomların geniş bir spektrum oluşturuyor olması tanı kriterleri konusunda tartışmalara sebebiyet vermiştir. Tanı kriterleri hususunda görüş birliğinin olmaması tedavide ve yönetimde çok çeşitli yaklaşımların doğmasına neden olmuştur.

Polikistik over sendromu patogenezinde esas olarak, insülin direncine bağlı gelişen hiperinsülinemi ve overlerde artmış luteinizan hormona (LH) sekonder olarak androjen yapımının artışı etkili olmaktadır (**Şekil-1**). Hiperinsülinizmin hem adneksiyel hem de periferik androjen yapımını artırdığı tespit edilmiştir (14).



Şekil 1: PKOS'de insülin rezistansı(Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertılıty – Lippincott Williams and Wilkins Philakelphia Speroff L.,Fritz MA. Seventh Edition'dan alınmıştır).

2.3. PKOS Tanı

PKOS için literatürde en sık kullanılan tanı kriterleri 1990 yılında National Institutes of Health konferansında ortaya çıkan tanı kriterler olmuştur. 2003'te ise European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından Rotterdam'da gerçekleştirilen bir uzman toplantısında yeni tanı kriterlerinin kullanılması önerilmiştir (**Tablo 1**).

Tablo1: PKOS tanı kriterleri

1990 Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Tanı Kriterleri (15)

(İlişkili diğer hastalıkların dışlanmış olması gerekmektedir. Kriterlerin hepsini içerir)

1. Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtilerinin olması
2. Kronik anovulasyonun olması

2003 ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri (16)

(Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması ile birlikte aşağıdaki 3 kriterden en az 2'sinin olması)

1. Oligo-anovulasyonun bulunması
2. Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtilerinin olması
3. Polikistik over morfolojisi

2006 AES Tanı Kriterleri (17)

1. Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)
2. Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overlerin bulunması)
3. Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması

PKOS'nin birçok farklı belirtisinin olması ve tanısı için başlı başına bir testin yeterli olmayışı nedeniyle, PKOS bir sendrom olarak kabul edilmiştir. Yüksek serum

LH seviyeleri ve insülin direnci bu sendromda görülen belirgin özellikler olduğu ve PKOS'nin tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiyo-vasküler hastalık ile mühim derecede ilişkili olduğu ayrıca belirtilmiştir(18).

2003 Rotterdam kriterlerinin yarattığı bazı dezavantajlar nedeniyle PKOS tanısında revizyon yapılması gerektiği düşünülmüş ve 2006'da 'Androgen Excess Society' (AES) kriterleri yayımlanmıştır (**Tablo 1**).

Yapılan çalışmaların sonucunda, PKOS'nin temel olarak androjen fazlalığından köken aldığı kararına varılmış ve ayrıca 1990 yılında oluşturulan NIH kriterlerine 'hafif PKOS' adı verilen bir fenotip (ovulatuar disfonksiyon olmaksızın polikistik overler ile beraber görülen hiperandrojenizm) daha eklenmiştir (19).

2006'da Androgen Excess Society, androjen fazlalığı ile seyreden adrenal hiperplazi, ağır insülin rezistansı sendromları ve androjen salgılayan neoplaziler, idiyopatik hirsutizm vakaları, ovulatuar disfonksiyona yol açan hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları gibi durumların dışlanması gerektiğini vurgulamıstır.
Hiperandrojenizm olmaksızın ovulatuvar disfonksiyonu ve polikistik over görüntüsü olan kadınların metabolik sendrom açısından morbidite riski olup olmadığı da yeterince açık değildir. Çünkü PKOS'li olgularda insülin direncini belirleyen esas faktör polikistik overler değildir (20).

2.4. PKOS görülme sıklığı

PKOS prevalansı incelenen popülasyon ve overlerin ultrasonografik bulgularının tanı kriterlerine dahil edilişine göre değişebilir. PKOS, doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık yüzde 6-8'inde görülmektedir (21).

Ultrasonografik olarak polikistik over tanımı "her overde 2-9 mm çaplı 12 veya daha fazla folikül bulunması ya da over hacminin ≥10ml olması" şeklinde yapılmıştır. Tanımda artmış stromal volüm veya ekojenite gibi tariflere yer verilmemiştir. Değişikliklerin tek bir overde görülmesi tanı için kafidir.

Bu hastaların yüzde 50-65'i obezdir, yüzde 35-45'inde insülin direnci ve yüzde 7- 10'unda insülinden bağımsız diabetes mellitus (NIDDM) mevcuttur (22).

Anovulatuar kadınlarda polikistik over görülme sıklığı % 75'tir (23).

Hiperandrojenizm ve oligo-anovulasyon hikayesi olmayan, düzenli adet gören kadınların yüzde 20-25'inde de polikistik over görünümü izlenmektedir (8, 24, 25, 26).
Reprodüktif çağdaki kadınlarda ultrasonografik bulgu olarak polikistik over görülme sıklığı %17-23 olarak bildirilmiştir. USG'de polikistik over görünümü,

hiperprolaktinemi, androjen üreten adrenal tümörler, Cushing Sendromu, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, tiroid bozuklukları gibi nedenlerle de ortaya çıkabilmektedir.

2.5. PKOS etyoloji ve patogenezi

Yukarıda da belirtildiği gibi polikistik over sendromunun patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. PKOS, belirli sistemlerin bozuk çalışması ile birlikte ortaya çıkan, çoklu faktörlü bir hastalıktır. İlkin, sendromun temel olarak ovaryan bir bozukluk olduğu kabul edilmiştir. Fakat zaman içerisinde hastalığın nedenlerine dair pek çok farklı mekanizma ve teori ileri sürülmüştür.

Patogeneze dair teoriler şu şekilde sıralanabilir;

1- Primer nöroendokrin bir bozukluğa bağlı olarak LH puls sıklığı ve amplitüdünde artış
2- Ovaryan androjen üretiminde artışa neden olan enzim aktivitesi değişikliği
3- Kortizol metabolizmasında bozukluk sonucunda adrenal androjen üretiminde artış
4- Genetik faktörler
5- İnsülin sekresyonu ve fonksiyonundaki bozukluk sonucu gelişen insülin direnci ve dolayısıyla ortaya çıkan hiperinsülinemi
6- Egzajere adrenarş
7- Obezite

2.5.1. Hipotalamo-hipofizer Disfonksiyon

Normal sikluslarda gonadotropinler ve seks steroidlerinin konsantrasyonları siklik değişim göstermektedir. FSH overin granülosa hücrelerinde aromataz aktivitesini, LH teka hücrelerinde androjen sentezini düzenler. PKOS olgularında ise gonadotropinler ve seks steroidlerinin konsantrasyonları siklik olarak değişmez, sabit kalır. PKOS'li kadınlarda %75 oranında yüksek LH ve normal ya da düşük FSH düzeyleri görülmektedir. Polikistik over sendromlu hastalarda estradiol ve progesteronun negatif feedback etkisi ile hipotalamik defekt ortaya çıkar; GnRH salınım jeneratörünün sensitivitesinin azalması GnRH salınım sıklığını artırır. Artmıs GnRH salınım frekansı selektif olarak LH salınımını artırır ve artan LH seviyesi teka hücrelerinde androjen sentezini uyarır. Artan androjenler ve granüloza hücrelerinde

FSH'ın düşük siklik salınımı sonucu foliküler gelişim aksadığı için, aromatizasyon bozulur(27).

Polikistik over sendromlu olgularda GnRH salınımındaki defekt, LH'ın GnRH pulslarına yanıt vermesini bozarak, LH pikinin gerçekleşememesi nedeniyle anovulatuar sikluslara neden olmaktadır. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon hipotezi çoğu olguda semptomların peripubertal dönemde başlamasını da açıklamaktadır (28,29).

2.5.2. Ovaryan androjen üretimi defekti

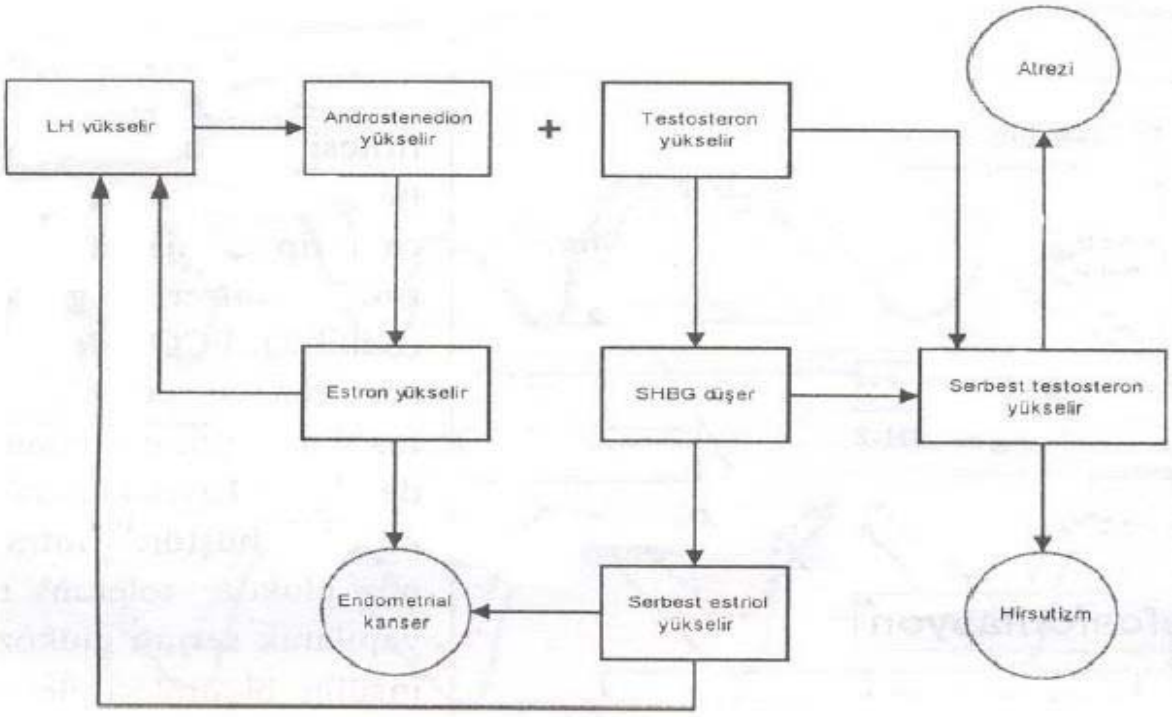
PKOS'li kadınların overleri aynı yaş grubundaki normal overlere kıyasla daha büyük, gelişmekte olan ve atrezik folikül sayıları daha fazla, subkortikal stroma ve tunika albuginea daha kalın ve hiler hücre sayısının da daha fazla olduğu bilinmektedir. İntraovaryan faktörler hipotezine göre, PKOS tablosunu ortaya çıkaran durum overlerdeki değişikliklerdir.

Normal overin fizyolojisinde teka hücrelerinde testosteron ve androstenedion sentez edilir ve ardından bunlar granuloza hücrelerinde aromataz aktivitesi ile östradiole dönüştürülürler. Androjenlerin fizyolojik konsantrasyondan daha yüksek değerlere ulaşması durumunda ise aromatizasyon yerine 5-alfa redüktaz yolu aktive olur ve serbest östradiol ve androstenedionun, periferik dönüşümünden oluşan östronun negatif feed-back etkisi ile FSH düzeyinde azalma gerçekleşir. PKOS'li hastalarda ise periferik dönüşümde ortaya çıkan aşırı östronun FSH'yi tam baskılamaması nedeniyle sürekli yeni folikül gelişimi uyarılmaktadır, fakat folikülerin tam maturasyonu ve dolayısıyla ovulasyon gerçekleşememektedir. Foliküller ovule olamazlar ve over dokusunda birkaç ay varlıklarını sürdürürler. Bu foliküllerin atreziye uğraması sırasında, başka bir folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Bu foliküllerin atrezi süreci, overyan stromal dokuyu artırır ve stromal dokudaki artış LH uyarısını, dolayısıyla androstenedion ve testosteron sentezini artırır. Androjen seviyesindeki artış da polikistik over sendromunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır (30). (Şekil-2)

PKOS' li olgularda adrenal androjen miktarı yükselmekte, ancak esas androjen sekresyon artışı overlerden kaynaklanmaktadır. Yapılan çalışmalarda p450c17 ve 3ß HSD enzim aktivitelerinin sırayla %500 ile %1000' den daha fazla arttığı, ancak 17 beta hidroksi steroid dehidrogenaz (17 ß HSD) enzim aktivitesinin değişmediği gösterilmiştir (31).

PKOS'li olgularda teka hücrelerinde 17-20 liyaz ve 17 alfa hidroksilaz aktiviteleri artmış olup, GnRH agonisti testine 17 OHP abartılı artışı cevabı

alınmıştır(32). Buradan hareketle ovaryan androjen sekresyonu artışı, sitokrom P450c-17 alfa hidroksilazın anormal regülasyonuna bağlanmıştır. PKOS' lu hastalarda teka hücresinin bazal LH ile uyarıldığında da androstenedion üretiminde artış olduğu gösterilmiştir(33).



Şekil 2: PKOS'de görülen hormonal kısır döngü (Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility – Lippincott Williams and Wilkins Philakelphia Speroff L.,Fritz MA. Seventh Edition'dan alınmıştır).

2.5.3. Kortizol metabolizmasında bozukluk ve adrenal androjen artışı

5 alfa redüktaz enziminin aktivitesinin artması, kortizolün inaktive olması veya 11_ hidroksidehidrogenaz aktivitesinin bozulması nedeniyle kortizol rejenerasyonunun aksaması ile birlikte periferik kortizol metabolizması artmaktadır. Bu durum da cevaben ACTH sekresyonunu artırır (34).

2.5.4. Genetik faktör

PKOS ile ilgili yapılan genetik araştırmalarda steroid biyosentezinde rol oynayan CYP11A, CYP17 ve CYP21 genleri ile PKOS'nin ilişkisi incelenmiştir (35,36). PKOS'nin genetik temeli için diğer aday genler TNF-alfa, leptin, resitindir. Fakat bu bahsedilen genlerle net bir ilişki ortaya konmamıştır.

Bir çalışmada kız kardeşleri normal olan kadınların %22'sinde PKOS, %24'ünde hiperandrojenemi tespit edilmiştir. PKOS'li kadınların analizinde ise kız kardeşlerinin %66'sında, annelerinin %52'sinde sendrom görülmüştür (37). Yapılan diğer bazı benzer çalışmalar da değerlendirildiğinde PKOS'nin ve hiperandrojeneminin genetik ve/veya ailesel geçişli olabileceği düşünülmektedir.

2.5.5. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinizm

İnsülin direnci, vücutta yeterli miktarda insulin bulunmasına karşın, gereken biyolojik cevabın oluşamamasıdır (38). Obez PKOS'li olguların %75'inde, obez olmayan PKOS'li olguların ise %30'unda insülin direnci ve hiperinsülinemi izlenmektedir (39). İlk olarak Achard ve Thiers 1921'de insülin metabolizması ve hiperandrojenemi arasındaki patofizyolojik ilişkiye işaret etmişlerdir (40). 1976'da Kahn ve arkadaşları, şiddetli insülin direnci olan hastalarda virilizasyon görüldüğünü tespit etmişler ve buradan hareketle hiperandrojenik kadınlarda insülin salınımının araştırılmasının yolu açılmıştır (41).

İnsülin direnci ve hiperandrojenizm arasındaki bağıntıyı ilkin 1980'de Burghen ve arkadaşları obez PKOS'li hastalarda insülin seviyeleri ve testosteron seviyelerinin ilintili olduğunu gözlemleyerek tanımlamışlardır(42).

Araştırmacılar daha sonraları PKOS'li hastalarda insülin direncinin mekanizması üzerine odaklanmıştır. PKOS'lilerde insülin direncinin ortaya çıkış mekanizması insülin reseptörlerinde azalma, postreseptör düzeyinde bozukluk oluşması, insülin reseptörlerine karşı antikor oluşması veya insülin etkisine karşı gelişen inhibitörlerin varlığı ile açıklanmaktadır (43). Ancak PKOS'li hastalarda görülen insülin direncinin oluşma mekanizması henüz tam anlamıyla açıklık kazanmamıştır.

Hiperinsülinemi, farklı mekanizmalarla hiperandrojenizme neden olur;

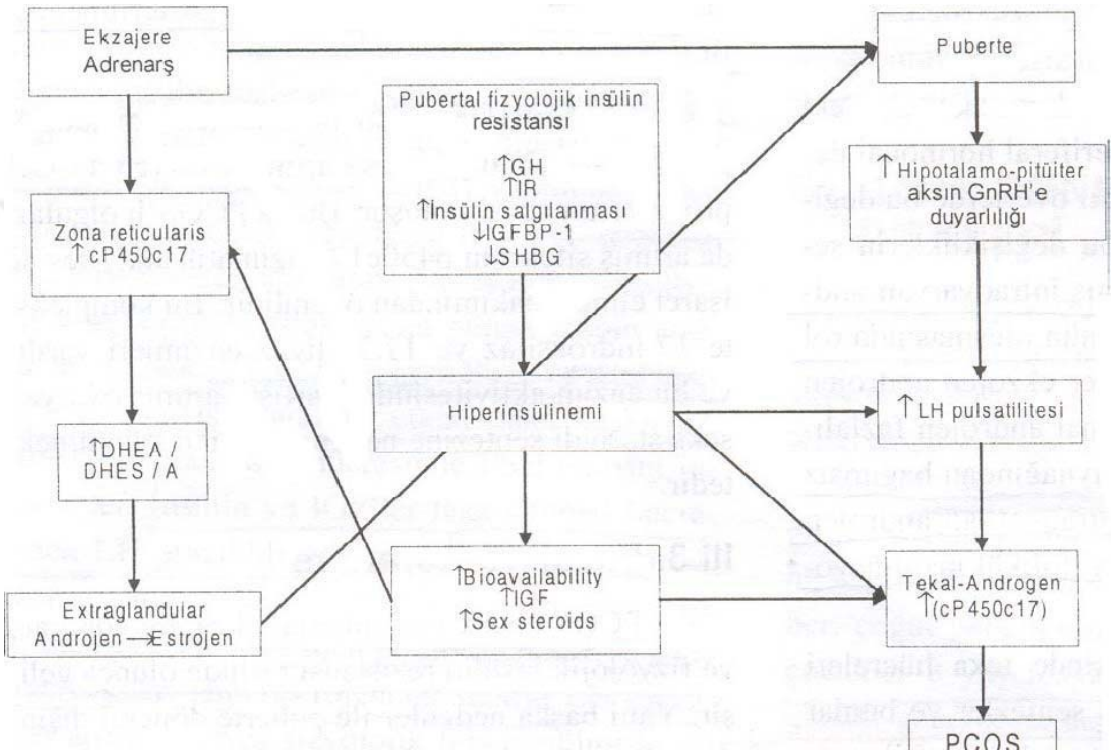
1) İnsülin kendi reseptörü veya IGF-1 reseptörü aracılığıyla overde androjen üretimini uyarır(44).

2) İnsülin, androjen düzeylerini direkt olarak etkileyebilir. Bu, insülinin gonadotropinler üzerinden etkisiyle olabilir (artan LH) (45).

3) İnsülin, hepatik SHBG üretimini azaltabilir (46).

2.5.6. Egzajere Adrenarş

Pubertede fizyolojik olarak insülin rezistansı (IR) ortaya çıkar; IGF-1 ve İnsülin-like growth faktör bağlayıcı protein -1 (IGFBP-1) salınımlarında düşüş meydana gelir. Adrenal androjenler artar ve periferde ekstraglandüler olarak östrojene dönüştürülür. Bu artış ile pubertede, hipofizin endojen GnRH sensitivitesi artar. Bu da LH'ye bağımlı olarak androjen yapımını arttırır. Sonuç olarak egzajere adrenars ve fizyolojik insülin direnci PKOS gelişiminde rol oynamaktadır (Şekil-3)



Sekil 3: PKOS gelişimi ve egzajere adrenarj. (Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertılıty –Lippincott Williams and Wilkins Philakelphia Speroff L., Fritz MA. Seventh Edition'dan alınmıştır)

2.5.7. Obezite

PKOS'lu hastalarda yaklaşık yüzde 50 oranında obezite görülür. Çoğu olguda menstrüel bozukluk başlamadan önce görülen belirgin kilo artışı öyküsü vardır. PKOS'li hastalarda görülen obezite android tipte obezitedir. Hastaların karın duvarında ve visseral mezenterik bölgelerinde yağ dokusu birikir. Bu yağ dokusu katekolaminlere duyarlı olduğundan, metabolik olarak aktiftir. Android tipte yağ birikimi ile birlikte, hiperinsülinemi, androjen yapım hızında artış, glukoz intoleransı ve diabetes mellitus

(DM) ortaya çıkar. Androjenlerin artışı, SHBG düzeyini azaltarak, östradiol ve serbest testosteron düzeylerinde artışa neden olur (47).

2.6. PKOS'nin klinik bulguları

2.6.1. Adet düzensizliği

PKOS'li kadınların reproduktif yaşamda karşılaştıkları en sık semptom adet düzensizliğidir. Oligo- amenoreik periodlar veya düzensiz uterin kanamalar görülebilir. Normal siklusta gerçekleşen kanamada endometrium östrojen etkisiyle prolifere olur, progesteron ile sekresyon fazına girer. Progesteron düzeyleri azaldığında çekilme kanaması, menstruasyon, meydana gelir. Amenoreik bir kadının progesteron çekilmesi sonrası kanaması oluyorsa tanısı anovulasyondur (48,49).

PKOS'li hastalarda menarş yaşı gecikmemekle beraber, peripubertal dönemde menstrüel düzensizlik sıklıkla görülür. Oligomenore veya amenore şeklinde görülebilir. Tüm PKOS'li olgularda oligomenore ve amenore görülme sıklığı %70-80 civarındadır (50).

PKOS'li kadınların % 30'unda karşılanmamış östrojen nedeniyle ciddi disfonksiyonel uterus kanaması meydana gelebilir. PKOS'li olgularda yine karşılanmamış östrojen etyolojisiyle oluşabilecek endometrial displazi riski göz önünde bulundurulmalıdır (51). PKOS'li yüzde 20-30 kadın ise düzenli adet görebilmektedir (52).

2.6.2. Klinik hiperandrojenizm ve Hirsutizm

Hirsutizm, kadınlarda terminal erkek tipi kıllanmada artış olarak tarif edilir. PKOS'li olgularda hirsutizm görülme oranı yüzde 70'tir. PKOS'li kadınlarda hiperandrojeneminin yanı sıra kıl foliküllerinde androjen duyarlılığında genetik olarak artış mevcuttur. Obez ve PKOS olan olgularda bu bulgular daha da sıktır. Yine hiperandrojenizmle ilintili olarak, PKOS'li kadınlarda % 30 oranında kistik akne, % 10 oranında ise alopesi görülmektedir (51,53,54).

Çoğu zaman hirsutizm, klinisyenler tarafından standart bir skorlama sistemi kullanmaksızın, subjektif bakışla değerlendirilmektedir(55). Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi, subjektiviteyi minimuma indirmek, hirsutizmin objektif değerlendirilmesine olanak sağlamak amacıyla geliştirilen bir skorlama sistemidir. Bu skorlama sisteminde, vücut 11 alana bölünmekte ve her alana terminal erkek tipi kıl yoğunluğuna göre 0-4 arasında puan verilmektedir. Günümüzde, vücudun 9 bölgesine

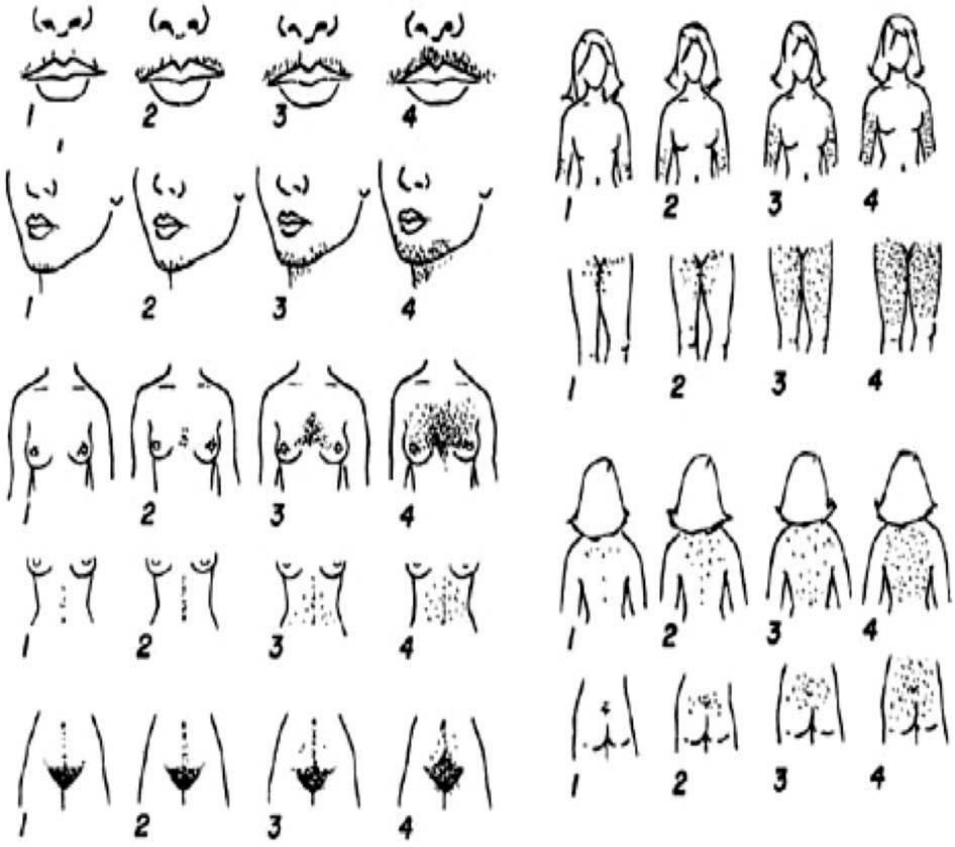
yoğunlaşarak yapılan modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi tercih edilmekte ve çoğu yazarın görüşüne göre, normal kadında üst limit 6-8 arasında kabul edilmektedir(56). (Şekil-5)

Kadınlarda görülen hirsütizmin % 70'inin nedeni PKOS'dir fakat hirsütizme yol açabilecek başka nedenlerin de olduğu bilinmeli ve ekarte edilmelidir. Bu nedenler: hipertekozis, Cushing sendromu, klasik olmayan adrenal hiperplazi (NKAH), tiroid hormon bozuklukları, hiperprolaktinemi, akromegali, over veya adrenal menşeyli androjen salgılayan tümörler olarak sıralanabilir (57).

Hiperandrojenizmli kadınlarda akne sırtta, yüzde, boyunda ve göğüste görülebilir. Yapılan çalışmaların neticesinde, akneli olgularda androjen yüksekliği konusunda çelişkili sonuçlar olduğu bildirilmiştir(58).

PKOS'de virilizasyon nadir görülür; varlığında ovaryan veya adrenal fonksiyonel tümörler, ekzojen androjen alımı konjenital adrenal hiperplazi (KAH) veya hipertekozis akla gelmelidir (59).

Yapılan çalışmalarda PKOS'li kadınlarda serbest testosteron ölçümü ve serbest androjen indeksinin en duyarlı hiperandrojenizm değerlendirme yöntemi olduğu belirtilmiştir (60).



Şekil 4: Modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi

2.6.3. Biyokimyasal hiperandrojenizm

PKOS'li her olguda biyokimyasal hiperandrojenizm görülmemektedir. Serum serbest testosteron ve serbest androjen indeksi ölçümlerinin en duyarlı yöntemler olduğu kanıtlanmıştır. PKOS'li hastalarda bazen izole serum total testosteron veya DHEA-SO4 seviyelerinde yükseklik tespit edilebilmektedir. Ancak bu bulgular daha çok fonksiyonel bir tümörün şüphesi dolayısıyla kullanılır. PKOS'li kadınlarda hirsutizm yıllar içerisinde ortaya çıkarken; fonksiyonel bir tümör olduğunda ise, haftalar içinde hızlı bir biçimde ortaya çıkmaktadır(61)

2.6.4. İnfertilite ve gebelik sorunları

Kronik anovulasyon kadın infertilitesinin en sık sebeplerinden biridir. PKOS'lu kadınların % 40-70'i infertildir. PKOS'li kadınlarda infertilite probleminin ana nedeni kronik anovulasyondur. Ayrıca diğer başka faktörler, oosit kalitesinin azalması, endometrial ortam bozukluğu ve implantasyon anoalileri de PKOS'li hastalarda infertilite oluşmasına katkı sunar.

PKOS'li olgularda görülen spontan abortus riski artmış izlenir. Bu artışın nedeninin obezite, oosit kalitesi ve embriyo kalitesindeki sorunlar, endometrial faktörler, hiperinsülinemi, LH düzeylerinde artış olduğu ileri sürülmektedir (62). Ayrıca PKOS'li kadınlarda serum seviyeleri artan plazminojen aktivatör inhibitörünün (PAI-1) erken gebelik kaybı için bir risk faktörü oluşturabileceği gösterilmiştir (63). PAI-1'in artışının anormal plasenta gelişimi ve hipofibrolizise yol açarak tekrarlayan gebelik kayıplarına sebep olacağı düşünülmektedir (64,65).

Mekanizmaları tam aydınlatılmamakla birlikte yapılan çalışmalarda PKOS'li olguların gebeliklerinde spontan abortus, gebeliğe bağlı hipertansiyon, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma, gestasyonel diyabet riskinde de artış izlenmektedir (66). LH düzeylerindeki artış, obezite, hiperinsülinemi ve endometriyal disfonksiyon nedeniyle gelişen kusurlu plasentasyonun gebelik sorunlarına yol açabileceği düşünülmektedir.

2.6.5. İnsülin direnci

Normal yoğunlukta insulinin yetersiz biyolojik yanıt oluşturması durumu, insülin direncidir. Yağ dokusu, iskelet kası ve karaciğerde oluşur. İnsülin duyarlılığını değerlendirmek için en güvenilir yöntem hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği olarak kabul edilmektedir (67). Ancak bu tekniğin invazif olması, zor uygulanması, zaman ve tecrübe gerektirmesi nedeniyle pratikte uygulanabilir değildir ve tercih

edilmemektedir. Daha az invazif ve daha kullanışlı olan testler ise şu şekilde sıralanabilir:

1. Oral glukoz tolerans testi: OGTT
2. Açlık insulin düzeyi
3. Açlık glukoz / Açlık insülin oranı
4. Homeostatik model değerlendirme: HOMA
5. Kantitatif insülin sensitivite indeksi: QUICKI

Oral glukoz tolerans testi: 12 saatlik açlık sonrası 0. dakikadaki kan örnekleri alınır, daha sonra hastaya 5 dakikada, 300 ml suda eritilen 75 gr glukoz içirilir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre glukoz içirildikten 2 saat sonra kan örneği alınması yeterlidir; NDDG (Amerikan Ulusal Diabet Veri Toplama Grubu)'ye göre ise 2 saat içinde 30 dakikada bir (30., 60., 90., 120. dk) kan örneği alınır. Bazı araştırmacılar, OGTT'nin yanında açlık ve 60. dakikada insülin düzeylerine de bakmayı önermektedir (68). (Tablo 4)

Tablo 2. Tokluk glukoz ve insülin değerleri

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

Açlık insülin düzeyi: Etnisiteye göre farklılaşabilmekle beraber açlık insülini 24 µU'nin üzerinde ise insüline dirençli kabul edilir(69).

Açlık glukoz / Açlık insulin oranı: FGIR (Açlık Glukoz /İnsülin) = Açlık serum glukoz miktarı (mg /dL) / Açlık serum insülin miktarı (µU/mL) formülü ile hesaplanır.

Glukoz mmol/L birimi ile alındığında, 0,33'ten küçük değerler insulin direncinin varlığını göstermektedir. Hiperglisemik hastalarda oranın sensitivitesi azalır (70).

HOMA indeksi: (açlık insulin X açlık glukoz) / konstant şeklinde hesaplanır. Glukoz mg/dl birimi ile ele alınmışsa konstant 405 olarak alınmalı, glukoz mmol/l ile ele alınmışsa konstant 22.5 kabul edilmelidir. HOMA indeksi, insülin direnciyle doğru orantılı artar. HOMA indeksinin hiperglisemisi olan hastalarda da doğru ve anlamlı sonuç vermesi, FGIR değerine göre mühim bir üstünlüktür (71).

QUICKI : 1/ [log (açlık serum insülini(μU/mL) + log (açlık serum glukozu (mg/dL) şeklinde hesaplanır. QUICKI indeksi hepatik insülin sensitivitesini yansıtan normoglisemik ve hiperglisemik olan hastalarda kullanışlı olan bir testtir. Bu indeksin değeri insülin direnci ile ters orantılı olup insülin rezistansı arttıkça indeks değeri azalır (72).

2.6.6. Diğer bulgular ve uzun dönem sağlık sorunu riskleri

PKOS'li hastalarda uzun dönemde tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyo-vasküler hastalıklar ve endometrial karsinom açısından normal popülasyona göre artmış risk izlenmektedir. PKOS'li kadınlarda akantozis nigrikansa normal populasyona kıyasla daha sık rastlanır.

PKOS'li olgularda tip 2 diyabet riski artmıştır. PKOS'li kadınlarda glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet sıklığı çeşitli çalışmalarda yüzde 35-40 arasında bulunmuştur. Yaş, BMI, bel çevresi, bel/kalça oranında artış izlenir ve birinci derecede akrabalarında diyabet öyküsü olanlarda bu risk daha da artar. Bu sebeplerle PKOS'li kadınlarda diyabet için tarama yapılması önerilmektedir. PKOS'lilerin birinci dereceden tüm yakınlarında da glukoz metabolizması bozuklukları açısından yüksek risk bulunduğu gösterilmiştir (73,74).

PKOS'li hastaların % 10'unda galaktore görülür. Hiperandrojenemi ve hiperprolaktinemiyle beraber seyreden glukoz intoleransının ilişkisi ilk kez 1921 yılında Archard tarafından diyabetik ve sakallı bir kadın bildirisi ile gösterilmiştir. PKOS ile insülin direnci arasındaki ilişki keşfedilmiştir ve insülin direnci daha yüksek oranda obez PKOS' lilerde gözlenmektedir. Bu kadınlarda 40'lı yaşlarda % 20-40 oranında tip 2 diyabet gelişmektedir (75,76).

PKOS'li olgular artmış insulin rezistansı, glukoz intoleransı, obezite, tip 2 diabet ve hiperandrojenizm zemininde kardiyo-vasküler hastalıklar için artmış risk

altındadırlar. Polikistik over sendromu olan hastalarda tromboz eğiliminin artmış olabileceği de ileri sürülmüştür(77,78).

PKOS'li kadınlarda uzun süren karşılanmamış östrojen maruziyeti sebebiyle endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom riski artar. PKOS'deki östrojen miktarı artışından kronik anovulasyon, hiperinsülinemi ve obezite sorumlu tutulur. Ancak PKOS'li olgularda, sağlıklı kadınlara göre endometrial kanser sıklığının veya endometrial kansere sekonder mortalitenin arttığı kesin olarak kanıtlanmamıştır (79).

PKOS'nin artmış östrojen miktarı ile meme kanseri riskini arttırabileceği ve kronik anovulasyona yol açarak da over kanseri riskini azaltabileceği öne sürülmüş, ancak uzun dönem retrospektif çalışmalarda PKOS'lilerde bu kanserlerin oluşma riskinde veya sebep oldukları mortalitede anlamlı değişiklik izlenmemiştir (80).

2.6.7. Ultrasonografik bulgular

Overlerde periferik yerleşimli immatür veya atrofik foliküllerin inci kolyeye benzeyen dizilimleri, polikistik over görünümünü oluşturmaktadır. İmmatür ve atrofik foliküllerin çevrelediği stroma ise hiperekojen ve kalın bir görünüm yaratır. Bahsedilen bu ultrasonografik görüntüler, esasen polikistik over tanısında objektif tanı kriterleridir. Tanı kriterleri: overde periferal yerleşimli 2-9 mm boyutunda 12 veya fazla follikül bulunması ve/veya artmış (>10 ml.) over hacmi olarak tanımlanmıştır (16). Over hacmi ifade edilirken ovaryan stroma kalınlığını da içermiş olacağından subjektif bir değerlendirme olan ovaryan stromanın hiperekojen ve/veya kalın görünümü kriterler içine dahil edilmemiştir. Tek overin bu kriterlerde olması, polikistik over şeklinde değerlendirmek için yeterlidir. Şayet ultrasonografik incelemede dominant folikül (10 mm'den büyük folikül) ya da korpus luteum saptanırsa bir sonraki siklusta tekrar inceleme yapılmalıdır (16, 17).

Rotterdam PKOS inceleme grubu bu kriterleri yayınladığında ek olarak bazı önerileri olmuştur: ultrasonografinin deneyimli kişilerce yapılması, obez olgularda transvaginal ultrasonun seçilmesi, düzenli menstrüel siklusu olan kadınlarda siklusun 3.-5. günlerinde, oligo- ameneroik olan kadınlarda ise rastgele bir gün ya da progestinle uyarılmış çekilme kanamasının 3.-5. gününde ultrasonun yapılması, over hacminin (0,5 x genişlik x uzunluk x kalınlık) formülüyle hesaplanması, folikülerin overin hem uzunlamasına hem de ön-arka kesitleri incelenerek sayılması, bir foliküle 10 mm'den küçük diyebilmek için her iki kesitte alınan ölçümlerin ortalamasının 10 mm'den küçük olmasıdır (81,82).

2.7. Ayırıcı tanı

Benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkları ekarte ettikten sonra PKOS tanısı konmalıdır. Ayırıcı tanıda menstrüel düzensizliklere ve hirsütizme sebep olabilecek hipofiz ve adrenal gland hastalıkları ve hiperandrojenizme yol açan diğer hastalıklar yer alır. Birtakım ilaçların kullanımı da hiperandrojenizme veya hiperandrojenemik değişikliklere sebebiyet verebilir (androjenler, steroidler, progestagenik ajanlar, fenitoin vb.) (81). Androjen üreten tümörler de ayırıcı tanıda akla gelmelidir; hirsütizm ve diğer virilizan bulguların hızlı gelişimi neoplaziyi düşündürür. Testosteron > 200 ng/dL, dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) > 7.000 ng / mL ise adrenal tümör veya over tümörü şüphesi uyandırmalıdır. Klasik olmayan geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, 17 alfa hidroksiprogesteron düzeyinin erken foliküler fazda 3 ng/ml'den düşük olması ile dışlanabilmektedir. Bu değeri aşan olgularda ACTH uyarısı ile ölçülen 17 alfa hidroksiprogesteron'un 10 ng/ml'nin üzerinde olması 21- hidroksilaz eksikliği tanısını koydurur. Cushing sendromundan şüphe etmeye sebep olan klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi ayırıcı tanı için yardımcı olur. Tiroid hastalıkları ve prolaktin ile ilgili bozukluklar da ayırıcı tanıda akılda olması gereken diğer durumlardır. PKOS'de % 30'a yakın oranlarda hafif ve orta düzeylerde prolaktin yüksekliği görülebilir. Tiroid hastalıklarında sıklıkla menstrüel düzensizlikler görülür, ancak çoğu zaman hastalığın diğer belirti ve bulguları doğru tanıya yönlendirir (83).

2.8. Anti Müllerian Hormon (AMH)

AMH, müllerian inhibing substance (MIS) olarak da adlandırılır. TGF-β (dönüştürücü büyüme faktörü-beta) ailesinden, 140 kilodalton büyüklüğünde dimerik glikoprotein yapıda hormondur (84). Erkeklerde embriyolojik testiküler gelişimin başlangıcından puberteye değin sertoli hücrelerinde, kadınlarda ise doğumdan menapoza kadar, erkekten daha az miktarlarda, granüloza hücrelerinde sentezlenmektedir (85,86).

AMH'nin etkinliğinin yalnızca reprodüktif organlarda gerçekleştiği düşünülmektedir. En mühim ve bariz etkisi müllerian kanalın regresyonunu sağlamaktır. AMH yokluğunda, müllerian kanaldan fallopian tüpler, uterus ve vajenin üst 1/3'ü gelişmektedir (87,88).

AMH over granülozasında preantral ve küçük antral foliküllerden, FSH aracılığıyla, dominant folikül olarak seçilebilecek büyüklüğe ve farklılaşma derecesine

ulaşıncaya kadar sentezlenmektedir (89,90,91,92). İnsanlarda bu olay folikül 4-6 mm büyüklüğe (ve bazı çalışmalara göre 8 mm büyüklüğüne (93,94)) ulaşılıncaya kadar gerçekleşmektedir (91,92). Neticede AMH ile antral folikül sayısı arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur (95,96,97,98,99,100) ve PKOS'li kadınlarda AMH'nin serum konsantrasyonu yüksektir (101,102). Bu nedenle PKOS tanısında AMH antral folikül miktarı için bir gösterge olarak seçilmektedir (101,103,104,105,106).

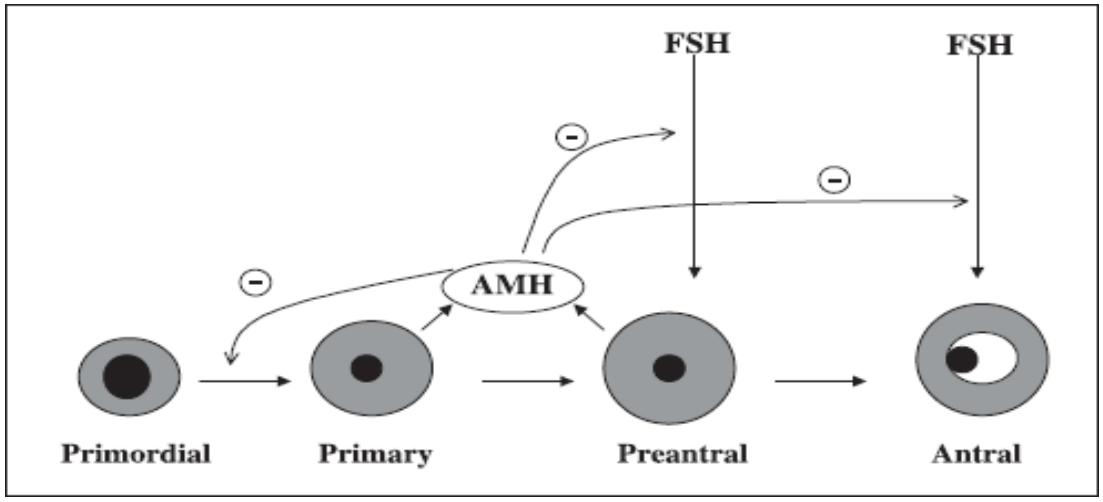
AMH, teka hücreleri ve atretik foliküllerden sentezlenmemektedir (91,92).

Yapılan yakın tarihli çalışmalarda AMH'nin mRNA seviyelerinin, preantral, geç pre-antral ve preovulatuar foliküllerde oositin gelişim evreleriyle paralel olduğu ve AMH'nin folikül içi ve foliküller arasındaki koordinasyonda görevleri olduğu belirtilmiştir (107).

AMH sentezini düzenleyen mekanizmalar tam anlamıyla açıklanmamıştır, fakat granüloza hücrelerinde AMH reseptörleri görülmesi, overin fizyolojisinde etkin rolü olduğunu düşündürmektedir (108).

AMH'nin serin-treonin kinaz reseptörlerini kullanan iki ayrı reseptörü bulunmaktadır (AMHR Tip1, AMHR Tip2). AMH reseptör tip 2 (AMHR2) müllerian kanal mezenkiminde bulunmaktadır. AMHR2'nin fonksiyon bozukluğu, tıpkı AMH yokluğu gibi, kalıcı müllerian kanal sendromuna yol açabilir. Farelerde AMHR 2 granülozanın yanında teka hücrelerinde de izlenmektedir (109,110). AMHR 1 özellikleri ve işlevi günümüze kadar tam olarak aydınlatılmamıştır.

Primordial foliküllerin gelişimi pozitif ve negatif faktörlerin etkisi ile gerçekleşir. AMH, erken foliküler gelişim üzerinde negatif etkilidir. AMH'nin foliküller üzerinde düzenleyici rolü şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 5: AMH'nin sekresyonu ve foliküller üzerinde düzenleyici rolü

Mevcut çalışmalar göstermektedir ki, AMH'nin eksik olduğu durumda foliküllerin FSH'ya daha duyarlılığı artmaktadır. Düşük ve yüksek FSH derişimleriyle yapılan çalışmalarda AMH'den yoksun fareler AMH'si yüksek farelerle karşılaştırıldığında gelişimsel ve sayısal olarak FSH'ye daha iyi yanıt alındığı fark edilmiştir (111). Clemente ve arkadaşları, ekzojen anti-müllerian hormonun granüloza hücrelerinde LH reseptör sayısını ve aromataz aktivitesini azalttığını kültür ortamında göstermişlerdir (112). Bu çalışmalarda AMH'nin over foliküllerinin FSH'ye verdiği yanıtı belirleyen faktörlerden birisi olduğu sonucu çıkmaktadır. Fareler üzerinde yapılan diğer bir çalışmada, AMH'nin 1.mayoz bölünmeyi inhibe ettiği gösterilmiştir (113).
Başka bir çalışma ile AMH'nin insan granüloza-luteal hücrelerinin çoğalmasını bloke ettiği ve folikül içi sıvı konsantrasyonlarının granüloza hücrelerindeki mitoz indeksi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (114,115).

Yaşam boyunca, AMH düzeyi kadınlarda erkeklerden düşük düzeylerdedir. Yenidoğanda AMH seviyeleri eser miktarlardadır; 2-4 yaşlarında hafif yükselme olur, ardından puberteye kadar değişmez. İlerleyen yaşlarda foliküler rezervin azalması ile serum AMH düzeyleri düşmekte, menapozda çok düşük ya da tespit edilemeyecek düzeylere gerilemektedir (116).

AMH serum düzeyleri menstrüel siklusun farklı fazları esnasında değişiklik göstermemektedir. Bu özelliği önemlidir çünkü diğer over rezerv testlerinden farklı olarak siklusun gününden bağımsız olarak değerlendirilme yapma imkanı sağlamaktadır (117,118). Seviyelerindeki minimal değişiklikler siklik olmayan küçük folikül büyümelerinden kaynaklanabilmektedir. Ovaryan folikül havuzunun azalması ve oosit kalitesinin düşmesi ile fertilite fonksiyonları yaş arttıkça azalmaktadır. AMH over rezervinin bir göstergesi olarak son yıllarda sıkça kullanılmaya başlamıştır. Spontan menapoz ile ve ooferektominin ardından AMH düzeylerinin eser düzeylere düşmesi AMH'nin tamamen over menşeli olduğunu kanıtlamaktadır (116,119,120).

Bazal AMH seviyeleri yaşla beraber azalmaktadır. De Vet ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 7 yıl boyunca takip ettikleri olgularda AMH seviyelerinin ortalama yüzde 38 düştüğünü; bunun yanında aynı süre içerisinde antral folikül sayısı, bazal FSH düzeyi ve inhibin B seviyelerinde değişiklik olmadığını göstermişlerdir (121).

AMH'nin over rezervini göstermede faydalanılan diğer parametrelere kıyasla yaşa bağlı oosit rezervi değişikliklerini daha hassas yansıttığı düşünülmektedir. Yaşın

ilerlemesi ile birlikte diğer over rezervi belirteçlerinde değişiklik olmadan önce ilk olarak AMH düzeylerinin düşmeye başladığı gösterilmiştir (122).

AMH seviyelerinin kontrollü ovaryan stimulasyon esnasında verilen FSH'nin etkisiyle azaldığı gözlenmiştir (118,123). Baarends ve arkadaşları farelerde FSH'nin AMH ve AMHR2 ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir (106). Diğer yandan aynı araştırmacılar, fizyolojik sınırın üzerinde estradiol seviyelerinin foliküllerde AMH ve AMHR2 mRNA sentezlenmesini inhibe ederek AMH seviyelerinin azalmasına katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir (97). Diğer bir çalışmada, kontrollü over hiperstimülasyonu (KOH) esnasında AMH seviyelerinin küçük antral folikül sayısıyla korele olduğu; AMH sekresyonunun KOH sırasında, multipl foliküler olgunlaşma sonrası küçük antral folikül sayısında azalmayla birlikte (daha büyük foliküllerden çok az salgılanması sebebiyle) azalabileceği sonucuna ulaşılmıştır (124).

Antral folikül oluşuncaya değin foliküller gonadotropinlerden bağımsız olarak gelişmektedir; gonadotropinlerin mutlak eksikliğinde dahi, örneğin hipofizektomize ve hipopituiterize olgularda, antral folikül gelişimi gerçekleşmektedir (125). Bu bilgi sayesinde AMH, sekonder amenorenin ayırıcı tanısında hipogonadotrpik hipogonadizm ile hipergonadotropik hipogonadizm ayrımında yardımcı olabilmektedir. Gebelikte gonadotropin seviyeleri oldukça düşük olmasına karşın gebelik öncesine göre AMH seviyelerinin sabit kaldığının gözlenmesi dolayısıyla AMH'nin plasentadan sentezlenmiyor olduğu sonucu çıkarılmıştır. Gebelikte ve lohusalıkta AMH düzeyleri gebelik öncesinden farklılık göstermemektedir (126).

AMH seviyeleri polikistik over sendromunda, normal over yapısına sahip bireylerle karşılaştırıldığında yükselmiştir. AMH yüksekliğinin PKOS tanısı için sensitivitesi yüzde 92, spesifisitesi yüzde 67 olarak tespit edilmiştir (127,128,129). Literatürde PKOS'un tanı kriterlerinden biri olan ultrasonografi ile tespit edilen folikül sayısının yerine AMH'nin kullanılabileceğini bildiren çalışmalar yer almaktadır (130). PKOS hastalarında amenoreli grup ile oligomenoreli grup karşılaştırıldığı zaman; amenoresi olan grupta AMH düzeylerinin oligomenoreik gruba kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu ve AMH'nin anovulasyon oluşumunda rolü olabileceği belirtilmiştir (131).

AMH yalnızca granüloza hücrelerinde üretilmektedir, bu nedenle granüloza hücreli tümörlerde (GHT) belirteç olarak kullanılma imkanı vardır. GHT saptanan olguların yüzde 76-93'ünde AMH yüksek izlenmiştir (132,133,134). Tümör rezeksiyonu ardından yapılan seri ölçümlerde AMH'nin, rekürrensin klinik olarak

tespitinden ortalama 16 ay öncesinde yükselmeye başladığı gösterilmiştir (109). AMH, granüloza hücreli tümörlerde rekürenslerin erken tespitinde kullanılabilmektedir.
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 (92, 93, 95, 124,135). Bu alt ve üst sınır değer arasındakı 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. Üstelik bu eşiğin yaş ile değişip değişmediği bilinmemektedir (136).
AMH serumda nanogram/mL (ng/mL) veya pmol/litre (pmol/L) olarak ölçülmektedir (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 ölçülmektedir(137,138).

2.9. Serbest Testosteron ve Serbest Androjen İndeksi

2.9.1. Serbest Testosteron

Biyokimyasal maddelerin birçoğunda olduğu gibi testosteronun da biyolojik olarak etkin kısmı serbest kısmıdır. Bir plazma beta-globulini, androjenleri ve östrojeni bağlar ve taşır (139). Bu protein, karaciğerde üretilen seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG)'dir. SHBG testosterona sıkı şekilde bağlanır ve kanda taşınmasını sağlar (140). Östrojen SHBG sentezini uyarır. Dolayısıyla SHBG kadınlarda erkeklerden iki kat fazla oranda bulunur. Bazı karaciğer hastalıkları ve hipertiroidizmde yapımı artar (139). Androjenlerin seviyeleri ilerleyen yaş, hipotiroidizm ile azalır. SHBG haricinde kortizol bağlayıcı globülin ve albumin de bir miktar testosteron bağlayabilir. SHBG ve albumin serumdaki testosteronun yaklaşık olarak %97-99'unu bağlar. Serbest ve biyolojik olarak aktif testosteron miktarı %3 ile %1 arasındadır (139).SHBG'nin temel görevi, serumdaki serbest testosteronu belli bir konsantrasyonda tutmaktır. Testosteron, SHBG'ye östrojenden daha fazla ilgiyle bağlanır. Dolayısıyla SHBG seviyesindeki değişiklikler serbest testosteron seviyesini önemli ölçüde etkiler.
Serbest testosteronun bu çalışmadaki bildirilen referans değerleri Tablo-3'te gösterilmiştir:

Tablo 3: Serbest Testosteronun Kadında Referans Değerleri (141)

Yaş	Kadında serbest testosteron (pg/mL)
20-39	0,06-2,57
40-59	0,04-2,03
60-80	0,03-1,55

2.9.2.Serbest Androjen İndeksi:

Serbest androjen indeksi (Free androjen index, FAI), biyolojik olarak aktif testosteron miktarını yansıtan bir orandır. "Testosteron free index (TFI)" olarak da adlandırılır. Total testosteron SHBG'ye bölünür, bu oran 100 katsayısı ile çarpılır. Total testosteron ve SHBG nmol/L birimi ile ifade edilir (142). Bozulmuş androjen metabolizması olan durumlarda klinik belirtilerle iyi bir uygunluk gösterir (143).

Serbest androjen indeksi, IGF-1 ile doğru orantılıdır (144). FAI, insülin fazlalığı ile de pozitif korelasyon gösterir (145). Puberte prekoksu olan kızlarda yapılan bir çalışmada serbest androjen indeksiyle leptinin körele olduğu gösterilmiştir (146). Androjen resöptör direnci olan durumlarda serbest androjen indeksi artar (147). Yaş, BMİ, menstürel siklusun evreleri serbest androjen indeksini etkilemektedir (148). Serbest androjen indeksi hiperandrojenemi semptomları olan durumlarda, hirsutizm, ağır akne, erkek tip saç dökülmesinde artmış izlenir. Bu klinik durumlarda total testosteron normal bulunuyor olabilir (149). Yapılan bir çalışmada, prepubertal kızlarda serbest androjen indeksi ile hipertrikoz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (150).
Obez olmayan, hirsutizm sorunu bulunmayan oligo-amenoreik kadınlarda artmış serbest androjen indeksi; PKOS'nin erken ve duyarlı bir göstergesi olabilir (149).

Yapılan çalışmalarda, serbest androjen indeksindeki artış ile özellikle postmenapozal kadınlarda kardiyo-vasküler hastalık riski artışının paralel olduğu izlenmiştir (151). Serbest androjen indeksi, oligomenoreik normogonadotrofik infertilitede ovulasyon indüksiyonu tedavisinde overyan cevabın önemli bir görtergesidir (152). Literatürde FAI için çeşitli referans değerler yer almaktadır. Bunlardan iki tanesi Tablo-4 ve Tablo-5'te gösterilmiştir:

Tablo 4: Kadında Serbest Androjen İndeksi Referans Değeri (153)

Cinsiet	Serbest Androjen İndeks
Kadın	<5

Tablo 5: Kadında Serbest Androjen İndeksi Referans Değerleri (154)

Kadın	
Yaş	**Normal**
20-50	0.4-8.4
50 Üstü	0.4-6.6

Bu çalışmada kemilüminesans yöntemiyle değerlendirilen FAI referans değerleri Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo 6:Kullanılan Yöntemde Serbest Androjen İndeks Referans Değerleri

Menstrual Periyot (Tüm Periyot)	0.8-10
Menstrual Periyot (Foliküler Faz)	0.8-9.3
Menstrual Periyot (Midcycle)	1.3-17
Menstrual Periyot (Luteal Faz)	0.8-11
Oral Kontraseptif Kullananlar	0-3.4
Tedavi Edilmemiş Menopoz	0-6.6
Hirsutizmde	1.7-20.6

2.9.3. Etki Mekanizması

Serbest testosteron, pasif veya kolaylaştırılmış difüzyon ile hücre zarını geçerek sitoplazmaya girer.

Hedef hücre içinde hücre içi reseptöre bağlanır. Birçok hücre sitoplazmasında testosteronu DHT'ye çeviren 5-alfa- redüktaz enzimi bulunur. Testosteron ve DHT için tek reseptör bulunur, fakat DHT'nin reseptöre bağlanma ilgisi testosterondan daha yüksektir. Androjen etkisinin ortaya çıkması için reseptör-hormon kompleksinin hücre

çekirdeğine etki etmesi gerekir. DHT-reseptör kompleksi, testosteron-reseptör kompleksinden daha fazla ilgi ile kromatine bağlanır. Bu DHT'nun niçin daha güçlü bir androjen olduğunun bir izahıdır. Testosteron, toplam RNA miktarını artırarak protein sentezini uyarır (139).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta seçimi

Çalışmamıza, Ocak 2019 ve Nisan 2019 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi infertilite polikliniklerine başvuran, 18-45 yaş arasında, 2003 Rotterdam ASRM/ESHRE tanı kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı konulan 45 hasta ile aynı yaş grubunda normal over yapısı ve rezervine sahip 45 kadın dahil edildi.

3.2. Çalışma protokolü ve etik prosedür

Bu çalışmada primer olarak polikistik over tanısı almış ve normal over yapısına sahip ayrı grup hastalar baz alınarak, AMH, serbest testosteron, total testosteron ve serbest androjen indeksinin klinik tanı ve over rezervi hakkında bilgi sahibi oluşta korele olup olmadığının araştırılması amaçlandı. Çalışma prospektif izlem çalışması olarak planlandı.

PKOS tanısı yeniden gözden geçirilmiş Rotterdam tanı kriterlerine göre oligo-anovulasyon (45 günden uzun sikluslar veya 6 siklus/yıldan az), klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm (FG skoru ≥8 veya artmış serum testesteron düzeyi) ve USG'de polikistik over yapısı (periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görümü veya en az bir over volümünün > 10 cm3 olması) kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu (155).

Tüm hastalardan alınan ayrıntılı anamnez ve yapılan tetkik incelemesi sonrasında herhangi bir sistemik hastalık ya da ilaç kullanımı, geçmiş 6 ay içinde glukokortikoid, antiandrojen gibi hormonal ilaç kullanımı ya da ovulasyon indüksiyonu tedavisi alma öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamıza katılan tüm hastaların etik kurul onamı ve detaylı açıklama yapılarak yazılı onamları alındı. İlk vizitte hastaların kilo ve boyları ölçülerek (Vücut ağırlığı (kg) / boy (m2)) formülüne göre 'Vücut kitle indeksi' (VKİ, Body mass indeks BMI) hesaplandı. Fazla kilololuk sınırı 25 kg/m2 ve üzeri olarak kabul edildi. Bel çevresi ölçülerek 80 cm'den küçük olanlar normal, 80-88 cm obezite eğilimli riskli grup ve 88 cm'den daha fazla olanlar santral obez olarak kabul edildi (156). Bel çevresi ölçümünde göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre baz alındı (157).

Hirsutizm skoru Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemine göre hesaplandı. Tüm hastalar aynı araştırmacı tarafından 9 anatomik bölgede

değerlendirildirilerek her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. 8'in altındaki skor normal kabul edilirken, 8'in üzerindeki skor patolojik olarak değerlendirildi (59).

Aynı araştırmacı tarafından hastalara menstrüel siklusun 2-5. günlerinde transvajinal ultrasonografide 3.5 mHz konveks prob (General Electric Logiq 7, USA) kullanılarak değerlendirme yapıldı. Myom, overde kist veya solid kitle gibi ilave patoloji saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirme için en iyi görüntülenen over seçildi. Ovaryan hacim ve 0.523 x en x boy x derinlik formulü ile hesaplandı.

3.3. Laboratuvar testleri

Kan örnekleri hastalardan, menstrüel sikluslun 3. ve 5. günleri arası olan erken foliküler fazda alındı. Venöz kan 8 saatlik açlığı takiben, ön koldan sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında alındı. Alınan kanlarda Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi merkez laboratuarında enzyme immunassay yöntemi ile (Roche Diagnostics, Cobas İntegra) AMH, LH, FSH, E2, prolaktin ve TSH ölçümleri yapıldı.

Ayrıca hastalardan 5cc'lik biyokimya tüpüne alınan serum örneklerinden Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilimdalı Laboratuarında enzyme immunassay yöntemi ile (Roche Diagnostics, Cobas İntegra) total testesteron, serbest testesteron, SHBG çalışıldı. Sonuçlar değerlendirilerek LH/FSH oranı ve serbest androjen indeksi (FAI) hesaplandı. Gruplar biyokimyasal ölçümler açısından istatistiksel olarak kıyaslanarak AMH ile androjen ölçümlerinin korelasyonu değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel analiz yöntemi

Çalışmada elde edilen veriler, Microsoft Excel ver 2013 programına girildi ve VKİ, LH/FSH, FAİ'ye ait formüller uygulanarak yeni değişkenler yaratıldı. Veri seti hazırlandıktan sonra SPSS ver 21.0 istatistik paket programına aktarılarak analiz edildi. İlk olarak numerik özellikteki değişkenler, ortalama, ortanca, standart sapma ve en alt-en üst değer (min-maks) hesaplanarak tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Daha sonraki aşamada her bir değişken için, hem PKOS hem de kontrol grubunda normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile sınandı. Normal dağılıma uymayan gruplar için iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Menstrual düzenlilik verisi kategorik olduğu için, gruplar arası karşılaştırmada ki-kare testi

kullanıldı. P değerinin (alfa tipi hata düzeyi) 0.05'ten küçük olduğu durumda, % 95'lik güven aralığında, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE BULGULAR

Araştırmaya alınan kişilerin yaşlarına bakıldığında PKOS grubunda ortalama yaş 30, kontrol grubunda ise 33,4'tü ($p<0,05$). İki grup arasında boy, ağırlık, BMI(kg/ m^2) ve bel çevrelerinin benzer olduğu saptandı ($p>0.05$). (**Tablo-7**)

Tablo7: Araştırmaya alınan PKOS olguları ve kontrollerin demografik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	İstastistik Ölçütler	PKOS (n:45)	Kontrol (n:45)	P değeri
Yaş (yıl)	Ort ± SD	30.02 ± 6.13	33.44 ± 6.63	0.013
	Ortanca	29	33	
	Min.-Maks	19 - 46	22 - 47	
Ağırlık (kg)	Ort ± SD	68.44 ± 8,84	65.18 ± 7.43	NS (0.06)
	Ortanca	67	63	
	Min.-Maks	55 – 93	54 – 95	
Boy (cm)	Ort ± SD	162.84 ± 2.67	161.93 ± 3.35	NS (0.2)
	Ortanca	163	162	
	Min.-Maks	158 -172	152 - 170	
BMI	Ort ± SD	25.80 ± 3.20	24.92 ± 3.35	NS (0.2)
	Ortanca	25	24	
	Min.-Maks	21 -35	20 - 38	
Bel çevresi (cm)	Ort ± SD	79.07 ± 10.00	77.42 ± 6.13	NS (0.4)
	Ortanca	78	76	
	Min.-Maks	62 - 102	67 - 93	

Hormonal parametreler karşılaştırıldığında hastaların bazal FSH, LH, LH/FSH oranı, PRL ve TSH değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gözlenmedi (**Tablo-2**). PKOS grubundaki E2 düzeyi, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü ($p=0.002$). Ayrıca polikistik over sendromlu hastalarda hesaplanan Ferriman-Galwey skoru kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksekti ($p=0.008$) (**Tablo-2**). Beklendiğine yakın şekilde PKOS olgularının %66,7'sinde adet düzensizliği görülürken bu oran kontrol grubunda %28,9'tü ($p=0.001$) (**Tablo 8**).

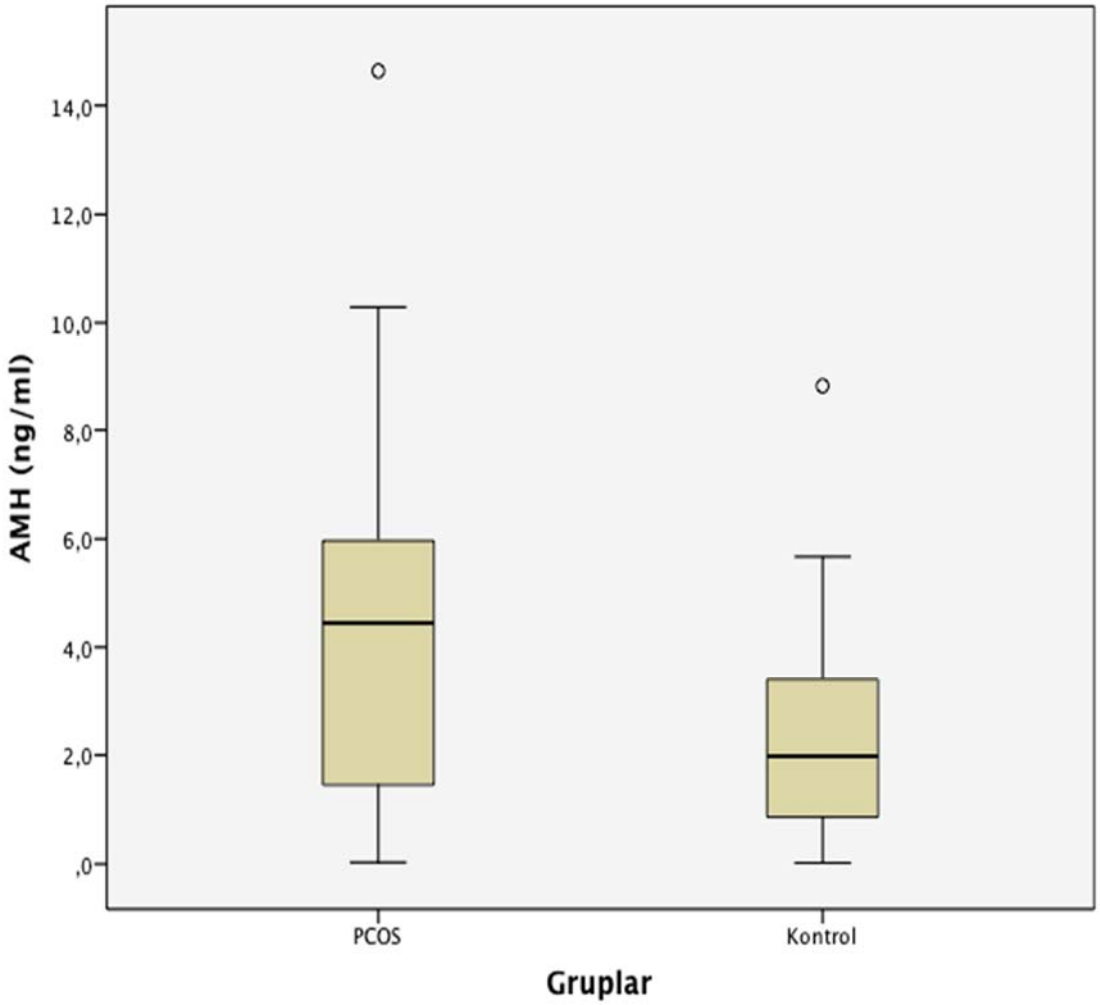
Tablo 8: Araştırmaya alınan PKOS olguları ve kontrol grubunun hormonal ölçümleri, Ferriman-Galwey skorları ve menstrual düzenlerinin karşılaştırılması

	İstastistik Ölçütler	PCOS (n:45)	Kontrol (n:45)	P değeri
FSH* (mlU/mL)	Ort ± SD	5.72 ± 1.78	6.53 ± 3.80	0.3
	Ortanca	5.48	5.48	
	Min.-Maks	3.15 – 9.84	2.01 – 27.39	
LH* (mlU/mL)	Ort ± SD	4.78 ± 2.67	4.73 ± 2.06	0.8
	Ortanca	4.22	4.08	
	Min.-Maks	1.19 – 12.74	1.70 – 10.24	
LH/FSH*	Ort ± SD	0.89 ± 0.58	0.80 ± 0.34	0.9
	Ortanca	0.68	0.75	
	Min.-Maks	0.23 - 3.15	0.34 - 1.95	
E2* (pg/mL)	Ort ± SD	39.60 ± 17.27	83.07 ± 117.01	0.002
	Ortanca	36	44	
	Min.-Maks	18 -99	22 -584	
TSH* (mlU/L)	Ort ± SD	1.97 ± 1.06	2.00 ± 0.89	0.6
	Ortanca	1.72	1.86	
	Min.-Maks	0.42 - 5.51	0.81 - 4.94	
Prolaktin* (ng/mL)	Ort ± SD	16.86 ± 10.29	16.33 ± 6.60	0.7
	Ortanca	1.72	1.86	
	Min.-Maks	2.20 - 61.00	4.35 – 38.23	
FGS*	Ort ± SD	10.71 ± 2.01	9.64 ± 1.38	0.008
	Ortanca	10	9	
	Min.-Maks	8 - 16	8 - 14	
Adet düzeni**	Düzenli - n(%)	15 (%.33.3)	32 (%71.1)	**0.001**
	Düzensiz- n(%)	30 (%66.7)	13 (%28.9)	

* Mann-Whitney U testi uygulandı.

** Ki-kare testi uygulandı. Test istatistiği değeri: 11.400

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada AMH düzeyinin PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu gözlendi (4.24 ± 3.12 vs 2.29 ± 1.91, p=0.001) (**Tablo-9**). AMH ölçümünün iki grup arasındaki dağılımı Grafik-1'de gösterilmiştir.



Grafik 1: AMH düzeyinin iki gruptaki düzeyleri ve dağılımı

Total testosteron ve SHBG düzeyleri gruplar arasında değişiklik göstermezken, serbest testosteron düzeyi PKOS grubunda daha yüksek ölçüldü (p=0.014) (**Tablo-9**). SHBG'nin PKOS grubunda daha düşük ölçülmesine karşın, total testosteron düzeyinin SHBG'ye oranlanarak ölçülmesiyle hesaplanan serbest androjen indeksi iki grup arasında benzerdi (2.20 ± 1.66 vs 2.49 ± 4.78, p=0.2) (**Tablo-9**).

Tablo 9: Gruplar arası AMH ve androjen ölçümlerin karşılaştırılması

	İstastistik Ölçütler	PKOS (n:45)	Kontrol (n:45)	P değeri
AMH (ng/ml)	Ort ± SD	4.24 ± 3.12	2.29 ± 1.91	0.001
	Ortanca	4.45	1.97	
	Min.-Maks	0.32 – 14.64	0.02 – 8.82	
Serbest testosteron (pg/mL)	Ort ± SD	1.12 ± 0.95	0.92 ± 0.56	**0.014**
	Ortanca	0.95	0.81	
	Min.-Maks	1.19 – 12.74	0.01 – 3.83	
Total testosteron (ng/mL)	Ort ± SD	0.89 ± 0.58	0.80 ± 0.34	0.2
	Ortanca	0.68	0.75	
	Min.-Maks	0.23 - 3.15	0.34 - 1.95	
SHBG (nmol/L)	Ort ± SD	17.76 ± 9.99	19.64 ± 12.97	0.7
	Ortanca	18.28	15.74	
	Min.-Maks	2.91 -38.34	1.10 -57.21	
FAİ	Ort ± SD	2.20 ± 1.66	2.49 ± 4.78	0.2
	Ortanca	1.65	1.41	
	Min.-Maks	0.39 – 8.46	0.28 – 31.93	

Tüm karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi uygulandı.

Tablo 4'te, AMH düzeyinin her iki grupta da yaş ile negatif korelasyonu olduğu yani yaşın artmasıyla AMH düzeyinin azaldığı görülmektedir. Boy, ağırlık ve bel çevresi ile AMH düzeyinin her iki grupta da korelasyonu saptanmamış olup, sadece kontrol grubunda BMI'nin AMH ile pozitif korelasyonu saptandı (r:0.44).

AMH düzeyinin artışıyla her iki grupta da FSH düzeyi azaldığı görüldü. LH düzeyinin ise PKOS grubunda AMH ile pozitif korelasyon gösterirken kontrol grubunda

negatif korelasyon gösterdiği izlendi. LH/FSH oranında sadece PKOS grubunda 0.44'lük bir pozitif korelasyon ortaya çıktı (**Tablo-10**).

E2 düzeyi AMH ile karşılaştırıldığında ise AMH'nın PKOS grubunda E2 ile pozitif korelasyonu varken kontrol grubunda negatif korelasyonu olduğu görüldü. Diğer bir söylemle; PKOS grubunda AMH artışının yanında E2'de de artış saptanırken kontrol grubunda AMH artarken E2'nin azaldığı saptandı (**Tablo-10**).

Tablo 10: AMH düzeyinin diğer parametreler ile (ölçüm değerleri) korelasyon katsayıları (r değerleri)

	PCOS (n:45)	**Kontrol (n:45)**
Yaş	-0.54	-.045
BMI	-	0.44
Hormonlar		
FSH	-0.43	-0.37
LH	0.30	-0.27
LH/FSH	0.44	-
E2	0.23	-0.34
Total Testosteron	0.30	0.27
Serbest Testosteron	0.36	-
FGS	-	0.40
TSH	-0.34	-
SGBT	-	-
PRL	-	-
FAİ	-	-

Testosteronun hem serbest hem de total düzeyi PKOS grubunda AMH ile pozitif korelasyon göstermekte, ancak bu korelasyon kontrol grubunda sadece total testosteron ile mevcut olup, serbest testosteron ile korelasyon olmadığı saptandı (**Tablo-10**).

Ferriman-Galwey skorunun kontrol grubunda AMH ile pozitif korelasyonu saptanırken, SHBG ve serbest androjen indeksinin hiçbir grupta AMH ile korelasyonu olmadığı görüldü (**Tablo-10**).

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Prevelansı reprodüktif yaştaki kadınlarda %5-10 olarak belirtilmektedir (158). Çeşitli sınıflandırmalar içerisinde evrensel olarak en çok kabul gören 2003 Rotterdam konsensusudur. Buna göre bozulmuş yumurtlama fonksiyonuna sekonder oligomenore veya amenore, hiperandrojenizmin biyokimyasal veya klinik kanıtı ile sonografide polikistik over fenotipi görülmesi PKOS tanı kriterleridir (16).

PKOS'de androjenlerin kanda yükselmesi ovulasyonu bozarak sendromun belirti ve bulgularının şiddetlenmesine neden olmaktadır, dolayısıyla doğru ölçümleri ve takipleri hastalığın tanı ve tedavisinde kritik öneme sahiptir. Günümüzde normal folikül gelişimi için gerekli olan androjen seviyesi yüksekliğinin, fertilite için gerekli oosit büyüme ve olgunlaşmasında da önem arzettiği hipotezi giderek daha fazla kabul görmektedir (159).

Çalışmalarda ilerleyen yaşla beraber azalan androjen seviyesinin over rezervini etkileme potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir. (160).

Küçük yaşlardan itibaren yüksek androjene maruz kalan PKOS hastalarında androjen reseptörlerindeki değişikliğin ileri yaşta fonksiyonel hipoandrogenizme neden olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır (161). Ovaryan rezervi düşük olan hastalarda androjen düzeylerinin de düşük olduğunu bildiren çalışmaların etkisiyle son 10 yıl içinde ovaryan fonksiyonların ve kadın fertilitesinin desteklenmesinde androjen prekürsörleri kullanılması gündeme gelmiştir (162).

AMH, preantral granuloza hücrelerinden salınan peptid yapılı bir hormondur. Son yıllarda ovaryan rezervin öngörülmesinde oldukça popüler olmuş bir yöntemdir. AMH'nin androjenlerle ilişkisi pek çok çalışmanın verilerinde indirekt olarak bildirilmiş ancak net bir korelasyon ortaya konulmamıştır. Çalışmalarda AMH'nin erken foliküler fazda 3-8mm boyutlarındaki foliküllerde başlayan sekresyonunun, folikül gelişimi FSH bağımlı hale geldiğinde (siklik reqruitment) azalmaya başladığını, FSH reseptörleri artışının AMH düzeyi ile negatif korele olduğu bildirilmiştir (163).

Granuloza hücrelerinde östrojen üretimi için FSH tarafından indüklenen aromataz işlevinin AMH ile inhibe olduğu bildirilmiştir (164,165). AMH'nin bu etkisinin CYP 19 geninin disregülasyonuna bağlı olduğu savunulmuştur (166). Siklusun başında AMH'nin E2 sentezini inhibe ederken, foliküler fazın sonuna doğru artan E2

seviyelerinin AMH üzerinde negatif etkisi olmaktadır (137,167). Bizim çalışmamızda da buna paralel olarak normoovulatuar kontrol grubunda AMH'nin E2 ile negatif korelasyonu olduğu görüldü. Ancak normal fizyolojinin bozulduğu PKOS grubunda AMH arttıkça E2 düzeylerinin de arttığı gözlendi. Bu sonuç Didier ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları bir derlemede bahsedilen 'granuloza hücrelerinde AMH, FSH, E2 ve androjenlerin dahil olduğu intrinsik regülasyonun bozulduğu' hipotezine uygun düşmektedir (168).

Androjenlerin temel kaynağının teka hücreleri olduğu bilinse de, erken foliküler fazda aromatizasyona hazırlık için granuloza hücrelerinde görülen androjen reseptör artışının, preantral granuloza hücrelerinin potensini gösteren antimüllerian hormonun düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (169). Nitekim 2003 yılında yapılan bir araştırmada serumda androjen artışının granuloza hücrelerinde AMH sekresyonunu artırdığı bildirilmiş (101); başka bir çalışmada ise androjen replasmanı yapılan hastalarda AMH seviyesinin anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir (101).

Prematür adrenarş tanısı alan çocuklarda AMH düzeylerinin PKOS gelişimini öngörmede kullanılıp kullanılamayacağının araştırıldığı bir çalışmada AMH seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş (3.19±2.24 vs 4.7±2.7), testosteron ve DHEA seviyeleri prematür adrenaşlı kızlarda yüksek olmasına karşın AMH ile aralarında korelasyon saptanmamıştır (DHEAS(P=0.2), testosteron(P=0.9) (170).

Çalışmamızda AMH ve serbest testosteron ölçümünün yapılamadığı laboratuarlarda, serbest androjen indeksinden faydalanarak, klinik tanı ve over rezervi hakkında bilgi sahibi olup olunamayacağı ihtimalinin araştırılması hedeflendi. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada beklendiği gibi AMH düzeyinin PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu gözlendi (4.24 ± 3.12 vs 2.29 ± 1.91, p=0.001). PKOS grubunda total ve serbest testosteronun kontrol grubundan daha yüksek, SHBG düzeylerinin daha düşük olduğu saptandı. Total testosteron ve SHBG için farklar anlamlı bulunmazken, serbest testosteron düzeyinin PKOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi (p=0.014) (Tablo-9).

Erken foliküler fazda tespit edilen yüksek serbest androjen indeksi, polikistik over hastalığının sensitif ve spesifik bir belirtisi olabilir. Bizim çalışmamızda SHBG'nin PKOS grubunda daha düşük ölçülmesine karşın, total testosteron düzeyinin SHBG'ye oranlanarak ölçülmesiyle hesaplanan serbest androjen indeksi iki grup arasında benzerdi (2.20 ± 1.66 vs 2.49 ± 4.78, p=0.2) (Tablo 3).

Çalışmalarda serbest androjen indeksinin bazı biyokimyasal parametrelerle iyi uyum sağlamamasına rağmen, klinik bulgularda çok iyi uyum sağladığı iddia edilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda hiperandrojenizmin klinik bulgusu olan hirsutizmin dokümante edildiği Ferriman-Galwey skoru açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Kontrol grubunda hirsutizm skoru ile AMH arasında pozitif korelasyon saptanırken (Tablo-10), androjenlerle klinik korelasyon bulunmadı.

Araştırmamızın sonucunda testosteronun hem serbest hem de total düzeyinin PKOS grubunda AMH ile pozitif korelasyon göstermekte olduğu , ancak bu korelasyon kontrol grubunda sadece total testosteron ile mevcut olup, serbest testosteron ile korelasyon olmadığı saptandı (Tablo-10). Veriler androjen artışının granuloza hücrelerinde AMH sekresyonunda artışa neden olduğunu savunan çalışmaları desteklemektedir (101,171).

Sonuçlar; normoandrojenik PKOS'li hastalara göre hiperandrojenik olanlarda AMH'nin daha yüksek bulunduğu çalışmalarla da paralellik göstermektedir (172,103,173).

Buna göre PKOS'deki lokal androjenik hakimiyetin granuloza hücrelerinde aromatizasyonun kontrolünde AMH, FSH, E2 ve androjenler arasındaki ilişkileri değiştirerek androjen reseptörlerinde değişikliğe yol açtığı, artan testosteronun preantral foliküllerden egzajere AMH sekresyonunu indüklediği tezi güçlenmektedir.

Serbest testosteronun normoovulatuar grupta AMH ile korele olmamasının nedeni, bu grupta SHBG düzeylerinin nispeten daha yüksek olması ve foliküler fazdaki östrojen dominant ortamın daha çok korunmuş olması sebebiyle androjen reseptörlerinin sensitivitesindeki farklılıklar olabilceği; yine SHBG ve serbest androjen indeksinin AMH değişikliğinden etkilenmemiş bulunması da granuloza hücrelerindeki reseptör sensitizasyonundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda polikistik over sendromlu hastalarda AMH seviyelerinin normal over yapı ve rezervine sahip hastalara oranla yüksek olduğu, testosteronun hem serbest hem de total düzeyinin AMH ile pozitif korelasyon gösterdiği, AMH düzeyi arttıkça estradiolün de arttığı bulunmuştur. Ancak primer amaç olarak belirlediğimiz over rezervi tayininde androjenlerin kullanılmasını önermek için yeterli veriye ulaşılamamıştır. AMH ile androjenler arasındaki ilişkinin daha net anlaşılması ve mekanizmanın normal ve PKOS'lu hastalarda nasıl işlediğinin ortaya çıkarılması için daha geniş ölçekli, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın, PKOS'de AMH disregülasyonunun kronolojisini aydınlatmak için yapılacak moleküler çalışmalara baz olacağı inancındayız.

6. KAYNAKÇA

1. Azziz R., Woods KS., Reyna R., Key TJ., Knochenhauer ES., Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. JCEM. 89: 2745-9, 2004
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. Pabuccu R, Göktolga Ü, Adolesan Polikistik Over Sendromu
6. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl JMed 2005; 352:1223–1236.
7. Leon Speroff, RH Class, NG Kase. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Anovulation and The Polycystic Ovary. Chapter 12. 465-491, Galenos, Philadelphia, 2005
8. Tulandi T, Watkin K, Tan SL. Reproductive performance and three dimensional ultrasound volume determination of polycystic ovaries, Am J Obstet Gynecol. 1935; 29:181-191
9. Speroff L, Fritz M. A: Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility, Chapter 12. Anovulation and The Polycystic Ovary. 2011
10. 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.
11. 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.
12. 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. JCEM. 91: 4237–4245, 2006.

13. Hassan A, Gordon CM. Polycystic ovary syndrome update in adolescence. Curr Opin Pediatr. 2007; 19: 389-397
14. Fulghesu A, Magnini R, Portoghese E, Angioni S, Minerba L, Melis G, Obesity-Related Lipid profile and altered insulin incretion in adolescents with polycystic ovary syndrome. Journal of Adolescent Health 2010 Oct.;474-481
15. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, Labate AM, Venturoli S, Paradisi R, Zannarini L. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. Horm Res. 1993;39:179-87.
16. 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;81: 19-25.
17. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. Med J aust. 1998; 169:537-540
18. Taylor Ann E: Polycystic Ovary Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 877-903
19. Legro RS., Chiu P., Kunselman AR., Bentley CM., Dodson WC., Dunaif A. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. JCEM. 90: 2571–2579, 2005
20. Saymay S, Aydın Y, Atakul N, Aydogan B, Kaleli S. Relation of antimullerian hormone with the clinical signs of hyperandrogenism and polycystic ovary morphology. Gynecol Endocrinol. 2014;30:130-4.
21. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insülin ratio is a useful measure of insülin sensivity in women with polycystic ovary syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab.. 1998; 83:2694-2698
22. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: New perspective on an old problem. South Med J. 2001; 94:190-196.
23. Michelmore KF., Balen AH., Dunger DB., Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. Clin Endocrinology. 51:779-86., 1999

24. Taylor Ann E. Polycystic Ovary Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 877-903.
25. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1999; 28: 397-407.
26. Acien P, Ouereda F, Matallin P, et al. Insulın, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. Fertil Steril 1999;72: 32-40.
27. Tsilchorozidou T,Overton C, Convay S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 2004;1-28, Matthaei S, Stumvoli M, Kellerer M, Haring HU 2000 Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. Endocr Rev 21:585–618, Salehi M, Vera-Bravo R, Sheikh A, Gouller A, and Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity?Metabolism 2004;358- 3715
28. Tsilchorozidou T, Overton C, Convay S.G. The Pathophysology of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 2004;60:1-28.
29. Barnes R, Rosenfield RL: The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. Ann Intern Med 1989;110:386-399.
30. Taylor AE. Polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 1998;27:877-902.
31. Nelson et al. The biochemical basis for increased testosteron production in theca cells propogated from patients with PCOS. JCEM 2001;5925-5933
32. Çolak R, Kelestimur F, Ünlühızarcı K et al. Acomparison between the effects of low dose (1mg) and standart dose (250 mg) ACTH stimulation p450c17_enzyme activity in women with polycystic ovary synrome. Eur J Endocrinol 2002;473-477
33. Gilling-Smith, Willis DS, Beard et al. Hypersecretion of androstenedion by isolated thechal cells from PCOS. Jcem 1994;79:1158-1165
34. Aziz R, Black V, Hines GA et al. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic pituitary adrenal axis. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2317-2318
35. Rager KM, Omar HA. Androgen eccess disorders in women: the severe insülin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. Scientific World Journal. 2006;6:116-21
36. Gharani N, Waterworth DM, Williamson R, et al. 5’ polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women polycystic ovaries .

J Clin Endocrinol Metab 81:4174,1996, Witchel SF, Aston CE. The role of hetterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 13:1315-1317,2000

37. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Policystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: Analysis of 29 polycystic ovary syndrom and 10 control families. J Clin Endocrinal Metab 84:38-43,1999
38. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. Endocrinology2004;180:132-137
39. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. Best Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004;18:671–683.
40. Achard C, Thiers J. Le virilizme pilaire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabetes des femmes a barb) Bull Acad Natl Med 1921;86:51-64
41. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, MartinMM, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. N Engl J Med 1976;294:739–42
42. Burghen G.A, Givens J.R, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenisn with hyperinsülinism in polycystic ovary didease. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50:113-116
43. Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. Clin Med Res 2004;2:13-27.
44. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. Fertil Steril 1983;40:237-41
45. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and FSH release by cultured pituitary cells. Endocrinolagy 1981;108:1441-9
46. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RE. Polycystic ovary syndrome as afrom functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. Endrocr Rev 1995;16:322-53
47. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. Obstet Gynaecol Survey 1999; 18: 403-413.
48. Carmina E. Prevalence of idiopathic hirsutism. Eur J Endocrinol 1998;139:421- 23, Glueck CJ, Papanna R, Wang P et al. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. Metabolism 2003;52:908-15

49. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. Hum Reprod 1995;10:2107-111
50. Falsetti L., Gambera A., Andrico S., Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. Gynecol Endocrinol. 16: 275–284, 2002
51. Imani B., Eijkemans MJ., te Velde ER, Habbema JD., Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oliaoamenorrheic infertility. Clin Endocrinol Metab. 83: 2361-2365, 1998
52. Legro RS., Kunselman 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. JCEM. 84: 165–169, 1999
53. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility. Williams &Wilkins, Baltimore. 256-257, 197
54. Barnes R, Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. AnnIntern Med. 110:386-399, 1989)
55. Hart R., Hickey M., Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries andpolycystic ovary syndrome. BPRCOG. 18:671–683, 2004
56. Ferriman D.,Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. JCEM. 21: 1440–1447, 1961, Archer JS., Chang RJ. Hirsutism and acne in PCOS. BPRCOG. 18:737–754, 2004
57. 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.
58. 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.
59. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1961; 21:1440–1447.
60. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol., 2004; 18(5):737–754.

61. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycytic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. Clin Endocrinology 1999; 151: 779
62. Kousta E., White DM., Cela E., McCarthy MI., Franks S. The prevalence of polycystic ovaries in women withinfertility. Hum Reprod. 14: 2720-2723, 1999
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Chang RJ. Ovorian steroid secretion in PCOS. Seminars Reprod Endocrinology 1984; 2: 244-246
67. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev 1997;18:774-800, Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A 1993 Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. Am J Physiol 264:197–202
68. Hendriks ML, König T, Soleman RS, Korsen T, Schats R, Hompes PG, Homburg R, Lambalk CB. Influence of ovarian manipulation on reproductive endocrinology in polycystic ovarian syndrome and regularly cycling women. Eur J Endocrinol 2013;169:503-10
69. 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.
70. Kent SC and Legro RS. Polycystic ovary syndrome in adolescents. Adolesc Med 2000 13,73-8883
71. Emoto M,Nishizawa Y,Maekawa K,Hiura Y,Kanda H,Kawagishi T,Shoji T,Okuno Y,Morii H.1999 Homeostasis model assesment as a clinical index of insulin

resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas.Diabetes Care 1999; 22:818-82284

72. Keskin, M, Kurtoglu, S, Kendirci, M, et al. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. Pediatrics 2005; 115:e500, Reinehr, T, Andler, W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. Arch Dis Child 2004; 89:419
73. Sahmay S, Guralp O, Senturk LM, Imamoglu M, Irez T. Serum anti-mullerian hormone concentrations in reproductive age women with and without polycystic ovary syndrome: the influence of body mass index. Reprod Med Biol. 2011;10:113-120
74. Bayrak A, Terbell H, Urwitz-Lane R, Mor E, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Acute effects of metformin therapy include improvement of insülin resistance and ovarian morphology. Fertil Steril. 2007; 87:870-5
75. Mc Conway MG., Johnson D., Kelly A., Griffin D., Smith J., Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. Ann Clin Biochem. 37: 717-23, 2000
76. Ahima RS., Prabakaran D., Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadien rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeastasis and neuroendocrine function. J Clin Invest. 101: 1020-7, 1998
77. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? Endocr Rev. 24: 302-12, 2003
78. Norrelund H., Gravholt CH., Englaro P., Blum WF., Rascher W., Chistiansen JS., Jorgensen JO. Increased levels but preserved diurnal variation of serum leptin in GH-deficient patients: Lack of impact of different modes of GH administration. Eur J Endocrinol. 138: 644-52, 1998
79. Hardiman P., Pillay OC., Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. Lancet. 361: 1810-2, 2003
80. Pierpoint T., McKeigue PM., Isaacs AJ., Wild SH., Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. J Clin Epidemiol. 51: 581-6, 1998

81. Fraser S., Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow- up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. BPRCOG 18:813–823, 2004
82. Balen A., Laven J., Tan S., Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Hum Reprod Update. 9:505–514, 2003
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Knebelmann, B., Boussin, L., Guerrier, D., Legeai, L., Kahn, A., Josso,N.,et al Anti-Müllerian hormoneBruxelles: 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.
88. Behringer, R.R., Finegold, M.J. & Cate, R.L. Müllerian inhibiting substance function during mammalian sexual development. Cell 1994; 79:415–25.
89. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Gram N, Muller J, Cate RL, Skakkebak NE. Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:3836–3844.
90. Durlinger ALL, Gruijters MJG, Kramer P, et al. Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. Endocrinology. 2002; 143:1076–1084.
91. Rajpert-De Meyts, E., Jorgensen, N., Graem, N., Müller, J., Cate, R.L., Skakkebaek and Metabolism, 1999; 84:3836–44.
92. Baarends, W.M., Uilenbroek, J.T., Kramer, P., Hoogerbrugge, J.W., van Leeuwen, E.C., Themmen, A.P., e 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.

93. Weenen C, Laven JSE, von Bergh ARM, et al. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. Mol Hum Reprod. 2004; 10:77–83.
94. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, et al. Which follicles make the most anti-Mullerian 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.
95. 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.
96. van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, et al. Comparison of inter- and intra- cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts. Hum Reprod. 2010; 25(1):221–227.
97. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. Hum Reprod. 2003; 18:323–327.
98. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:318–323.
99. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. Fertil Steril. 2002; 77:357– 362.
100. 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.
101. 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.
102. 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.

103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruokonen 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.
107. 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.
108. Josso, N., di Clemente, N., Gouedard, L. Anti-Müllerian hormone and its receptors. Molecular and Cellular Endocrinology 2001; 179:25–32.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.

114. Tsafriri, 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.

115. 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.

116. 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.

117. Lee, M.M., Donahoe, P.K., Hasegawa, T., Silverman, B., Crist, G.B.,Best, S., et al. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levelsfrom infancy to adulthood. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1996; 81:571–6.

118. 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.

119. 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.

120. 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.

121. 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.

122. 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.

123. 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.

124. 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

125. 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.

126. Richardson, S.J. & Nelson, J.F. Follicular depletion during the menopausal transition. Annals of the New York Academy of Sciences 1990; 592,13–20.

127. 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.

128. 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.

129. 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.

130. 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.

131. 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.

132. 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.

133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. Robert K.Murray, Daryl K.Granner, Peter A.Mayers, Victor W.Rodwell: Harper's Biochemistry;Appleton&Lange, International edition, 1993
140. Artur C.Guyton, John E.Hall: Textbook of Medical Physiology;W.B. Saunders International edition,1996
141. Ooi DS, Innanen VT, Wang D, Chong GL, Donnelly JG, Arseneault JJ, Pronovost C, Wells G. :Establishing reference intervals for DPC's free testosterone radioimmunassay.Clin Biochem 1998;31:15-21
142. Vermeulen, Verdonck, Kaufman: Journal of Clinic Endocrinology:1999;84:3666 15-Leo Vankrieken:Testosterone and the Free Androjen Index; www.dpcwep.com DPC,1997
143. Haning RV Jr, Carlson IH, Shapiro SS, Nolten WE :Testosterone free index correlates best with dehydroepiandrosterone sülfate. Fertil Steril. 1981 Dec;36 (6):757-65

144.Rucker D, Ezzat S, Diamandi A, Khosravi J, Hanley DA :IGF-1 and testosterone levels as predictors of bone mineral density in healthy, community dwelling men. Clin Endocrinol (Oxf). 2004 Apr;60 (4):491-9

145.Maturana MA, Spritzer PM :Association between hyperinsulinemia and endogenous androgen levels in peri and post menopausal women. Metabolism. 2002 Feb; 51 (2):238-43

146.Ibanez L, Potau N, Ong K, Dunger DB, De Zegher F :Increased bone mineral density and serum leptin in non-obese girls with precocious pubarche: relation to birtweight and hyperinsulinism. Horm Res. 2000;54 (4): 192-7

147.Willoughby DS, Taylor L :Effects of sequential bouts of resistance exercise on androgen receptor expresion. Med Sci Sports Exerc. 2004 Sep;36 (9):1499-506

148.Eden JA, Carter GD, Jones J, Alaghband-Zadeh J, Pawson M :Factor influencing the free androjen index in a group of subfertile women with normal ovaries. Ann Clin Biochem. 1988 Jul; 25 (Pt4): 350-3

149. Pamela C. Champe, Richard A. Harvey: Lippincott's Biochemistry. Türkçe çev. Nobel Tıp Kitabevi, 1996

150.Gryngarten M, Bedecarras P, Ayuso S, Bergada C, Campo S, Escobar ME :Clinical assesment and serum hormonal profile in prepubertal hypertrichosis. Horm Res. 2000; 54 (1): 20-5

151.Rexrode KM, Manson JE, Lee IM, Ridker PM, Sluss PM, Cook NR, Burning JE :Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. Circulation. 2003 Oct 7 ; 108 (14):1688-93

152.Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, Payne NN, Bouchard P, Giudice LC, Fauser BC :Free androjen index and leptin are the most prominent endocrine predictors of ovarian response during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Feb; 85 (2) : 676-82

153.Calgary Laboratory Services:www.calgarylabservices.com 36-London Laboratory Services Group:www.lhsc.on.ca

154.Thomas E.Andreoli, J.Claude Bennett, Charles J.Carpenter, Fred Plum, Lloyd H.Smith,Jr: Cecil Essentials of Medicine;W.B.Saunders,1995

155.Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome: The Rotterdam Criteria Are Premature Ricardo Azziz,The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 91, Issue 3, 1 March 2006, Pages 781–785

156. Booth ML, Hunter C, Gore CJ, Bauman A, Owen N.The relationship between body mass index and waist circumference: implications for estimates of the population prevalence of overweight. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24:1058-61

157. WHO. 1988. Measuring obesity-classification and description of anthropometric data. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; Eur/ICP/ NUT 125-0612v

158. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet 2007;370:685–697. et al., 2007

159. Prizant H, Gleicher N, Sen A. Androgen actions in the ovary: balance is key. J Endocrinol. 2014;222:R141–151

160. Kushnir MM, Blamires T, Rockwood AL, Roberts WL, Yue B, Erdogan E, et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for androstenedione, dehydroepiandrosterone, and testosterone with pediatric and adult reference intervals. Clin Chem. 2010;56:1138–47

161. Vitaly A. Kushnir, Noy Halevy, David H. Barad, David F. Albertini and Norbert Gleicher, Relative importance of AMH and androgens changes with aging among non-obese women with polycystic ovary syndrome, Journal of Ovarian Research (2015) 8:45

162. Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, Lee HJ, et al. Starting and resulting testosterone levels after androgen supplementation determine at all ages in vitro fertilization (IVF) pregnancy rates in women with diminished ovarian reserve (DOR). J Assist Reprod Genet. 2013;30:49–62

163. Park HT, Cho GJ, Ahn KH, Shin JH, Kim YT, Hur JY, Kim SH, Lee KW, Kim T. Association of insulin resistance with antimullerian hormone levels in women without polycytic syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72:26-31

164. Andersen CY, Byskov AG. Estradiol and regulation of anti-Mullerian hormone, inhibin-A, and inhibin-B secretion: analysis of small antral and preovulatory human follicles' fluid. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4064–4069

165. Dumesic DA, Lesnick TG, Stassart JP, Ball GD, Wong A, Abbott DH. Intrafollicular anti-Mullerian hormone levels predict follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone (FSH) in normoandrogenic ovulatory women undergoing gonadotropin releasing-hormone analog/recombinant human FSH therapy for in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil Steril 2009;92:217–221

166. Grossman MP, Nakajima ST, Fallat ME, Siow Y. Mullerian-inhibiting substance inhibits cytochrome P450 aromatase activity in human granulosa lutein cell culture. Fertil Steril 2008;89:1364–1370
167. Lashen H, Dunger DB, Ness A, Ong KK. Peripubertal changes in circulating anti-Mullerian hormone levels in girls. Fertil Steril 2013;99:2071–2075
168. Didier Dewailly, Geoffroy Robin, Maëliss Peigne, Christine Decanter, Pascal Pigny and Sophie Catteau-Jonard, Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary, Human Reproduction Update, Vol.22, No.6 pp. 709–724, 2016
169. Hsueh AJ, Billig H, Tsafriri A. Ovarian follicle atresia: a hormonally controlled apoptotic process. Endocr Rev 1994;15:707–724
170. Preneet Cheema Brar, MD1, Elena Dingle, MD, Daniela Ovadia, MD, Sarah Pivo, MD, Veeramac Prasad, PhD, Raphael David, MD, Interpretation of androgen and anti-Mullerian hormone profiles in a Hispanic cohort of 5- to 8-year-old girls with premature adrenarche, Ann Pediatr Endocrinol Metab 2018;23:210-214
171. Caanen MR, Soleman RS, Kuijper EA, Kreukels BP, De Roo C, Tilleman K, De Sutter P, van Trotsenburg MA, Broekmans FJ, Lambalk CB. Anti-Mullerian hormone levels decrease in female-to-male transsexuals using testosterone as cross-sex therapy. Fertil Steril 2015;103:1340–1345
172. Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Gal M, Ben-Chetrit A, Algur N, Zylber-Haran E, Brooks B, Huerta M, Spitz IM. Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. Hum Reprod 2005;20:1814–1819
173. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009;296:E238–E243