

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU ADOLESANLARDA ANTI  
MÜLLERİEN HORMON (AMH) VE İNSÜLİN LİKE PEPTİT 3  
(INSL3) DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ VE TANI  
BELİRTECİ OLARAK KULLANIMININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ayça KÖMÜRLÜOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak hazırlanmıştır.**

**ANKARA  
2015**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU ADOLESANLARDA ANTI  
MÜLLERİEN HORMON (AMH) VE İNSÜLİN LİKE PEPTİT 3  
(INSL3) DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ VE TANI  
BELİRTECİ OLARAK KULLANIMININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ayça KÖMÜRLÜOĞLU  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU**

**ANKARA  
2015**

## TEŞEKKÜR

Tezimin tüm basamaklarında tecrübe, bilgi ve desteğini benimle paylaştığı, öğretici kimliğini ve bilgisini sadece tıp alanında değil iyi bir araştırmacı olmam için de kullandığı, fikirleri ile çalışmayı zenginleştirdiği, çalışma sonuçlanana kadar gösterdiği sabrı ve özeni için tez danışmanım Prof.Dr. Ayfer Alikaşifoğlu 'na

Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda çalıştığım süre içinde eğitimim ve çalışmam için emek veren Prof.Dr. E.Nazlı Gönç'e, Prof.Dr. Z.Alev Özön'e, Prof.Dr. Nurgün Kandemir'e

Uzmanlık eğitimim sürecindeki emekleri, zor günlerimdeki destekleri için ana bilim dalı başkanımız Prof.Dr. Hasan Özen'e

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübe paylaşımlarını eksik etmeyen, her fırsatta hekimlik sanatını öğretmek için çabalayan değerli hocalarıma

Tezimin laboratuvar çalışmaları sırasında emek vermiş olan Çocuk Endokrinoloji Laboratuvarı çalışanlarına

Bana huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan ve çalışma ortamımı paylaşmaktan mutluluk duyduğum Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı çalışanlarına

Tezimin radyolojik çalışmaları için emek veren Uzm.Dr. Nursun Özcan'a

Hastanedeki yorucu günlerime mutluluk ve eğlence katan, hepsini tanımaktan ayrı ayrı mutluluk duyduğum, hayatımın en güzel günlerini birlikte geçirdiğim asistan arkadaşlarıma

Bitmeyen öğrencilik hayatımda her zaman yanımda olan ve beni destekleyen canım annem Zuhale Kömürlüoğlu'na, biricik babam Necati Kömürlüoğlu'na ve sevgili kardeşim Erdi Kömürlüoğlu'na

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Ayça Kömürlüoğlu

Ankara 2015

## ÖZET

**Kömürlüoğlu A, Polikistik over sendromlu adolesanlarda serum Anti Müllerien Hormon (AMH) ve İnsülin Like Peptit 3 (INSL3) düzeylerinin belirlenmesi ve tanı belirteci olarak kullanımının değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Ankara, 2015.**

Polikistik over sendromu (PKOS) genetik ve çevresel nedenlerle ortaya çıkan kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize bir bozukluktur. Peripubertal başlangıçlıdır. Genellikle oligomenore veya amenore ile kendini gösteren kronik anovulasyon vardır. Hiperandrojenizmin klinik bulguları olan hirsutizm, akne ve alopesi görülebilir. İnsülin direnci, hiperandrojenizm, Luteinize edici hormon (LH) fazlalığı ve ultrasonografide polikistik over görüntüsü laboratuvar bulgularıdır, serum androjen düzeyleri yükselmiştir.

INSL3 ve AMH memeli gonadlarında üretilen peptitlerdir. Anti Müllerien hormon (AMH), transforming growth faktör  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ailesinin bir üyesidir. Kadınlarda overin granuloza hücrelerinde sentezlenir. İnsülin Like Peptit-3 (INSL3) ise insülin relaksin ailesinin bir üyesidir, küçük antral folliküllerdeki teka hücrelerinden ve korpus luteum ile over stromasından salınır. Literatürde PKOS'li erişkin hastalarda AMH düzeyinin 2-3 kat hatta daha fazla yükseldiği gösterilmiştir. Bunun nedeni preantral ve küçük antral foliküllerin sayıca çoğalması nedeniyle follikülogenezde meydana gelen aşırı yığılma ve granuloza hücrelerinde sağlıklı kadınlara göre aşırı olan AMH sentezidir. INSL3 düzeyi de polikistik over sendromlu kadınlarda, dolaşımdaki normal düzeyin neredeyse iki katı olarak saptanmıştır, bu da artan kistik follikül sayısı ile ilişkilendirilmiştir. PKOS olgularında AMH ve INSL3 düzeylerindeki artışın teka ve granuloza hücrelerinde bir disfonksiyonu yansıttığı kabul edilmektedir.

PKOS, AMH ve INSL3 ile ilgili PKOS tanı ve takibinde kullanımına dair erişkin bireylerde yapılan çalışmalar bulunmakta, ancak adolesan döneme ait benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma adolesan yaş grubunda polikistik over sendromu olan olgular ile kontrol grubundakilerin serum AMH ve INSL3 düzeylerini saptamak ve PKOS'de tanı belirteci olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek amacıyla yapıldı. Androjen ve gonadotropin düzeyleri, ultrasonografi bulguları ile AMH ve INSL3 düzeyleri arasındaki ilişki incelendi.

Çalışmamız 01/07/2014-01/03/2015 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma grubunu 2003 Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan 12-18 yaş arası 50 kız olgu, kontrol grubunu ise aynı yaş grubundaki 25 sağlıklı adolesan oluşturdu. Tedavi alan PKOS tanılı olgular çalışma grubuna alınmadı. İlk menarş tarihinden itibaren en az 2 yıl ve üzerinde bir süre geçmesi şartı arandı.

PKOS 'li adolesanlarda AMH düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. PKOS grubu ile kontrol grubu arasında INSL3 düzeyi bakımından ise anlamlı fark yoktu. AMH düzeyi ortalama over hacmi ve ortalama antral follikül sayısı ile kuvvetli derecede korele saptandı. AMH düzeyi androjen düzeyleri ile korele idi, bu hiperandrojenizm belirteci olarak da kullanılabilceğini göstermektedir. Amenoreik ve oligomenoreik bireylerde ortalama AMH düzeyi adet düzeni normal olanlara göre daha yüksek bulundu. Bu da AMH'nin anovulasyon patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. PKOS'li olgularda AMH tanı koydurucu eşik değeri 5,05 ng/ml olarak bulundu. (%94 sensitivite, %80 spesifite, %90.4 pozitif prediktif değeri , %87 negatif prediktif değeri ile)

PKOS grubunda AMH düzeyi ile INSL3 düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Fazla kilolu ve obez bireylerde bu korelasyon daha belirgindi. Bu da serum AMH seviyesinin, PKOS'de semptomların ağırlığı ile de paralellik gösterebileceğinin bir kanıtı olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak AMH düzeyinin androjen düzeyleri ve follikül sayısı ile ilişkili olması bir tanı kriteri olabileceğini göstermektedir. AMH'nin 5,05 ng/ml'nin üzerinde olması yüksek sensitivite ve spesifite ile PKOS tanısını desteklemektedir. INSL3 erişkin PKOS olgularından farklı olarak adolesan yaş grubunda tanı belirteci özelliği taşımamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Polikistik over sendromu, anti Mülleri hormon, İnsülin like peptit 3

## ABSTRACT

**Kömürlüoğlu A. Level determination of Anti Mullerian hormone (AMH) and Insulin Like Peptid-3(INSL3) and evaluation of diagnostic use as a marker in adolescent with polycystic ovary syndrome, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara, 2015.** Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a disorder characterized by chronic anovulation and hyperandrogenism, due to a combination of genetic and environmental factors. The onset is peripubertal. Usually, there is oligomenorrhea or amenorrhea characterized by chronic anovulation. Moreover, clinical signs of hyperandrogenism as hirsutism, acne, and alopecia may occur. Insulin resistance, hyperandrogenism, elevated luteinizing hormone (LH), and polycystic ovaries in ultrasound imaging are laboratory findings.

Insulin-Like Peptide-3 (INSL3) and Anti-Mullerian hormone (AMH) are peptides produced by mammalian gonads. AMH, is a member of the transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) family and AMH expression occurs in ovarian granulosa cells. INSL3 is a member of the insulin relaxin family, synthesized in the ovary, particularly by the theca interna cells of antral follicles as well as by the corpora luteum and ovarian stroma.

In previous studies, it is shown that AMH levels of adult patients with PCOS were 2-3 fold or even more elevated. This is due to the preantral and small antral follicles proliferation resulting overcrowding in folliculogenesis and excessive AMH production from granulosa cells of PCOS patients compared to healthy women. Women with polycystic ovarian syndrome are found to have almost double the normal circulating levels of INSL3 and this is associated with increased number of the cystic follicles.

The increase in AMH and INSL3 levels in PCOS patients is considered to reflect a dysfunction in the theca and granulosa cells. There are studies showing that monitoring AMH and INSL3 levels can be valuable in PCOS diagnosis and follow-up. However, there is no similar study in adolescence PCOS population. The aim of this study is to determine the serum AMH and INSL3 levels in adolescents with polycystic ovary syndrome and compare this levels respect to healthy control group to evaluate AMH and INSL3 as diagnostic markers for PCOS. In addition, the

correlation between androgen and gonadotropin levels, ultrasound findings and INSL3 and AMH levels are also investigated.

This study was conducted in Hacettepe University Ihsan Dogramaci Children's Hospital Pediatric Endocrinology Department between 01/07/2014 and 01/03/2015. 50 adolescents aged between 12-18 years, diagnosed as PCOS based on 2003 Rotterdam criteria participated in the study as case group. 25 healthy age matched adolescent girls comprised the control group. Adolescents treated for PCOS were excluded from the study. All participants had menstruation cycles for at least 2 years or more.

AMH levels was statistically significantly higher in PCOS adolescents compared to the control group. There was no significant difference in INSL3 level between PCOS group and control group. AMH levels was found strongly correlated with averaged over volume and average antral follicle count. AMH levels were also correlated with androgen levels and this results shows that AMH can be used as a marker for hyperandrogenism. AMH levels were higher in amenorrheic and oligomenoreik adolescents. This finding suggests that AMH may play a role in the pathogenesis of anovulation. AMH cut-off value for PCOS diagnosis in adolescents was found as 5.05 ng/ml (94% sensitivity, 80% specificity, 90.4% positive predictive value, 87% negative predictive value) Positive correlation between the levels of AMH and INSL3 in PCOS group was present. This correlation was more evident in overweight and obese adolescents. This may also be considered as an evidence of interrelation between AMH levels and the severity of symptoms in PCOS.

In conclusion, correlation of androgen levels and the number of follicles with AMH levels shows that AMH may be a diagnostic criteria for PCOS. AMH level over the value of 5.05 ng/ml supports the diagnosis of PCOS with high sensitivity and specificity. Unlike adult PCOS cases, INSL3 is not a diagnostic marker in the adolescent age group.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, anti-Müllerian hormone, insulin like peptide-

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa No:
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Polikistik Over Sendromu	3
2.1.1. Tanım ve Sıklık	3
2.1.2. Etiyopatogenez	7
2.1.3. Klinik Bulgular	13
2.1.4. Laboratuvar Bulguları	16
2.1.5. Ayırıcı Tanı	18
2.1.6. Tedavi	18
2.2. Anti Müllerien Hormon	20
2.3. Insulin Like Peptit- 3	25
3. YÖNTEM ve GEREÇ	29
3.1. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR-ÖZET	54
KAYNAKLAR	55



## KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropin uyarıcı hormon
AES	: Androgen Excess Study
AFS	: Antral folikül sayısı
AMH	: Anti Müllerien hormon
AMHR1	: Anti Müllerien hormon reseptörü tip 1
AMHR2	: Anti Müllerien hormon reseptörü tip 2
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
BMP6	: ‘Bone morphogenetic protein 6’
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DM	: Diyabetes Mellitus
E2	: Östrodiol
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embryology
F&G	: Ferriman Gallwey
FSH	: Follikül uyarıcı hormon
GnRH	: Gonadotropin serbestleştirici hormon
HT	: Hipertansiyon
INSL3	: İnsülin like peptit-3
LH	: Luteinize edici hormon
LGR8	: ‘Leucine-rich repeat containing G protein coupled receptor 8’
MIS	: ‘Mülleryen inhibiting substans’
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
NICHD	: National Institute of Child Health and Human Development
NIH	: National Institutes of Health
PKOS	: Polikistik over sendromu
PPAR- $\gamma$	: ‘Peroxisome proliferator activated receptor-gamma’
RXFP2	: ‘Relaxin-family peptide receptor 2’
SHBG	: Seks hormonu bağlayıcı globulin
sT4	: Serbest tiroksin
TGF- $\beta$	: ‘Transforming growth faktör beta’
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon

TZD	: Thiazolidinedionlar
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
3 $\beta$ HSD	: 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz
17KSD	: 17 ketosteroid reduktaz

## ŞEKİLLER

	Sayfa No:
<b>Şekil 2.1.</b> PKOS' nin gelişimsel etyolojisi.	8
<b>Şekil 2.2.</b> PKOS 'de hipofiz fonksiyon bozukluğunun oluşturduğu hormonal kısır döngü	9
<b>Şekil 2.3.</b> Seks steroid biyosentezi	10
<b>Şekil 2.4.</b> Kadınlarda androjen yapımı	11
<b>Şekil 2.5.</b> Modifiye Ferriman Gallwey (F&G) Skorlaması	14
<b>Şekil 2.6.</b> Polikistik over USG görüntüsü	17
<b>Şekil 2.7.</b> AMH sekresyonu evreleri	21
<b>Şekil 2.8.</b> AMH salgılanması ve etkileri	22
<b>Şekil 4.9.</b> PKOS ve kontrol grubunda ortalama testosteron düzeyleri	33
<b>Şekil 2.10.</b> PKOS ve kontrol grubunda ortalama androstenedion düzeyleri	34
<b>Şekil 2.11.</b> PKOS ve kontrol grubunda ortalama östrodiol düzeyleri	35
<b>Şekil 2.12.</b> PKOS ve kontrol grubunda ortalama DHEA-SO <sub>4</sub> düzeyleri	36
<b>Şekil 2.13.</b> PKOS ve kontrol grubunda ortalama SHBG düzeyleri	36
<b>Şekil 2.14.</b> PKOS ve kontrol grubunda ortalama AMH düzeyleri	37
<b>Şekil 4.15.</b> Menstrasyon düzenine göre AMH düzeyleri	38
<b>Şekil 4.16.</b> PKOS ve kontrol grubunda ortalama over hacimleri	39
<b>Şekil 4.17.</b> PKOS ve kontrol grubunda ortalama antral follikül sayıları	40
<b>Şekil 4.18.</b> PKOS 'li bireylerde AMH ve INSL3 ilişkisi	42
<b>Şekil 4.19.</b> PKOS'li bireylerde VKİ'ye göre AMH-INSL3 ilişkisi	42
<b>Şekil 4.20</b> AMH ile korelasyon grafikleri	44
<b>Şekil 4.21.</b> ROC eğrisi	45

**TABLolar**

	Sayfa No:
<b>Tablo 2.1.</b> PKOS 'nin belirti ve bulgularının görülme sıklığı	3
<b>Tablo 2.2.</b> PKOS tanı kriterleri	7
<b>Tablo 2.3.</b> Sendromla ilişkili sık görülen klinik bulguların yaşam dönemleri ile ilişkisi	16
<b>Tablo 4.4.</b> PKOS ve kontrol gruplarının klinik bulguları	33
<b>Tablo 4.5.</b> PKOS'li bireylerin ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri	39
<b>Tablo 4.6.</b> PKOS ve kontrol grubunun USG bulguları	41
<b>Tablo 4.7.</b> ROC eğrisi analizi ile serum AMH düzeyinin PKOS tanısı öngörmede sınır değerleri	46

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) genetik ve çevresel nedenlerle ortaya çıkan kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize bir bozukluktur. Kronik anovulasyon, klinikte kendini menstürel düzensizlikler, oligomenore, disfonksiyonel kanamalar ve infertilite ile gösterir. PKOS bütün yaş gruplarında anovulasyon, hirsutizm ve infertilitenin başta gelen nedenidir. Peripubertal başlangıçlıdır. Erişkinlerde sıklığı tanı kriterlerine ve toplumlara göre değişkenlik göstermekle beraber %6-8 arasındadır. Adolesan dönemdeki PKOS sıklığı konusunda yeterli veri yoktur. Adolesan dönemde PKOS tanısı güçlük gösterebilir. Menarşi izleyen ilk 2 yılda gözlenen fizyolojik değişiklikler ve anovulatuvar sikluslar, PKOS bulguları ile karışabileceğinden, menarştan en az 2 yıl geçtikten sonra düzenli mensturasyon paterni kuramayan olgularda PKOS araştırılmalıdır.

Polikistik over sendromu olan olgularda genellikle oligomenore veya amenore ile kendini gösteren kronik anovulasyon vardır. Hiperandrojenizmin klinik bulguları olan hirsutizm, akne ve alopesi görülebilir. İnsulin direnci, hiperandrojenizm, Luteinize edici hormon (LH) fazlalığı ve ultrasonografide polikistik over görüntüsü laboratuvar bulgularıdır. Polikistik over sendromu olan adolesanlarda serum androjen düzeyleri yükselmiştir. Kan LH yüksekliği ve LH/FSH oranının 2'nin üzerinde olması hastaların %30-50'sinde görülmekte olup mutlak tanı kriteri değildir.

Müllerien İnhibitör faktör olarak da bilinen anti Müllerien hormon (AMH), transforming growth faktör  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ailesinin bir üyesidir. Kadınlarda overin granüloza hücrelerinde, erkeklerde testisin sertoli hücrelerinde sentezlenir. Erkek fetusun gelişiminde Mülleriyan kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sistemini sağlarken; kadında embriyogenez döneminde AMH yokluğu ile Fallop tüpleri, uterus ve vajinanın üst bölümünün gelişimini sağlamaktadır. Doğumdan itibaren kıyaslandığında kadınlarda AMH erkeklere göre oldukça düşük düzeylerdeyken; pubertede menstruel siklusların başlaması ile AMH düzeylerinde artış başlar ve yirmili yaşların ortasında zirve yaptıktan sonra yaşam boyu yavaşça azalarak menapoz öncesinde saptanamayacak düzeylere iner.

PKOS'li erişkin hastalarda anti Müllerien hormon (AMH) düzeyinin 2-3 kat hatta daha fazla yükseldiği bilinmektedir. Bunun nedeni preantral ve küçük antral

foliküllerin sayıca çoğalması nedeniyle follikülogenezde meydana gelen aşırı yığılma ve granüloza hücrelerinde sağlıklı kadınlara göre %75'in üzerinde olan aşırı AMH sentezidir. AMH'nin gelişmekte olan folliküllerin sayısını yansıtması nedeni ile PKOS'de bozulmuş ovaryan follikülleri göstermede belirteç olarak kullanılabilceği fikri gündeme gelmiştir.

AMH üreme sağlığında over patofizyolojisini değerlendirmede yüksek potansiyele sahip bir belirteçtir. Primer ve küçük antral foliküllerden salgılanan anti-Mülleriyeen hormon (AMH) over rezervini direkt gösterebilmesi, foliküler fazda değişmeyen düzeyleri, tek ölçümün yeterli olması, PKOS tanısı ve sınıflandırılmasında kullanımı nedeniyle erişkinlerde değerli bir belirteçtir.

İnsülin Like Peptit-3 (INSL3) ise küçük antral folliküllerdeki teka hücrelerinden ve korpus luteum ile over stromasından salınır. Dişilerde matür overlerden az miktarda üretimine bağlı dolaşımdaki düzeyi oldukça düşüktür. Yapılan çalışmalarda polikistik over sendromlu kadınlarda, dolaşımdaki normal düzeyin neredeyse iki katı olarak saptanmıştır, bu da kistik follikül sayısı ile ilişkilendirilmiştir.

Literatürde erişkinlerde yapılan çalışmalarda PKOS 'li kadınlarda INSL3 ve AMH düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif korelesyon saptanmıştır. AMH ve INSL3, PKOS'de teka ve granüloza hücrelerinde bir disfonksiyonu yansıtır, bu da PKOS 'de artmış androjen üretimi ve kronik anovulatuvar sürecin sorumlusudur. Artmış over hacmini yansıtan belirteçlerdir, bu nedenle PKOS tanısı ve takibinde özellikle over USG' sinin yerine yararlı bilgi sağlayabilirler.

Androjen düzeyleri de AMH ve INSL3 düzeyleri ile korele şekilde PKOS' li hastalarda yüksek saptanmıştır. AMH ve INSL3 düzeylerinin değişik çalışmalarda menstrüel siklus içinde değişkenlik göstermediği, gonadotropinlerden bağımsız olduğu, hipotalamus-hipofiz-over aksı tarafından kontrol edilmediği görülmüştür.

PKOS, AMH ve INSL3 ile ilgili erişkin bireylerde yapılan çalışmalar bulunmakta, ancak adolesan döneme ait benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, adolesan yaş grubunda polikistik over sendromu olan olgular ile kontrol grubundakilerin serum AMH ve INSL3 düzeylerini saptamak ve PKOS 'de tanı belirteci olarak kullanımını değerlendirmektir. Androjen ve gonadotropin düzeyleri ile AMH ve INSL3 düzeyleri arasındaki ilişki incelenecektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Polikistik Over Sendromu

#### 2.1.1. Tanım ve Sıklık

Polikistik over sendromu (PKOS) ilk kez 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından amenore, hirsutizm ve büyük polikistik görünümde overleri olan dördü obez yedi kadında tanımlanmıştır (1). Overlerin normalden büyük ve tunika tabakasının kalın olduğunu tarifledikleri bu tablo 'Stein- Leventhal Sendromu' olarak adlandırılmıştır.

Peripubertal dönemde başlayan PKOS doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık rastlanan endokrin bozukluktur. Hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonla karakterize olup sıklığı tanı kriterlerine ve toplumlara göre değişkenlik göstermekle birlikte %6-8 arasındadır (2). Adolesan dönemde PKOS sıklığına dair yeterli veri yoktur. PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler ve hiperandrojenizm bulguları ile karşımıza çıkmaktadır (Tablo 2.1) (3)

**Tablo 2.1.** PKOS 'nin belirti ve bulgularının görülme sıklığı

Polikistik over sendromunun belirti ve bulguları	Sıklığı
Hirsutizm	% 60-90
Oligomenore	% 50-90
İnfertilite	% 55-75
Polikistik over	% 50-75
Obezite	% 40-60
Amenore	% 25-50
Disfonksiyonel uterus kanaması	% 30
Akne	% 25
Normal menstruel patern	% 22

Klinik çalışmalarda kronik oligo-amenore kriteri olarak siklusların arasında 45 günden fazla olması veya yılda altı veya daha az adet görme, hiperandrojenizm kriteri olarak ise klinik hirsutizm varlığı (akne, hirsutizm, androjenik alopesi) veya laboratuvar bulgusu olarak androjenlerin yüksekliği (serum total ve serbest testosteron düzeylerinde artış) kullanılmaktadır (4).

PKOS'de en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsutizmdir. Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizmin diğer bulgularıdır. Ancak androjenlere duyarlılık kişisel farklılıklar gösterdiğinden androjen fazlalığına ait bulgular değişkendir (5-6).

PKOS'de obezite görülme sıklığı % 40-60 olarak bildirilmektedir. Toplumda genel obezite prevalansına bağlı olarak farklı ülkelerdeki PKOS hastalarında obezite prevalansı farklılık gösterebilir. Obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup, PKOS'li hastalara ek riskler getirmektedir Yaklaşık % 25-60 olguda hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir (3-4).

Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda tanı biyokimyasal ve ultrasonografik bulgularla desteklenebilir. Hastaların laboratuvar incelemesinde over ve adrenal kökenli androjenik hormonlarda artışla karakterize hiperandrojenemi gözlenir. Ayrıca, LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilir (7-8).

PKOS ve polikistik over farklı kavramlardır. PKOS'li hastaların ultrasonografik görüntülemesinde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over hacmi (> 10 ml) polikistik over olarak tanımlanır. Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir. Histopatolojik incelemede overlerde atretik follikül sayısı artmıştır. İçteki teka hücre tabakasında hipertrofi, luteinizasyon, tunikada ve kortikal stromada kalınlaşma görülür. Polikistik over değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmaz. Oral kontraseptif ilaç kullanımı over morfolojisini etkileyebilir. (9) Ultrasonografik polikistik over görüntüsü, sağlıklı kadınlarda da %20'lere varan oranlarda bulunabilir, tanı için şart değildir. Her polikistik overi olan olgu da PKOS olmayabilir (10).

PKOS 'nin tanı kriterleri konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bu durum sendromun klinik ve endokrin bulgularının heterojen özelliğinden kaynaklanır. PKOS tanı kriterlerinin belirlenmesi pek çok araştırmacının ilgi odağı olmuştur. Bunlardan biri "National Institutes of Health, (NIH)" 1990 kriterleridir.



“National Institutes of Health” (NIH) 1990 kriterleri:

- 1) Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
- 2) Oligo veya anovulasyon
- 3) İlgili hastalıkların uzaklaştırılması (9)

Bu kriterler daha sonra modifiye edilmiş ve aşağıdaki şekilde düzenlenmiştir.

Modifiye NIH ve “National Institute of Child Health and Human Development” (NICHD) 1990 kriterleri:

- 1) Androjen fazlalığı. Klinik (örneğin hirsutizm) ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm (örneğin yüksek total veya serbest testosteron düzeyleri)
- 2) Over disfonksiyonu (Oligo/anovulasyon ve/veya polikistik over morfolojisi)
- 3) Diğer androjen fazlalığı veya ovulatuvar hastalıkların tanıdan uzaklaştırılması (21 hidroksilaz tipi non-klasik adrenal hiperplazisi, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, androjen salgılayan tümörler veya ilaca bağlı androjen fazlalığı gibi hastalıklar dahil olmak üzere, fakat bunların dışındaki diğer akla gelen nedenler de tanıdan uzaklaştırılmalıdır) (11).

Polikistik over sendromu tanısı için, ayrıca “European Society for Human Reproduction and Embryology” (ESHRE) ve “American Society for Reproductive Medicine” (ASRM) tarafından Rotterdam 2003 kriterleri ileri sürülmüştür.

ESHRE/ ASRM Rotterdam 2003 kriterleri:

Ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkların olmadığı kanıtlandıktan sonra aşağıdaki kriterlerden ikisi olmalı:

1. Oligomenore (menstrasyonların yılda 6’dan az olması) / amenore ( ikincil seks karakterleri gelişmesine rağmen 16 yaşına kadar ilk menstrasyonun görülmemesi veya normal siklusları olan bir bireyde 3 siklus boyunca menstrasyon olmaması)

2. Hiperandrojenizm klinik ve/veya biyokimyasal bulgularının bulunması
3. Ultrasonografide polikistik overlerin görülmesi (Over ultrasonografisine göre bir overde periferik dizilimli 12 veya daha fazla follikül bulunursa ve/veya over hacmi büyükse (>10 ml) polikistik over olarak tanımlanır. Bir tek polikistik over görülmesi polikistik over tanımı için yeterlidir (12).

Fakat hiperandrojenizm olmadan PKOS tanısı konması genel olarak kabul görmemiş ve tartışma konusu olmuştur. 2006 yılında Androgen Excess Study (AES)' de bu kriterler tekrar düzenlenmiş, hiperandrojenizm tekrar PKOS 'nin odak noktası olarak kabul görmüştür.

“Androgen Excess Study, AES” kriterleri, 2006

- 1) Hiperandrojenizm: Hirsutizm ve/veya hiperandrojenizm ve
- 2) Over disfonksiyonu: Oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler ve
- 3) Androjen fazlalığı ile giden ya da ilişkili olabilecek diğer durumların ekartasyonu\*

\* konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, androjenik/ anabolik ilaçların kullanılması veya suistimali, Cushing sendromu, ciddi insülin direnci sendromları, tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi uzaklaştırılmalıdır.

NIH 1990, Rotterdam 2003 ve AES 2006 kriterlerinin tümüne göre 4 PKOS fenotipi bulunmaktadır:

- 1- Hiperandrojenizm, kronik anovulasyon, polikistik overler ile karakterize grup (Klasik PKOS, PKOS vakalarının %90'ını temsil eder. Androjen düzeyleri, vücut ağırlığı, insülin direnci ve kardiyovasküler risk faktörleri yüksektir.)
- 2- Hiperandrojenizm, kronik anovulasyon, normal overler (Tip1'e benzer, yaygın değildir. Androjen düzeyleri, vücut ağırlığı, insülin direnci ve kardiyovasküler risk faktörleri yüksektir.)

- 3- Hiperandrojenizm, ovulatuvar sikluslar, polikistik overler (Ovulatuvar PKOS. Androjen seviyeleri ve kardiyovasküler riskler yüksektir. Vücut ağırlığı normal aralıktadır.)
- 4- Hiperandrojenizm olmadan polikistik overler ve kronik anovulasyon (PKOS'nin hafif formu olarak değerlendirilir. Varlığı tartışmalıdır. Hiperandrojenizm veya insülin direnci yoktur. Vücut ağırlığı normaldir.) (13)

Çalışma gruplarından hiçbiri adolesan popülasyondaki PKOS tanısı için değişik bir kriter önermemiştir. Tablo 2.2'de PKOS tanı kriterleri özetlenmiştir.

**Tablo 2.2.** PKOS tanı kriterleri

NIH 1990	Rotterdam 2003	AE-PCOS Society 2006-2008
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kronik anovulasyon</li> <li>• Klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm</li> </ul> (Diğer etyolojiler dışlanarak) (Bütün kriterler gerekli)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oligo/Anovulasyon</li> <li>• Klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm</li> <li>• Polikistik overler</li> </ul> (3 kriterden 2 si gerekli)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm</li> <li>• Ovaryan disfonksiyon</li> </ul> (Oligo/anovulasyon ve/veya polikistik ovaryan morfoloji) (Bütün kriterler gerekli)

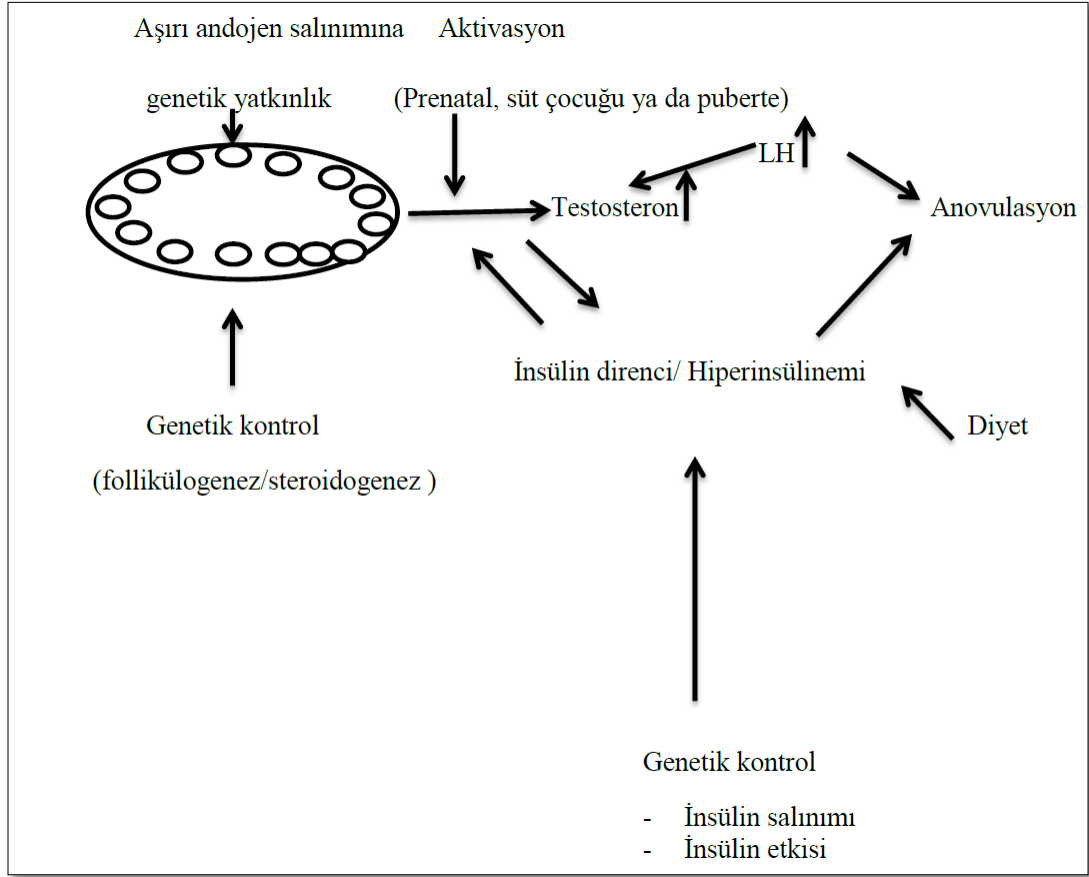
2012 yılında NIH PKOS çalışmayı yapılmış ve tanı kriterleri yeniden gözden geçirilmiştir.

Adolesan dönemi için ayrı tanı kriteri bulunmamakla birlikte genel olarak Rotterdam kriterleri kullanılmaktadır. Adolesan dönemde PKOS tanısı komplikedir. Pubertenin fizyolojik bulguları ile PKOS 'nin patolojik özellikleri birbirine benzer (hiperpulsatil GnRH salınımı, over/adrenal kaynaklı steroid sentezinde artış, seks hormon bağlayıcı globulinde (SHBG) düşme, hiperinsülinemi ve insülin direnci vb) .Menarşi izleyen ilk 2 yılda menstruel siklusların yarısı anovulatuardır. Bu yüzden fizyolojik anovulasyon, PKOS'ye bağlı anovulasyondan ayırt edilmeli, menarştan 2 yıl sonra düzenli mensturasyon paterni kuramayan olgular incelenmelidir.

### 2.1.2. Etiyopatogenez

Etiyoloji kesin olarak bilinmemekle birlikte PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan, sık görülen ve kompleks bir hastalık olarak

değerlendirilebilir. Sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin salınım ve etki bozuklukları beraberinde genetik faktörler ön plana çıkmaktadır.



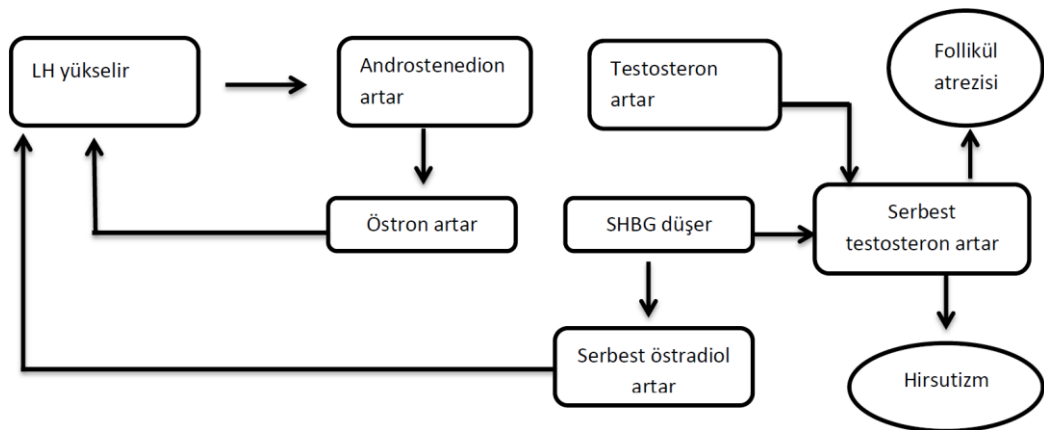
**Şekil 2.1.** PKOS' nin gelişimsel etyolojisi.

Overler genetik olarak aşırı androjen salgılamaya eğilimlidir. Bu eğilim intrauterin yaşamdan başlayarak kendini gösterebileceği gibi hipotalamus-hipofiz-over ekseninin aktivasyonu sırasında (süt çocukluğunda geçici olarak, ya da uzun süreli olarak pubertede) ortaya çıkar. Testosteron düzeylerinin normalden yüksek olması, hipotalamus-hipofiz biriminin tonik LH salgısını artırmaya programlar, ayrıca pubertedeki fizyolojik insülin direncini artırır. LH ve insülin düzeyinin artışı overlerden androjen yapımını artırır ve anovulasyon oluşumuna katkıda bulunur.

### 2.1.2.1 Gonadotropin sekresyon defektleri:

Normal menstruel siklusta LH overlerde teka hücrelerini uyarak androstenedion ve testosteron yapımını artırır. FSH ise granüloza hücrelerini uyarak bunların östron ve östrodiol dönüşümünü sağlar. PKOS olan olgularda LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu değişikliklere GnRH pulse sıklığının artışı ve GnRH'ye yanıt artışının neden olduğu düşünülmektedir (14). PKOS'li hastalarda LH'nin aksine hipofizer FSH sekresyonu erken folliküler fazda belirgin derecede düşük düzeyde bulunmaktadır (15). Nedeni tam olarak anlaşılamamakla beraber kronik karşılanmamış östrojenin negatif "feedback" etkisi ile artmış GnRH pulsatilitesinin LH $\beta$  gen ekspresyonunu FSH $\beta$  gen ekspresyonuna göre daha fazla artırması patogeneizde rol oynadığı düşünülen iki mekanizmadır (16).

LH yüksekliği overde androjen yapımından birincil derecede sorumlu olan teka hücrelerini uyarak androjen, özellikle de androstenedion yapımını artırır. Artan androstenedion periferde 17 beta hidroksi steroid dehidrogenaz enzimi ile testosterona çevrilir. FSH salınımı bozulduğundan, yeni follikül büyümesi sürekli uyarılmakta, fakat folliküller tam olgunlaşmadığından ovulasyona ulaşamamaktadır. Gonadotropin salınımı folliküllerde steroid hormon sentezinin sürmesini uyarır. Bu folliküller 1-2 ay sonra atreziye uğrar, atreziye uğrayan folliküller overde stromanın artışına katkıda bulunur.

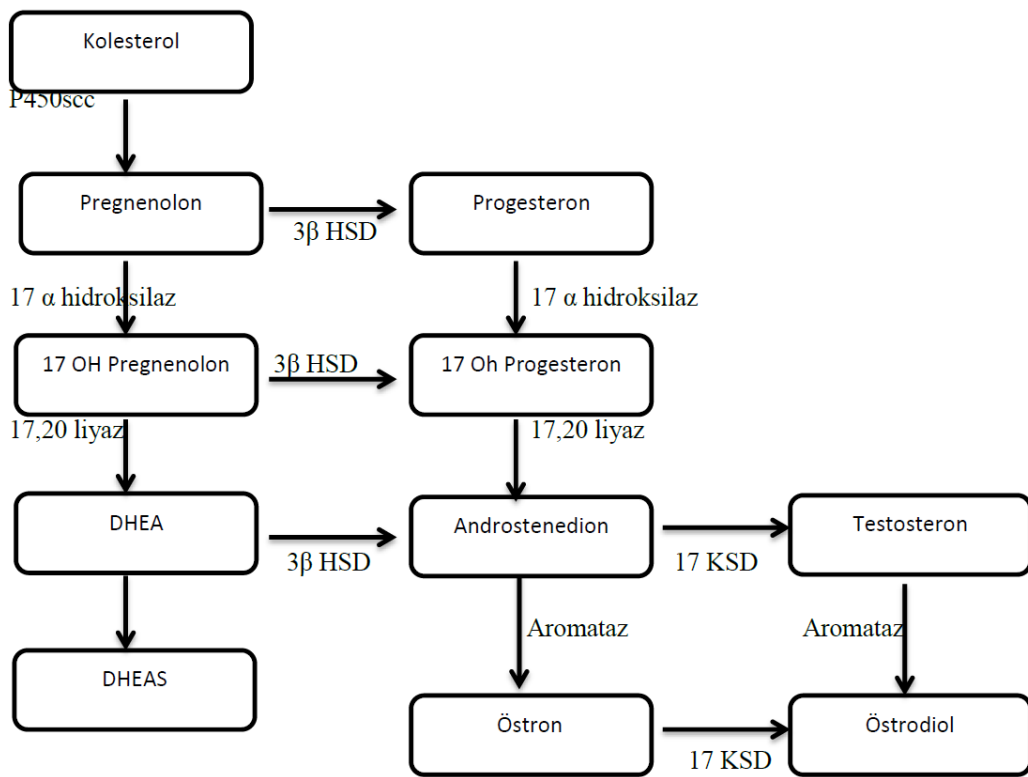


**Şekil 2.2.** PKOS 'de hipofiz fonksiyon bozukluğunun oluşturduğu hormonal kısır döngü

### 2.1.2.2. Steroidogenez değişiklikleri

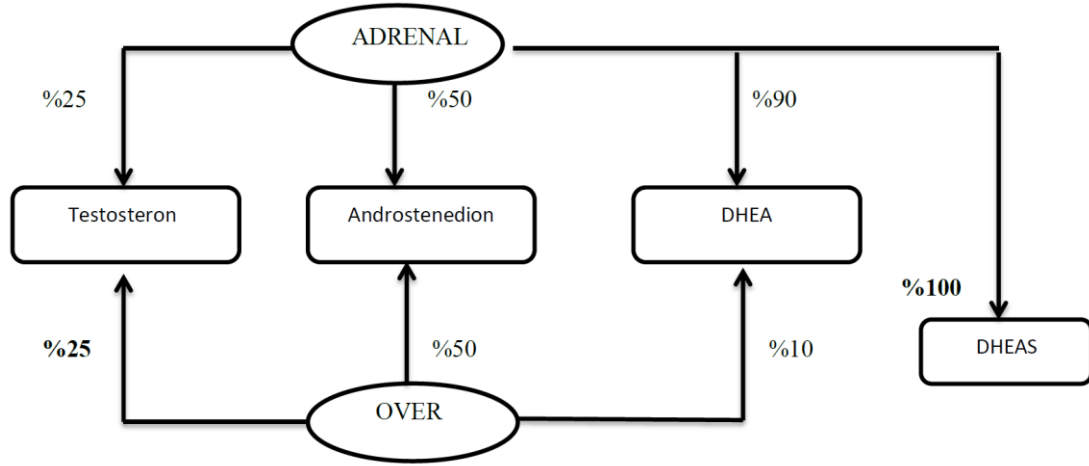
PKOS’de over/adrenal bezlerde steroid sentezinde pek çok değişiklik bulunmuştur. LH düzeyinin artışı overlerde steroidogenez androjenlerin üretimi yönünde etkiler, bu da follikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanır.

Sitokrom P450c17 hem adrenal hem de overden androjen sentezinde anahtar enzimdir. Aktivitesi overde LH’ye, adrenalde ACTH ‘ye bağlıdır. Bu komplekste 17 hidroksilaz ve 17,20 liyaz enzimleri bulunur. Bu enzimler pregnenolon ve progesterondan, DHEA ve androstenedion sentezinde görev almaktadır (17).



**Şekil 2.3.** Seks steroid biyosentezi 3β HSD: 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz  
17KSD: 17 ketosteroid reduktaz

Overlerin kama rezeksiyonu ile androjen üreten dokunun azaltılması sonucu ovuluar siklusların geri dönmesi overlerden salgılanan androjenlerin patogeneзде önemli rol oynadığını göstermektedir. Normalde over ve adrenal bezde androjen yapımı eşit orandadır. PKOS’ de ise androjenlerin ana kaynağı overlerdir. Dolaşıma geçen androstenedion periferde (cilt ve yağ dokusu) testosterona dönüşür. Androjen etkisiyle SHBG azalır, böylelikle serbest androjen artarak androjen etkisi artar.



Şekil 2.4. Kadınlarda androjen yapımı

### 2.1.2.3 Metabolik komponent

İnsülin direnci ve hiperinsülinizmin PKOS'nin patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (7). İlk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından obez PKOS'li hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif korelasyonunun bulunmasının ardından bir çok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir (18). Her PKOS olgusunda insülin direnci yoktur ve insülin direnci PKOS tanı kriterleri arasında yer almaz (19).

İnsülin, hipofiz GnRH 'ye duyarlılığını artırarak LH sekresyonunu etkilemektedir. GnRH'ye cevap olarak da insülin ve IGF-1 artmaktadır. IGF-1 ise granüloza hücrelerine direkt etki ederek östrojen yapımını doğrudan uyarır, inhibin sekresyonu ve oosit maturasyonunu artırır. Ayrıca teka hücrelerinin LH'ye cevabını artırır, LH ile sinerjistik olarak teka hücrelerinden androjen sekresyonunu uyarır. Hiperinsülinemi varlığında insülin follikül duvarındaki IGF-1 reseptörüne bağlanır. Bu durumda IGF-1 kendi reseptörüne bağlanamaz, oysa bağlanması durumunda ovulasyona gidiş kolaylaşmaktadır. İnsülin ayrıca karaciğerden SHBG sentezini azaltarak dolaşımdaki serbest androjen düzeylerini artırır (20).

Teka hücrelerinde insülin, insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2 (IGF-1, IGF-2) reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörlerin aracılığı ile overde androjen üretiminde etkileri olduğu saptanmıştır. İnsülin overde sitokrom p450c17 enzim aktivitesini uyararak teka hücrelerinde pregnolonun 17 OH pregnolonona ve progesteronun 17 OH progesterona dönüşümünü artırmaktadır. İnsülin düzeylerinin

azalmasıyla bu enzim aktivitesi normale dönmektedir. İnsülin aynı zamanda adrenaldeki sitokrom p450c17 enzimini de uyarmaktadır (21)

Sonuç olarak hiperinsülinemi, birden çok mekanizma ile hiperandrojenizm gelişmesinde önemli rol oynar. Fizyopatolojik mekanizmanın pubertal başlangıç göstermesi önemlidir. Puberte dönemi dışında gelişen insülin direnci olgularında (örneğin tip 2 DM) PKOS gelişmez PKOS'li erişkin olgularda %19 oranında bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır. Adolesanda ise bu oran %9,7 bulunmuştur (22). PKOS'de insülin direnci ve hiperinsülinemi overde androjen sentezini artırmakta, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinde azalmayla serbest testesteron düzeyini artırmaktadır (23). Hiperinsülineminin düzeltilmesi ile LH'de değişiklik olmaksızın serum androjen düzeylerinde azalma gösterilmiştir (24).

Prematur adrenarşlı kız çocuklarında hiperinsülinemi, insülin direnci, lipid profil bozukluğu, SHBG düşüklüğü saptanmış, bu çocuklarda daha sonra anovulasyonla birlikte fonksiyonel overyan hiperandrojenizm ve dislipidemi geliştiği gösterilmiştir. Sendromun fetal hayattan yetişkinliğe kadar olan olası doğal seyrinde, prematür adrenarşın PKOS'nin habercisi olabileceği düşünülmektedir. Prematür adrenarşlı olan kızların % 15-20 oranında daha fazla PKOS riski taşıdığı görülmektedir. (25-26).

#### **2.1.2.4 Genetik temeli:**

PKOS hastalarında ailesel kümelenmenin olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur (27). Genetik faktörler sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemli katkıda bulunmaktadır. PKOS'li hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstruel disfonksiyonun artmış sıklıkta bulunmasının yanı sıra, baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeyleri artmış olarak görülmektedir. Tüm birinci derece yakınlarda insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme riski, yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre artmıştır (28). PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik bozuklukların incelendiği değişik çalışmalar sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (29).

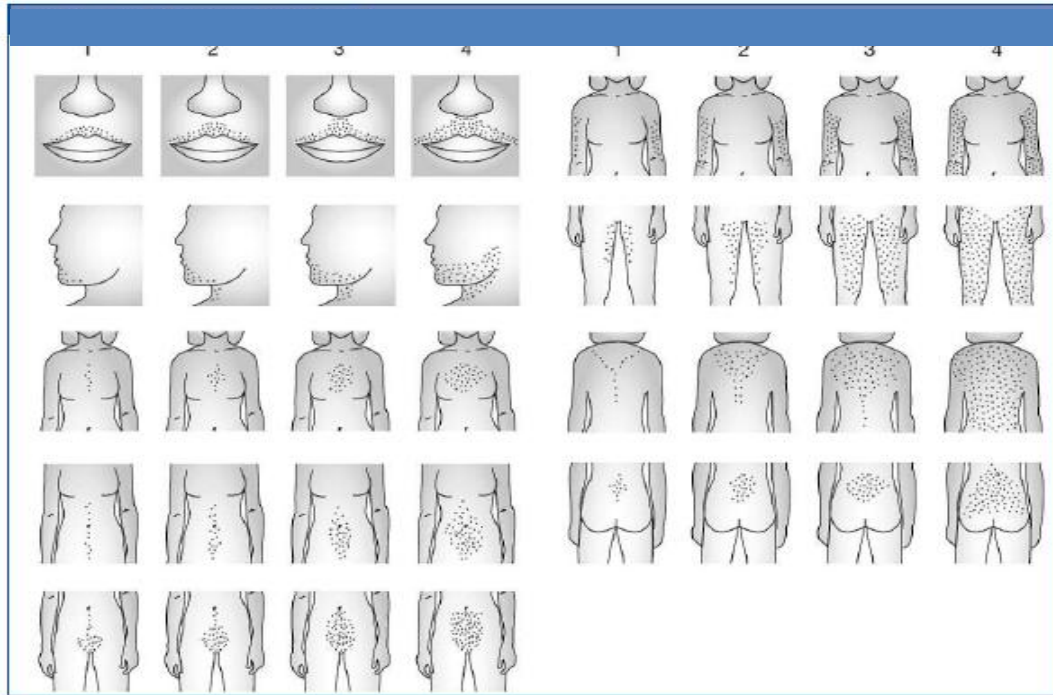


### 2.1.3. Klinik Bulgular

PKOS 'de menstruel düzensizlik peripubertal dönemde başlar, sendromun en sık görülen bulgularından biridir. Menstruel düzensizlik oligomenore veya amenore şeklinde olabilir. Sonuçta sikluslar sıklıkla anovulatuvarlıdır ve artmış endometrial hiperplazi riski vardır. Oligomenore yılda 6 ya da daha az sayıda ya da 45 günden uzun aralıklarla adet görme olarak tanımlanır. Amenore ise 3 aydan uzun süre adet görmemdir. Kronik anovulasyona bağlı sabit ve yüksek östrojen düzeyi endometriumda aşırı proliferasyon ve damarlanma artışına yol açar. Progesteron eksikliğinden dolayı endometriumun stromal desteği sağlanamaz, endometrium tabakası kolay ve fazla kanayabilir. Bu nedenle PKOS'de oligo-amenoreik periyotlar kadar düzensiz uterin kanamalar da olabilir. Uzun dönemde kronik anovulasyon ve karşılanmamış östrojene bağlı olarak endometrial hiperplazi ve kanser riski artmıştır (30). PKOS 'li olgularda %20 'ye varan oranlarda adetlerin düzenli olabileceği de bildirilmiştir (3).

Hiperandrojenizmin klinik belirtileri hastaların yaklaşık yarısında mevcut olup en sık hirsutizm olmakla birlikte, akne, yağlı cilt ve alopesi de hiperandrojenizmin diğer belirtilerindendir (31).

Kadınlarda hirsutizmin en sık nedeni (%80) polikistik over sendromudur. Etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her PKOS'li hastada hirsutizm bulunmayabileceği de akılda tutulmalıdır (5). Hirsutizm modifiye Ferriman-Gallwey (F&G) metodu ile değerlendirilir. Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam Ferriman-Gallwey skoru >8 hirsutizm olarak tanımlanır.



Bölge	Derece	Tanım
1. Üst dudak	1	Dış kenarda hafif kıllanma
	2	Dış kenarda küçük bıyık şeklinde
	3	Üst dudağın dış ¼'ünü kaplar
	4	Üst dudağın yarından fazlasını kaplar
2. Çene	1	Çok seyrek
	2	Sıklığı artmış, dağınık
	3,4	Çenede yaygın (ince, kalın)
3. Göğüs	1	Areola çevresinde
	2	Orta hatta da kıllanma
	3	Orta hattaki kıllar areola ile birleşir
	4	Tüm göğüs kaplanmış
4. Üst sırt	1	Çok seyrek, dağınık kıllanma
	2	Daha fazla, dağınık kıllanma
	3,4	Sırtta yaygın kıllanma (ince, kalın)
5. Alt sırt	1	Sakral tutam şeklinde kıllanma
	2	Laterale doğru yayılmış
	3	Dörtte üçünü kaplayan kıllanma
	4	Tamamını kaplayan kıllanma
6. Üst abdomen	1	Orta hatta hafif kıllanma
	2	Orta hatta daha fazla
	3,4	(Yarisını, tamamını) kaplayan kıllanma
7. Alt abdomen	1	Orta hatta hafif kıllanma
	2	Orta hatta çizgi şeklinde kıllanma
	3	Orta hatta sütun şeklinde kıllanma
	4	Ters V şeklinde kıllanma
8. Üst kol	1	Üst kolda ¼ den az kıllanma
	2	Daha geniş kıllanma
	3,4	Tamamen kaplayan (ince, kalın)
9. Önkol	1,2,3,4	Dorsal yüzü tam kaplar; hafif ise 2, ağır ise 3-4
10. Uyluk	1,2,3,4	Üst kolda olduğu gibi
11. Bacak	1,2,3,4	Üst kolda olduğu gibi

Şekil 2.5. Modifiye Ferriman Gallwey (F&G) Skoruması

Androjenler aynı zamanda pilosebase bölgelerin yoğun olduğu yüz, sırt ve göğüsteki yağ bezlerinin salınım aktivitesini de artırmaktadır. Adolesanlarda sık görülen akne, pilosebase bezlerin inflamatuvar hastalığıdır. Patogenezinde yağ bezi salgısının ve folliküler keratinizasyonun artması, folliküler mikroflora, inflamasyon yer alır. Pubertede adrenal androjenler özellikle DHEAS'ye bağlı olarak sebese bezler genişler ve sebum (yağbezi salgısı) artar. PKOS'de %15-25 oranında akne bildirilmiş olup testosterondan ziyade DHEAS düzeyi ile korele bulunmuştur (32-33).

Androjenik alopesi, saçlı derideki terminal kılların androjenlerin etkisiyle sebese folliküllere ve vellus kıllarına dönüşümü ile ortaya çıkar. Hirsutizm ya da akne ile birlikte görülebileceği gibi tek başında da görülebilir.

PKOS ve duygudurum bozuklukları arasında ilişki kanıtlanmıştır. Aynı VKİ'ye sahip insanlarda yapılan çalışmalarda depresyon, anksiyete ve yeme bozuklukları PKOS'li hastalarda daha sık görülmektedir. Androgen Excess Society her PKOS hastasının duygudurum bozuklukları açısından değerlendirilmesi gerektiğini vurgular (34).

PKOS 'de obezite sıklığı değişik serierde farklı bildirilmekle birlikte %30-50 arasında değişmektedir. Obezite, normal ovulasyonu bozan üç değişiklik yapmakta olup, zayıflama ile bu değişikliklerin hepsi düzelebilmektedir:

1. Periferde androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artış
2. Serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma
3. Overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış

Akantozis nigrikans insülin direnci ve hiperinsülinizmin klinik göstergesi olarak kabul edilmektedir ve PKOS 'de %2 oranında bildirilmiştir. Obezite PKOS gelişimini predispoze ederken, hipernandrojenemi de obeziteyi artırmaktadır. Böylece PKOS ile obezite arasında kısır bir döngü oluşmaktadır. Bu kısır döngüde androjenlerin anabolizan etkiyle iştahı artırmaları da rol oynamaktadır (35). Diyet ve fiziksel aktivite ile kilo kaybeden obez PKOS 'li hastalarda metabolik, endokrin bulguların ve fertilitenin olumlu yönde etkilendiği görülmüştür (36).

**Tablo 2.3.** Sendromla ilişkili sık görülen klinik bulguların yaşam dönemleri ile ilişkisi (37).

	Prenatal	Çocukluk	Adolesan	Reproduktif dönem	Peri-post menopozal
Hirsutizm/Akne			→	→	
Oligo/anovulasyon			→	→	
Obezite		→	→	→	→
Depresyon/anksiyete			→	→	→
İnfertilite				→	
Diyabet			→	→	→
Kardiyovasküler hastalık				→	→

#### 2.1.4. Laboratuvar Bulguları

Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda tanı biyokimyasal ve ultrasonografik bulgularla desteklenir. Over ve adrenal kökenli androjenlerin artışı PKOS'nin en önemli ve en karakteristik laboratuvar bulgusudur. Artışı en belirgin olan androjen testosterondur. Dolaşımdaki testosteronun %1-2'si serbest olup geri kalanı albümine ve SHBG'ye bağlanır. SHBG 'ye bağlanan steroidler biyolojik olarak inaktif olup, SHBG düzeyinin düşmesi serbest androjen düzeyini artırır. Östrojenler, oral kontraseptifler, hipertiroidizm SHBG 'yi artırırken; andojenler, kortizol, obezite ve insülin SHBG'yi düşürmektedir (38).

PKOS'de androstenedion düzeyi de genellikle artmıştır. Androstenedion, testosteron ve östronun majör prekürsörü olup androjenik etkisi testosteronun %10'udur. DHEA ve DHEAS adrenal androjenlerdir, salgılanması ACTH'ye bağlıdır ve periferde testosteron ve dihidrotestosterona dönüşür. PKOS'li kadınların %30-40'ında adrenal androjenlerde artış bildirilmiştir (38). Gonadotropinlerden özellikle LH'nin artışı ve LH/FSH oranının 2'nin üzerinde olması hastaların %30-50'sinde görülmekte olup mutlak tanı kriteri değildir (39). Prolaktin düzeyi olguların %20-30'unda yüksek olup bu yükseklikten östrojenlerin artışı sorumludur. İnsülin direnci ve hiperinsülinizm, tanı aracı olarak kullanılmaz ancak sendromun

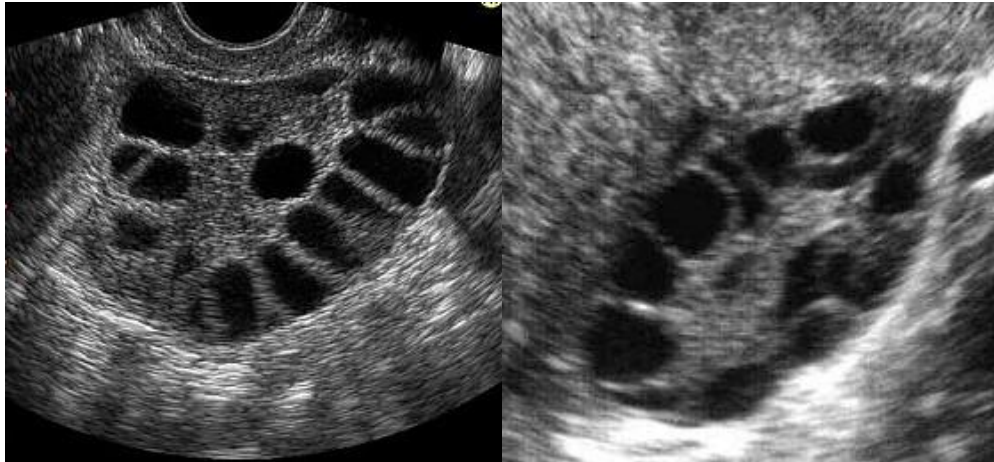
fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Yaklaşık %25-60 olguda hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir (8).

PKOS'de dislipidemi de bildirilmiştir. Total kolesterol, trigliserit ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri yüksek, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve apoprotein A1 düzeyleri düşük bulunmuştur (40). Dislipidemi, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkili bulunmuştur (41).

İnfertilite nedeni ile başvuran anovulatuvar kadınların % 75'i PKOS'dir. Spontan veya yardımla gebelik oranları azalmıştır. Gebeliklerinde spontan abortus, gestasyonel DM ve HT riskleri artmıştır. % 20 hasta ise asemptomatiktir (42).

#### 2.1.4.1. PKOS'de Ultrasonografi bulguları

2003 Rotterdam kriterlerine göre ultrasonografik görüntülemelerde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over hacmi (> 10 mL) polikistik over olarak tanımlanır. Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir. Folliküller periferik yerleşimlidir, stroma hiperekojeniktir ve artmıştır.



**Şekil 2.6.** Polikistik over USG görüntüsü

Menarşın başlamasından sonraki dönemde adolesanlarda USG ile 3 temel görünüm saptanmaktadır.

- 4 ve daha az kistik alan içeren homojen overler
- 5-10 mm boyutlarında multiple kistik alan (4-10 adet) içeren normal ekojenitede ve hacimde, stromanın normal olduğu multikistik overler

- Periferik yerleşimli 3-8 mm boyutlarında 10 ve daha fazla kistik alan ve stromada artış içeren polikistik görünümlü overler

Homojen overler düzenli menstruel siklusları olanlarda hakim olan görüntüdür, düzensiz siklusları olanlarda da görülebilir. Fakat düzensiz siklusları olan adolesanlarda, düzenli siklusları olan erişkin ve adolesanlara oranla over boyutlarında artış dikkati çekmektedir.

Polikistik overlerin ergenlikte normal olarak görülebilen multikistik overlerden ayırımı yapılmalıdır. Multikistik overlerde, stromada artışın olmaması ve kistlerin daha büyük olması ayırıcı tanıda kullanılabilir (43).

Adolesanlarda USG ile polikistik overlerin saptanması zorluk yaratabilir. Adolesan dönem boyunca over görünümü ve hacim değişikliğinin olması, overlerin polikistik yapıya sahip olmasının zaman alması bu zorluğun nedenlerindedir. Adolesan kızlarda transvajinal USG yerine transabdominal USG tercih edilir. Ancak bu yaklaşımın kullanımı obez hastalarda teknik olarak değerlendirme güçlüğüne neden olabilir. Son çalışmalar manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) overleri değerlendirmekte daha ayrıntılı bilgiler verdiğini gösterse de günümüzde PKOS olgularında transabdominal USG temel görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir (44). Van Hooff ve arkadaşları düzenli menstruel siklusları olan kızların % 9' unda, düzensiz menstruasyonu olanların % 28' inde ve oligomenoresi olanların % 45' inde radyolojik olarak polikistik overleri gözlemlemişlerdir ve yüksek androjen seviyeleri ile ilişkili bulmuşlardır (39).

### **2.1.5. Ayırıcı Tanı**

PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerekir. Ayırıcı tanıda menstruel düzensizlikler ve hirsutizme neden olabilecek hipofiz ve adrenal bez hastalıkları, tiroid hastalıkları, androjen salgılayan tümörler ve ilaç kullanımı ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hızlı gelişen hirsutizm, virilizan bulgular, neoplastik bir etyoloji için uyarıcı olabilir (45, 46).

### **2.1.6. Tedavi**

PKOS'nin etyopatogenezi net olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptomatiktir. Amaçlar:

- Yaşam tarzı modifikasyonu ve kilo kaybı
- İnsülin direnci sonuçlarını önleme
- Gebelik istemine yönelik tedavi
- Dolaşımdaki androjenleri azaltmak
- Endometriumun korunması
- Dislipidemi, HT tedavisidir.

Son yıllarda insülin direncinin PKOS gelişimi üzerinde önemli etkisinin olduğu anlaşıldıktan sonra, insülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar tedavi seçenekleri içinde yerini almıştır. PKOS’de uzun dönem sağlık risklerine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri de son yıllarda önem kazanmaktadır (47).

**Yaşam tarzı değişiklikleri:** Vücut ağırlığının % 5’inden fazlasının kaybı androjen seviyelerini düşürebilmekte ve ovulasyonun spontan geri dönmesini sağlayabilmektedir. Kilo kaybı ile SHBG seviyesi yükselir ve insülin direnci azalır. Düzenli egzersiz de insülin direncinde azalmaya yardımcı olur (48,49).

**İnsülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar:** İnsülin direnci ile PKOS arasındaki kuvvetli ilişki ve hiperinsulineminin hiperandrojenizm ile bozulmuş follikülogenez üzerine etkisi, insülin duyarlılığını arttırıcı ajanların PKOS tedavisinde kullanılmasının rasyonelini oluşturur. Bu grupta en sık kullanılan ajan metformindir. Bir biguanid analogu olan metformin etkisini esas olarak karaciğerde insülin duyarlılığını arttırarak ve glukoneogenezi inhibe ederek gösterir. Ayrıca, kas ve yağ dokusunda insülin-aracılı glukoz alımını arttırır. PKOS tedavisinde metformin kullanımı ile androjen düzeylerinde azalma, spontan ovulasyon hızında artma ve klomifene artmış yanıt klinik çalışmalarla gösterilmiştir (47). Thiazolidinedionlar (TZD), “Peroxisome Proliferator- Activated Receptor-Gamma (PPAR- $\gamma$ )”ya bağlanarak insülin duyarlılığında artış sağlar. Rosiglitazon ve pioglitazonla yapılmış küçük ölçekli çalışmalar, bu ajanların PKOS’de hiperandrojenizm ve ovuluar disfonksiyon üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermiştir (47).

**Hiperandrojenizm tedavisi:** Klinik hiperandrojenizmin tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar androjenlerin baskılanması ve hedef organ etkilerinin azaltılması şeklindedir. Bu etkiler, over ve adrenal kaynaklı androjen sekresyonunun azaltılması, androjenlerin plazma proteinlerine bağlanmasının değiştirilmesi,

androjen öncüllerinin periferde aktif androjenlere dönüşümünün engellenmesi ve androjenlerin hedef dokularda reseptörlerine bağlanmasının engellenmesi yoluyla sağlanabilir. Ayrıca, başarılı tedavi için farmakolojik ajanlar, mekanik/kozmetik yöntemlerle birlikte kullanılmalıdır. Androjen baskılayıcı tedavide oral kontraseptif ajanlar, uzun etkili GnRH analogları ve insulin duyarlılığını arttırıcı ajanlar kullanılabilir. Oral kontraseptif ajan kullanımında androjenik etkisi olmayan progestinleri içeren kombine preparatların kullanılması önemlidir. Androjenlerin periferik blokajını sağlayan ajanların androjen baskılayıcı tedaviye ek olarak kullanılması optimal tedavi cevabının alınmasını kolaylaştırır. Bu grupta androjen reseptör blokerleri (spironolakton, siproteron asetat ve flutamit) ve 5 $\alpha$ -reduktaz inhibitörü finasterid yer almaktadır (50).

## 2.2. Anti Mülleriyan Hormon

Mülleriyan inhibiting substans (MIS) olarak da bilinen anti Mülleriyan Hormon (AMH), Transforming growth faktör-  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) ailesinin bir üyesi olup 19 numaralı kromozomun kısa kolunda lokalizedir. Molekül ağırlığı 140 kDa olup homodimerik bir glikoproteindir. Disülfid bağları ile bağlı 70 kDa'lık iki monomerden oluşmaktadır. AMH pro-hormon olarak sentezlenir ve etkilerini biyolojik aktif olan C terminal yıkım ürünü üzerinden gösterir. Gonad ve Mülleriyan kanallardaki etkilerini tip 1 (AMHRI) ve Tip 2 (AMHRII) reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirir (51).

TGF- $\beta$  ailesinin diğer üyeleri gibi AMH sinyalleri tip 2 transmembran serin/threonin kinaz (S/T) reseptörüne bağlanır. Bu reseptör kompleks şeklindedir ve tip 1 serin/threonin kinaz reseptörünün fosforilasyonu vasıtasıyla sonradan aktive olmaktadır. AMH'nın spesifik tip 2 reseptörü (AMH-R2) ve bu reseptörün mRNA'sı granuloza hücrelerinde AMH ile birlikte lokalize haldedir (52).

Erkek testiste sertoli hücrelerinde, kadınlarda ise overin granuloza hücrelerinde sentezlenir. Erkek fetusun gelişiminde Mülleriyan kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sistemini sağlarken; kadında embriyogenez döneminde AMH yokluğu ile Fallop tüpleri, uterus ve vajinanın üst bölümünün gelişimini sağlamaktadır. AMH erkekte intrauterin 7. haftada salgılanmaya başlarken, kadında intrauterin 36. haftada salgılanmaya başlar (53)



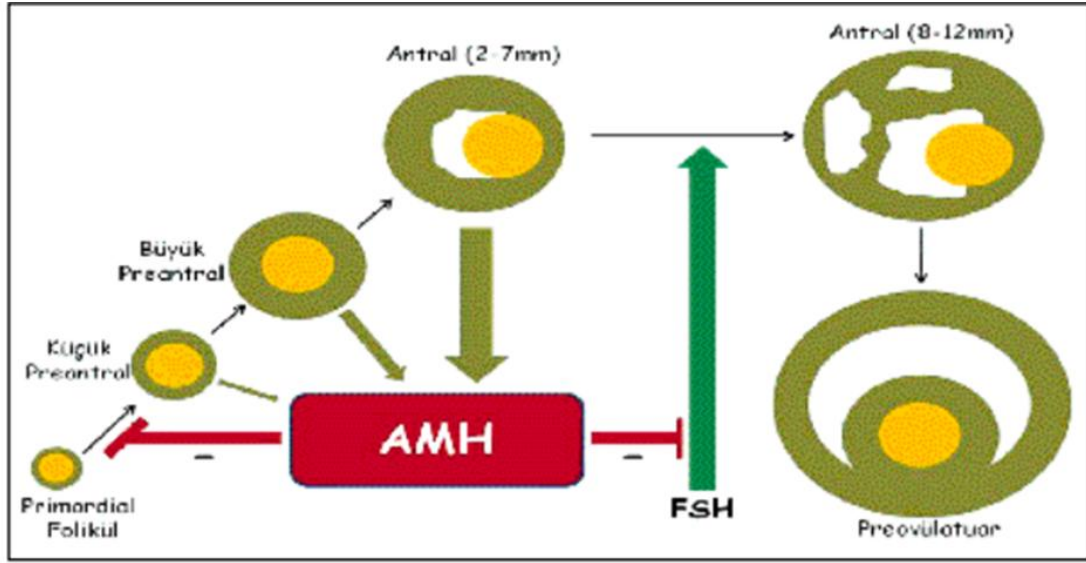
AMH'nin ovaryum folliküllerinin büyüme ve gelişiminde çeşitli büyüme faktörleri ile bağlantılı olduğu, diğer TGF- $\beta$  aile üyelerinin sahip oldukları özellikleri sergilediği belirtilmektedir. Özellikle granüloza hücreleri tarafından lokal olarak üretilen AMH ve inhibin-B gibi büyüme faktörlerinin folliküler büyüme ile yakından ilişkili oldukları görülmektedir (54).

	♂	♀
<b>Prenatal</b>	↑↑↑	∅
<b>Yenidoğan</b>	↑↑↑	∅ / +
<b>Puberte</b>	↑	↑
<b>Reproduktif</b>	+ (seminal > serum)	↑↑↑
<b>Menopoz</b>		∅

**Şekil 2.7.** AMH sekresyonu evreleri (55)

Foliküllerin gelişim sürecinde primordial, preantral ve 4 mm altındaki antral follikül düzeyinde AMH sekresyonu FSH'den bağımsızdır. FSH'nin etkisi follikül çapının 4 mm'nin üzerine çıktığı erken antral follikül döneminde görülmektedir (56). Antral fazın geç döneminde AMH'nin sentezi kaybolur, pre-ovülatuar folliküllerde ve korpus luteumda da AMH tespit edilemez. Bunlara ilaveten folliküller atreziye uğradıkları zaman da AMH'nin varlığı ortadan kalkar (57). FSH tarafından aşırı folikül geliştirilmesini inhibe ederek follikülogenezde kritik rol oynar. AMH bağımlı erken foliküler dönem ve foliküler gelişime olan katkıları AMH'nin over rezervi için oldukça spesifik bir marker olduğuna işaret etmektedir.

Overde AMH sentezi primordial follikülden primere geçtikten sonra, preantral ve küçük antral follikülleri saran granüloza hücrelerinde yapılmaktadır. Folikül büyüdükçe sekresyon azalır. 8 mm'den büyük foliküllerden salgılanması çok azdır. 8-10 mm'den büyük foliküllerden salgılanmaması dominant folikül seleksiyonu için gereklidir (58). Bu nedenle AMH düzeyi hem küçük folliküllerin büyüyen kohortunun büyüklüğünü hem de ovaryan rezervi ile primordiyal folliküllerin rezidüel sayısını yansıtır. Bir başka deyişle AMH oositin hem kalite hem kantitesini yansıtmaktadır.



**Şekil 2.8.** AMH salgılanması ve etkileri

Seifer ve arkadaşları, 17120 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada AMH için en yüksek değerlerin 24 yaş civarında olduğunu belirterek, 26 yaşından sonra beşer yıllık aralıklarla AMH değerlerindeki düşmenin ortanca değer kullanıldığında 35 yaşına kadar 0.2 ng/ml/yıl, 35- 50 yaş arası 0.1 ng/ml olarak bulmuşlar, ortalama AMH düzeylerindeki azalmayı ise 40 yaşına kadar 0.2 ng/ml/yıl, 40-50 arası ise 0.1 ng/ml/yıl olarak bildirmişlerdir (59).

Öncelikle over rezervinin belirlenmesinde kullanılan AMH ölçümlerinin, hiperandrojenizm olgularında normalden 2-3 kat kadar daha yüksek olması dikkat çekmiş olup, PKOS tanısında AMH ölçümlerinin yeri olabileceği düşüncesine yol açmıştır. PKOS'li hastalarda AMH düzeyinin 2-3 kat hatta daha fazla yükselmesinin nedeni preantral ve küçük antral foliküllerin sayıca çoğalması nedeniyle follükülogenezde meydana gelen aşırı yığılma ve granuloza hücrelerinde sağlıklı kadınlara göre %75'in üzerinde olan aşırı AMH sentezidir. (60). Erişkinlerde yapılan çalışmalarla antral folikül sayısı ile, serum androjen düzeyinin paralel olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde antral folikül sayısı ile küçük over foliküllerinin belirteci olan AMH arasında da benzer ilişki gösterilmiştir (61). AMH gelişmekte olan foliküllerin sayısını yansıttığı için PKOS'de bozulmuş ovaryan folikülleri göstermede belirteç olarak kullanılabilir. Literatürde PKOS'li erişkin hastalarda ortalama serum AMH konsantrasyonu 5.3 ile 8.1 ng/ml arasında olduğu gösterilirken Woo HY ve arkadaşları PKOS tanısını koymada ROC eğrisi kullanıldığında %75.9

sensitivite ve %86.8 spesifite ile tanı kestirim değerini 7.82 ng/ml olarak bildirmişlerdir (62,63).

PKOS 'li olgularda hem antral follikül sayısının fazla olması hem de granuloza hücrelerinden AMH sekresyonunun artması nedeniyle AMH düzeyi yüksek bulunur. Yüksek AMH düzeyleri folliküler yıkım ile de yakından ilişkilidir. Dominant folikül seçiminde AMH ve FSH arasındaki negatif etkileşim sonucu, AMH aromataz üretimini granuloza hücrelerindeki aktive olmuş FSH ile inhibe etmektedir. PKOS'de iki temel bulgu hiperandrojenizm ve anovulasyon değerlendirildiğinde, hiperandrojenik anovuluar kadınlarda, AMH düzeyi, hiperandrojenik ovuluar kadınlara oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu ve buna benzer çalışmalar serum AMH seviyesinin, PKOS'de semptomların ağırlığı ile de paralellik gösterebileceğinin bir kanıtı olarak değerlendirilebilir (61).

PKOS olgularındaki bu belirgin AMH yüksekliği, erişkinlerde PKOS tanısında kullanılmaya başlanmıştır. PKOS' li hastalarda serum AMH değerlerinin değişkenliği, bu heterojen sendromun farklı fenotiplerinin tesbitinde de kullanılabilen ileri sürülmektedir. Folikül sayısı ve/veya AMH ölçümlerinin, klasik hiperandrojenizm belirteci olarak kullanılabilen vurgulanmaktadır. Özellikle hiperandrojenizm olmayan, Rotterdam kriterlerinin diğer kriterlerine sahip olgularda hiperandrojenizm belirteci olarak kullanılabilir (61).

Doğum yapan PKOS' li anneler ile sağlık problemi olmayan kontrol grubundaki annelerin 2 – 3 aylık bebekleri ve prepubertal (4 – 7 yaş) dönemde olan kız çocukları üzerinde AMH, FSH, E2, testosteron, SHBG ve İnhibin B düzeylerini ölçmek için yapılan bir araştırmada; PKOS'li kadınların bebek ve prepubertal dönemde olan kız çocuklarında AMH düzeyinin kontrol grubundan önemli düzeyde yüksek, gonadotropin ve seks steroidleri konsantrasyonunun her iki grupta benzer düzeyde, FSH düzeyinin ise PKOS'lu kadınların çocuklarında düşük olduğu belirlenmiştir. Prepubertal dönemde PKOS' li annelerin kız çocuklarında AMH düzeyinin yüksek olması nedeniyle ileride bu çocuklarda da PKOS olma riskinin yüksek olabileceği öne sürülmektedir (64,65,66).

AMH ölçümünün FSH, LH, E2'e göre avantajı, onlar gibi menstruel siklus boyunca dalgalanma göstermemesi, kanda sabit oranda kalmasıdır. Bu nedenle onlar

gibi menstrurasyonun 3. gününde kan alınması şart değildir, herhangi bir günde bakılabilir. Tahlilin aç veya tok yapılması fark etmez (62).

Ultrasonografi (USG) ile yapılan antral folikül sayısı (AFS) over rezervini en iyi şekilde yansıtmalarına rağmen, AFS'nin ölçümü için erken foliküler fazda transvajinal USG gerekmektedir. Bu nedenlerle follüküllerin sayısını direkt olarak yansıtan ve gonadotropinlerden bağımsız, siklus içi ve arası varyasyonu oldukça az olan, gerçek rezerv belirteci olarak anti-Mülleriyen Hormon (AMH) son zamanlarda giderek artan oranda çalışılmaktadır (66). Adolesan dönemde transvajinal USG yapılamaması, obez adolesanlarda transabdominal USG ile AFS tespitinde zorluk nedeniyle, AMH 'nin adolesan dönemde PKOS tanısında USG yerine kullanılabilmesi düşünülmektedir (67).

Birçok üreme hormonunda olduğu gibi AMH'nin de değerlendirilmesinde sınır değer konusunda çok farklı yaklaşımlar ve öneriler bulunmaktadır. AMH için henüz uluslararası kabul görmüş bir referans yöntem bulunmaması da sınır değer belirlenmesini zorlaştırmaktadır.

Erişkinlerde over rezervi AMH düzeyine göre beş grupta sınıflandırılmıştır.

$\leq 0.38$  ng/ml çok kötü over rezervi

$>0.38 - \leq 2.19$  ng/ml düşük over rezervi

$>2.19 - \leq 4$  ng/ml normal over rezervi

$>4 - \leq 6.79$  ng/ml artmış over rezervi

$\geq 6.79$  ng/ml polikistik over sendromu olarak değerlendirilmiştir (68).

İnsülin rezistansının azaltılması için metformin tedavisi verilen infertil ve PKOS'li hastaların, başlangıçta  $8.99 \pm 0.99$  ng/ml olan AMH değerlerinin iki aylık metformin tedavisi sonrasında normal laboratuvar değerleri olan 2.0-6.8 ng/ml'ye inebildiği gösterilmiştir. Bu da PKOS tedavisi alan hastaların izleminde de kullanılabilir bir parametre olduğunu desteklemektedir (69).

Sonuç olarak, AMH üreme sağlığında over patofizyolojisini değerlendirmede yüksek potansiyele sahip bir belirteçtir. Primer ve küçük antral foliküllerden salgılanarak over rezervini direkt gösterebilmesi, foliküler fazda değişmeyen düzeyi, tek ölçümün yeterli olması ve PKOS tanı ve sınıflandırılmasında kullanılabilmesi

bilinen avantajları olup gelecekte yapılacak çalışmalarda üreme sağlığında pek çok bilinmeze ışık tutacak gibi durmaktadır.

PKOS ile birlikte amenoresi olanlarda oligomenoresi olan kadınlara göre daha yüksek AMH düzeylerinin bulunması, PKOS'ye bağımlı anovulasyonun patogeneğinde AMH'nin rol oynayabileceğini göstermektedir. Ayrıca, yüksek AMH değerleri PKOS 'yi ve oligomenoresi olan olgulara göre amenoreli kadınların overlerinde daha belirgin olan granuloza hücre fonksiyonu ve foliküler gelişim bozukluklarını yansıtabilmektedir (70).

Erişkinlerde AMH düzeyinin  $7.01 \pm 1.52$  ng/ml tanı kestirim değerinde PKOS'nin tanımlanmasında sensitivitesi % 92, spesifisitesi % 67 olarak bulunmuştur (71). Literatürde PKOS tanısal kriterlerinden ultrasonografik olarak gözlenen folikül sayısının yerine kullanılabilceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (72).

AMH 'nin kullanılabilceği alanlar özetlendiğinde:

- Over rezervi değerlendirilmesinde
- Erken menopoz ve menopoz tanısında
- Bir kadının kaç yaşında menopoza gireceğinin önceden tespitinde
- Overlerle ilgili bir ameliyat sonrası over hasarının tespiti amacıyla
- Kemoterapi veya radyoterapi sonrası over hasarının tespiti amacıyla
- Erken ve gecikmiş puberte tanısında
- Polikistik over tanısında
- İnfertilite tedavilerinde
- Granülosa hücreli over tümörlerinin tanısında ve nükslerin belirlenmesinde
- Erkeklerde sertoli hücreleri ve sperm üretim fonksiyonu hakkında bilgi almak amacıyla kullanılabilir.

### 2.3. Insulin Like Peptit- 3

İnsülin relaksin ailesinin yeni bir üyesidir. Relaksin like faktör olarak da bilinir. Fetal ve erişkin testis Leydig hücrelerinin major sekresyon ürünüdür. Erkek fetuste testis inişinin birinci fazında, fetal Leydig hücrelerinden salgılanarak gubernakulumun büyümesini ve genişlemesini destekler. Testis inişinin

intraabdominal ilk fazından sorumludur ve kriptorşitizmde down regüle olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (73).

Erkeklerde INSL3 ekspresyonu Leydig hücrelerinin LH aracılı diferansiyonunu yansıtır, testosteronun aksine hipotalamus-hipofiz-gonad aksı tarafından regüle edilmez. Testiküler Leydig hücreleri tarafından yüksek miktarlarda salınır, erkeklerde dolaşımdaki düzeyi 0.5 ile 1.5 ng/ml arasındadır (74). İzole kriptorşidizmi olan hastaların yaklaşık %2'sinde INSL3 ya da LGR8 genlerinde delesyon gösterilmiştir (75).

Yapısal olarak tirozin kinaz reseptörünü aktive eden insülin, IGF1 ve IGF2 ile benzerlik gösterse de, farklı bir sinyal yolağı üzerinden etki eder. G protein kapılı RXFP2 (relaxin-family peptide receptor 2; ((LGR8) leucine-rich repeat containing G protein coupled receptor 8 olarak da adlandırılır) reseptörü üzerinden etkilerini gerçekleştirir (76).

Kadınlarda INSL3'e dair oldukça kısıtlı bilgi mevcuttur. Dolaşımdaki düzeylerinin 50 –100 pg/ml 'den daha düşük olduğu bildirilmiştir. Post menopozal kadınlarda dolaşımda saptanamayacak düzeydedir (77,78).

INSL3 mRNA ve protein ekspresyonu antral folliküllerin teka interna tabakasında ve korpus luteumda saptanmıştır. Kadınlardaki teka interna hücreleri erkeklerdeki Leydig hücrelerinin kadındaki karşılığıdır. Yapılan inek hücre kültürlerinde teka interna hücrelerinin INSL3 sekrete ettikleri, bu hücrelerdeki INSL3 ekspresyonunun LH ve bone morphogenetic protein 6 (BMP6) tarafından regüle edildiği gösterilmiştir (79). RXFP2 ekspresyonu hem over hem uterusda gösterilmiştir. INSL3 mRNA' sı oositlerde, teka interna hücrelerinde saptanmıştır, bu da hem otokrin hem de parakrin etki mekanizması olduğunu göstermektedir (80). INSL3 'ün oosit maturasyonuna yardımcı olduğu, bununla birlikte teka interna hücrelerindeki otokrin etkisiyle androjen üretimine yol açtığını öneren bir çalışma mevcuttur (79). INSL3 maymun, fare gibi diğer memelilerin de overlerinde saptanmıştır (81).

Fare overlerinde büyümekte olan folliküllerin görülmesi, bu esnada koincidental olarak INSL3 ekspresyonunun başlaması, ovaryan siklusta yüksek INSL3 salınımının folliküler fazda, luteal faza göre fazla olması, INSL3 'ün folliküler maturasyon ile körele olduğunu öne sürmektedir (83). Teka interna

hücrelerinden INSL3 salınımının follikül geliştikçe dinamik olarak değiştiği, erken antral follikül aşamasında en yüksek düzeye ulaştığı, follikül maturasyon için preovulatar aşamaya geldiğinde ya da atreziye gittiğinde düzeyinin azaldığı daha ileri düzeyde gözlemlenmiştir (84).

Gen ablasyon çalışmaları ile INSL3 ekspresyonunu kaybeden knock-out farelerde gonadal fonksiyonlarda bozulma, over boyutlarının ve ovulasyonun azaldığı, muhtemelen artmış apoptoza bağlı olarak folliküler atrezi ve luteolizisde artış, overlerde korpus luteumun erken kaybı görülür (84). İnek teka interna hücre kültüründe, INSL3 ya da RXFP2 ekspresyonunun azaltılması ile CYP17A1 ekspresyonunda dolayısıyla androsetenedion sentezinde azalma gösterilmiştir. Bu androjen senteziyle de ilişkili olduğunu göstermektedir (79).

Hep birlikte değerlendirildiğinde, INSL3' ün over folliküllerinde teka interna hücreleri için bir biomarker olabileceği görülmektedir.

INSL3 ekspresyonunun regülasyonunu etkileyen potansiyel faktörler hakkında yeterli veri yoktur. Bununla birlikte ratlarda LH'nin ovaryan teka hücreleri ve testiküler Leydig hücrelerinde INSL3 transkripsiyonunu tetiklediğine dair veriler mevcuttur (80).

İnsan çalışmaları da bu hipotezi desteklemektedir; normal erişkin erkeklerde LH düzeyi ile INSL3 düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Yine benzer şekilde hipogonadotropik hipogonadizm hastalarında da oldukça düşük INSL3 düzeylerine rastlanmıştır (79).

Pek çok kadını etkileyen PKOS, ovaryan ve/veya adrenal hiperandrogenemik bir bozukluktur, teka interna hücrelerinde hiperplazi, kortikal stromada artış ile birlikte normal overlerle kıyaslandığında artmış küçük antral follikül sayısı ile karakterizedir (86). Son dönemlerde PKOS tanısı alan erişkin kadınlarda dolaşımdaki INSL3 seviyelerinin yüksek olduğu, gözlenen antral follikül sayısı ile INSL3 konsantrasyonu arasında belirgin ilişki olduğu gösterilmektedir (86).

PKOS'li erişkin bireyleri içeren bir çalışmada INSL3 düzeyinin artmış LH düzeyi, artmış over kaynaklı hiperandrogenemi ve hirsutizm skoru, USG ile saptanan artmış ovaryan follikül sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (87). PKOS'de en yüksek INSL3 seviyeleri androjen düzeyi yüksek ve insülin direnci belirgin kişilerde görülmüştür (88).

PKOS'li bir grup kadında, en yüksek INSL3 düzeyleri fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizmi olanlarda tanımlanmıştır, daha ağır hiperandrojenizm ve daha yüksek insülin direnci ile karakterizedir (88).

PKOS' li kadınlarda kanda artmış AMH ve INSL3 konsantrasyonlarının mekanizması açık değildir, tam olarak aydınlatılmamıştır.

Bir çalışmada ovaryan INSL3 mRNA ekspresyonunun follikül gelişimiyle birlikte progresif olarak arttığı, bu üretim ve etkiden folliküler teka interna hücrelerinin sorumlu olduğu bildirilmiştir. PKOS 'deki teka hücre hiperplazisi, yüksek INSL3 düzeyinin nedeni olarak görülmektedir (89).

Sağlıklı ve infertil kadınların INSL3 düzeylerini belirlemek için yapılan bir çalışmada erkek faktörlü infertilite nedeniyle izlenenler yani sağlıklı over fonksiyonlarına sahip olduğu düşünülenlerde serum düzeyi  $0.079+0.005$  ng/ml, sağlıklı kontrollerde  $0.073+0.008$  ng/ml, PKOS 'li bireylerde  $0,15 +0,005$  ng/ml, düşük over rezervi olanlarda  $0,062+0,002$  ng/ml saptanmış, PKOS grubu diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olarak görülmüştür (90).

AMH tip 2 reseptörünün hem granuloza, hem de teka hücrelerinde bulunması, AMH 'nın INSL3 üretimini etkilediğini düşündürmektedir. Öte yandan artmış INSL3 de AMH üretimini etkileyebilir, bununla birlikte henüz granüloza hücrelerinde INSL3 reseptörü varlığı gösterilmemiştir (91).

Bir çalışmada AMH ve INSL3 düzeylerinin PKOS' li bireylerde teka ve granüloza hücrelerindeki disfonksiyonu yansıttığı, artmış androjen üretimi ve kronik anovulasyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur . AMH ve INSL3 arasındaki bu anlamlı korelasyon iki peptidin de PKOS'li kadınlardaki bozulmuş follikül gelişimini yansıttığı hipotezini destekler (92).



### 3. YÖNTEM ve GEREÇ

Bu çalışma 01/07/2014-01/03/2015 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma grubunu PKOS tanısı alan 12-18 yaş arası 50 kız olgu, kontrol grubunu ise aynı yaş grubundaki 25 sağlıklı adolesan oluşturdu. Tedavi alan PKOS tanılı olgular çalışma grubuna alınmadı. İlk menarş tarihinden itibaren en az 2 yıl ve üzerinde bir süre geçmesi şartı arandı.

Polikistik over sendromu tanısı Rotterdam 2003 kriterlerine uygun olarak kondu. Hastaların adı, soyadı, hastane protokol numarası, doğum tarihi, yaşı, menarş yaşı kaydedildi. PKOS tanılı olgular menstruasyon düzeni açısından normal, oligomenoreik ve amenoreik olarak 3 gruba ayrıldı. 21-45 gün arasında düzenli aralıklarla sikluslar mevcutsa normal, menstruasyonların yılda 6'dan az olması ya da 45 günden uzun aralıklarla adet görmek oligomenoreik, normal siklusları olan bir bireyde 3 siklus boyunca menstruasyon olmaması amenoreik olarak değerlendirildi. Tüm PKOS hastaları ve kontrol grubundakiler ailede PKOS varlığı açısından sorgulandı, varsa hangi bireyde olduğu kaydedildi.

PKOS tanılı hastalarda Cushing sendromu, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon bozukluğu ve androjen artışına neden olan diğer nedenler dışlandı.

Fizik muayenede hiperandrojenizmin klinik bulguları açısından hirsutizm, akne, alopesi varlığı değerlendirildi. Hirsutizm skorlaması modifiye Ferriman Gallwey skorlama yöntemi ile aynı kişi tarafından yapıldı. Üst dudak, çene, göğüs, üst sırt, alt sırt, üst batin, alt batin, kolun üst kısmı, önkol, uyluk ve bacaklar 1-4 arasında skorlandı ve her vücut bölgesinin skoru her hasta ve kontrol grubu için kaydedildi. Skoru 8 'in üzerinde olanlarda hirsutizm varlığı kabul edildi.

Vücut ağırlıkları ayakkabısız, normal giysileri içinde, 12 saatlik açlık sonrasında elektronik tartı ile ölçüldü. Stadiometre ile boyları santimetre cinsinden ölçülerek kaydedildi. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. Ağırlık /boy<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) formülü ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün sınıflamasına göre VKİ 18.5-24.9 arasında olanlar normal, 25-29.9 arası kilo fazlalığı, 30-39.9 obezite ve >40 morbid obezite olarak değerlendirildi.

Venöz kan örnekleri, spontan menstrüel siklusları olan adolesanlarda menstrasyonun 3-5. günleri arasında, 3 ay ve daha uzun süredir adet görmeyen hastalardan ise hastaneye başvuru gününde, ön koldan sabah saat 08.00 ile 9.00 arasında, 12 saatlik açlığı takiben alındı. 2 ml serum örneği santrifüj ile ayrıştırılarak AMH ve INSL3 düzeyleri çalışılıncaya kadar  $-80\text{ C}^0$  'de saklandı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerden LH, FSH, östradiol, total testesteron, androstenedion, DHEA-S, Seks hormonu bağlayan globülin ve 17 OH progesteron düzeyleri çalışıldı.

Anti Müllerien hormon (AMH) düzeyi ölçümü: Plazma AMH düzeyinin tayini immunoassay yöntemi ile (Beckman Coulter ®, U.S.A) yapıldı. Deney içi ve deneyler arası varyasyon katsayıları sırasıyla % 0,87 ve % 2,21 idi.

Insulin like peptid 3 (INSL3) düzeyi ölçümü: Plazma INSL3 düzeyinin tayini immunoassay yöntemi ile (Elabscience ®) yapıldı. Deney içi ve deneyler arası varyasyon katsayıları %10 'un altında idi.

Pelvik Ultrasonografi (USG): Hastaların ve kontrol grubunun pelvik USG incelemeleri, HÜTF Radyoloji bölümünde Sonoline Elegra (Siemens, Erlangen, Almanya) marka cihazla, 2-5 MHz konveks proba yapıldı. İncelemeleri, hastalara ait bilgileri bilmeyen, tek bir pediatrik radyolog gerçekleştirdi. Tüm hastalarda her iki overin uzunluk, genişlik ve yüksekliği sagittal ve koronal planlarda ölçüldü. Over hacmi elipsoid formüle (uzunluk x genişlik x yükseklik) x  $\pi/6$  göre hesaplandı. Rotterdam kriterlerine göre hacmi 10 ml ve üzeri olan overler büyük olarak kabul edildi. Her bir overde çapı 10 mm'den küçük olan antral folliküller sayıldı. Follikül boyutları <5 mm, 5-10 mm arası ve >10 mm olacak şekilde gruplandı ve her gruptaki follikül sayısı kaydedildi. Çapı 10 mm'den büyük olan kistler ayrıca kaydedildi. Uterus boyutları ve endometriyum çift duvar kalınlığı ölçüldü, varsa pelvik bölgede serbest sıvı değerlendirildi.

### 3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri ) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov /Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verildi. AMH ve INSL3 değişkeninin normal dağılıma uymaması

nedeniyle bu parametreler Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım gösterdiği belirlenen değişkenler Student t testi kullanılarak karşılaştırıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi.

En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için tip 1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. Hasta ve kontrol grubu ile ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi. (Proje ID:668, Proje kodu: 014 D07 101 004-668)

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya PKOS tanılı 50 olgu ve aynı yaş grubunda 25 sağlıklı kontrol katıldı. Çalışmaya dahil edilen olguların yaşları 12 ile 18 yıl arasında olup ortalama yaş 15,8 ( $\pm 1,15$ ) yıl, PKOS grubu yaş ortalaması 15,9 ( $\pm 1,13$ ) yıl, kontrol grubu yaş ortalaması 15,7 ( $\pm 1,21$ ) yıl olup grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ( $p=0,36$ )

PKOS grubu ortalama menarş yaşı 12,2( $\pm 0,11$ ) yıl, kontrol grubu ortalama menarş yaşı 12,4 ( $\pm 1,25$ ) yıl idi. Grupların menarş yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,54$ ). Çalışma grubumuzdaki olguların menarştan ortalama 3,48  $\pm 0,2$  yıl sonra çalışmaya alındıkları, bu sürenin kontrol grubunda 3,3  $\pm 0,3$  yıl olduğu görüldü.

PKOS grubu VKİ ortalaması 25,9 ( $\pm 6,08$ ), kontrol grubu VKİ ortalaması 20,7 ( $\pm 2,23$ ) bulundu, iki grup arasında VKİ açısından anlamlı fark vardı. ( $p<0,01$ ) Kontrol grubundaki olgular ideal ağırlıklarında idi. PKOS grubunda ise 13 olgu (%26) normal kilolu, 13 olgu (%26) fazla kilolu, 24 olgu (%48) ise obez ve morbid obez idi. PKOS tanılı olguların boy ortalaması 160,1 ( $\pm 6,3$ ) cm, kontrol grubundaki olguların boy ortalaması 161,7 ( $\pm 7,16$ ) cm idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu. ( $p=0,34$ )

PKOS'li hastaların F&G skorları 4 ile 35 arasında değişmekte idi. Kontrol grubundaki bireylerin F&G skorları ise 2 ve 8 arasında değişmekte idi ( $N<8$ ). PKOS grubunun F&G skorları ortalaması 16,14 ( $\pm 6,7$ ), kontrol grubunun F&G skorları ortalaması 4,92 ( $\pm 2,06$ ) idi ve PKOS'li hastaların F&G skoru kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,01$ ). PKOS tanılı 44 olguda (%88) hirsutizm mevcuttu.

PKOS grubunda 11 hastanın adet düzeni normal (%22), 34 hasta oligomenoreik (%68), 5 hasta ise amenoreik (%10) idi. Kontrol grubundaki tüm bireylerin menstrasyonları düzenli idi. PKOS grubunda 15 olgunun (%30) birinci derece akrabalarında PKOS'li birey öyküsü bulunuyordu. Kontrol grubunun birinci derece akrabalarında PKOS öyküsü yoktu.

PKOS grubunda 32 olguda (%64), kontrol grubunda 10 olguda (%40) akne şikayeti mevcuttu. PKOS grubunda 27 olguda (%54) , kontrol grubunda 4 olguda

(%16) saç dökülmesi şikayeti mevcuttu ancak hiçbirinde androjenik alopesi saptanmadı.

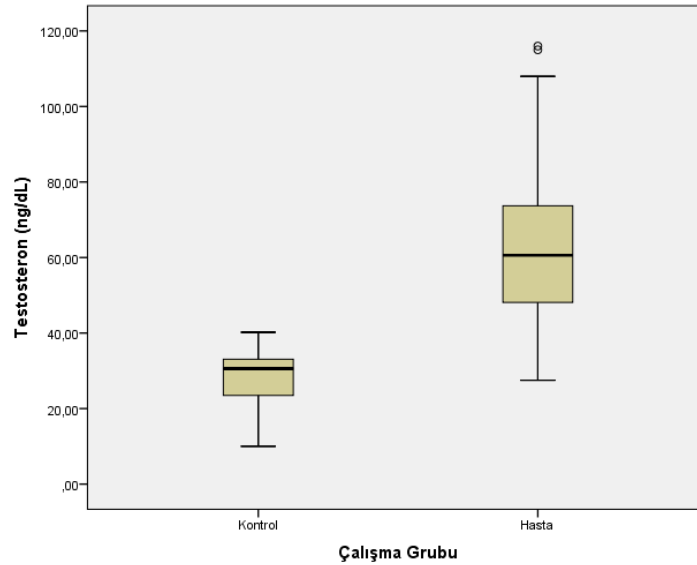
**Tablo 4.4.** PKOS ve kontrol gruplarının klinik bulguları

	PKOS grubu	Kontrol grubu	P değeri
<b>Yaş</b>	15, 9 yıl ( $\pm$ 1,13)	15 ,7 yıl ( $\pm$ 1,21)	0,36
<b>Menarş yaşı (yıl)</b>	12,2 ( $\pm$ 0,11)	12,4 ( $\pm$ 1,25)	0,54
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>	66,76 ( $\pm$ 17,02)	54,44 ( $\pm$ 7,6)	<0,01
<b>Boy (cm)</b>	160,1 ( $\pm$ 6,3)	161,7( $\pm$ 7,16)	0,34
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,9 ( $\pm$ 6,08)	20,7 ( $\pm$ 2,23)	<0,01
<b>F&amp;G skoru</b>	16,14 ( $\pm$ 6,7)	4,92 ( $\pm$ 2,06)	<0,01

\*Veriler ortalama  $\pm$ SS olarak gösterilmiştir.

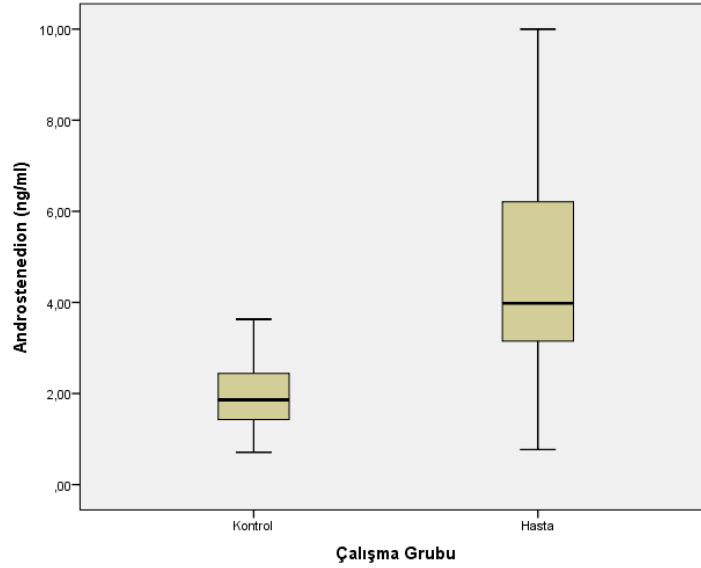
### Laboratuvar Bulguları

PKOS grubunun ortalama testosteron düzeyi 64,04 ( $\pm$ 21,43) ng/dl iken, kontrol grubunun ortalama testosteron düzeyi 27.91 ( $\pm$ 9,64) ng/dl olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. ( $p < 0,01$ )



**Şekil 4.9.** PKOS ve kontrol grubunda ortalama testosteron düzeyleri

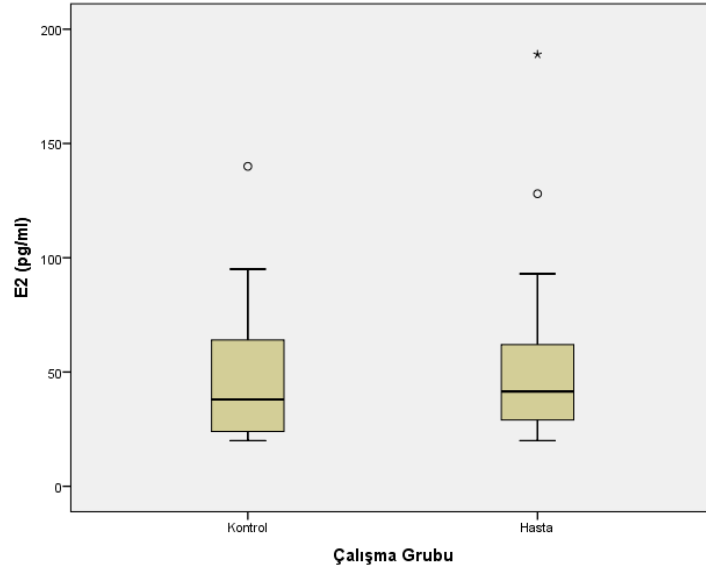
PKOS grubunun ortalama androstenedion düzeyi  $4,65 (\pm 2,36)$  ng/ml iken kontrol grubunun ortalama androstenedion düzeyi  $1,93 (\pm 0,79)$  ng/ml olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı fark vardı. ( $p < 0,01$ )



**Şekil 2.10.** PKOS ve kontrol grubunda ortalama androstenedion düzeyleri

PKOS grubunun ortalama FSH düzeyi  $6,11 (\pm 2,39)$  mIU/ml iken kontrol grubunun ortalama FSH düzeyi  $5,72 (\pm 1,99)$  mIU/ml olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,45$ ).

PKOS grubunun ortalama LH düzeyi  $10,47 (\pm 6,29)$  mIU/ml iken kontrol grubunun ortalama LH düzeyi  $6,53 (\pm 4,98)$  mIU/ml olarak saptandı. PKOS grubunun LH düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $P=0,008$ ). PKOS grubunda LH/FSH oranı ortalama  $1,83 (\pm 1,07)$ , kontrol grubunda ise  $1,22 (\pm 1,11)$  idi. Gruplar arasında anlamlı fark vardı. ( $p=0,025$ ) PKOS grubunda 20 olguda (%40), kontrol grubunda ise 2 olguda (%8) LH/FSH oranı 2 ve üzerinde saptandı.

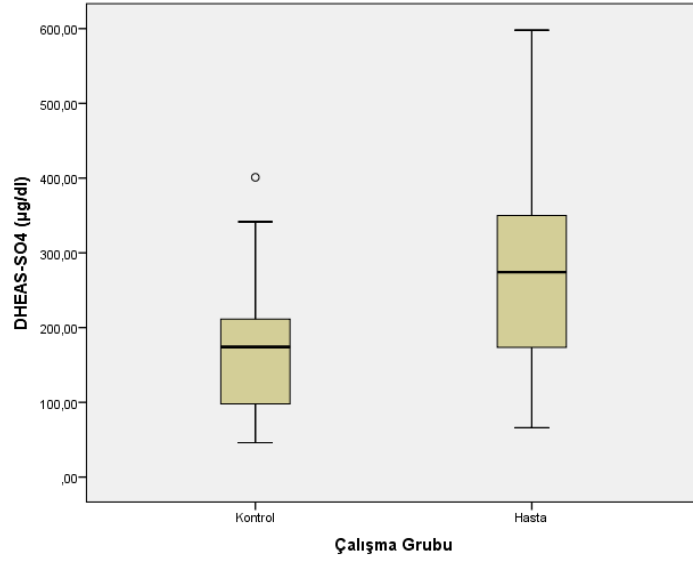


**Şekil 2.11.** PKOS ve kontrol grubunda ortalama östrodiol düzeyleri

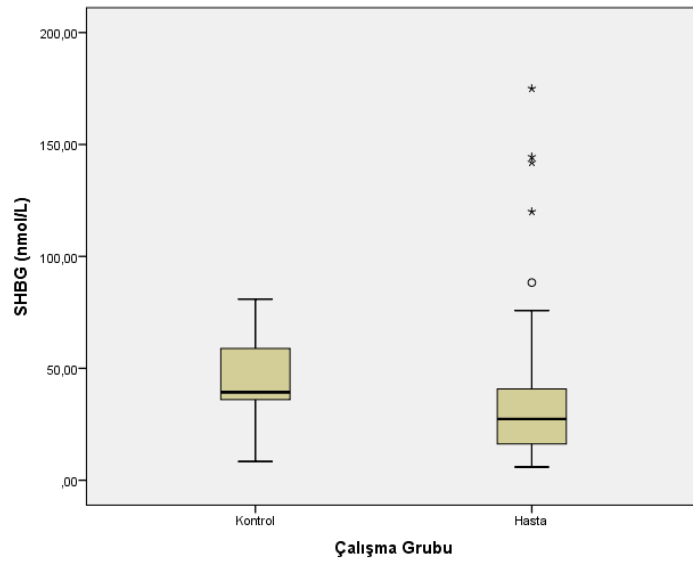
PKOS grubunun ortalama E2 düzeyi 50 ( $\pm 30$ ) pg/ml iken kontrol grubunun ortalama E2 düzeyi 48 ( $\pm 30$ ) pg/ml olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,79$ ).

PKOS grubunun ortalama DHEA-SO<sub>4</sub> düzeyi 275,66 ( $\pm 114,35$ )  $\mu\text{g/dl}$  iken kontrol grubunun ortalama düzeyi 170,09 ( $\pm 89,98$ )  $\mu\text{g/dl}$  olarak saptandı. PKOS grubunun ortalama DHEA-SO<sub>4</sub> düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. ( $p<0,01$ )

PKOS grubunun ortalama SHBG düzeyi 37,98 ( $\pm 36,41$ ) nmol/L iken kontrol grubunun ortalama SHBG düzeyi 45,30 ( $\pm 18,57$ ) nmol/L olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu. ( $p=0,25$ )



**Şekil 2.12.** PKOS ve kontrol grubunda ortalama DHEA-SO<sub>4</sub> düzeyleri



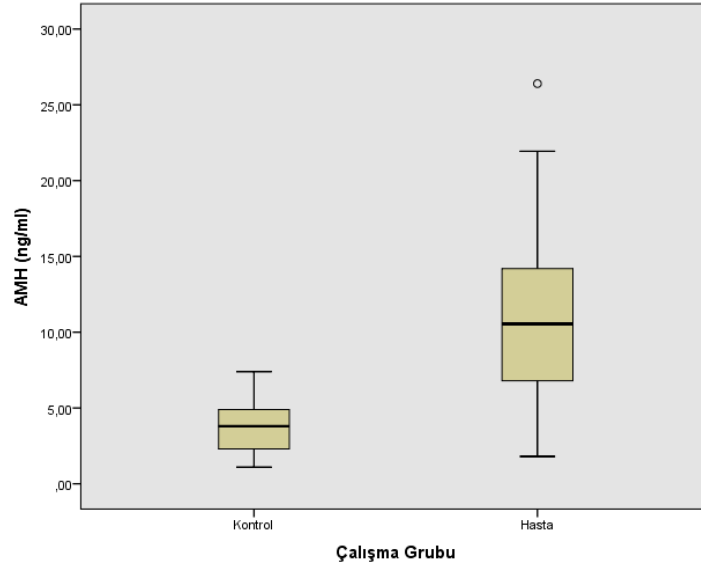
**Şekil 2.13.** PKOS ve kontrol grubunda ortalama SHBG düzeyleri

PKOS grubunun ortalama 17-OH progesteron düzeyi 1,47 ( $\pm$ ,73) ng/ml iken kontrol grubunun ortalama düzeyi 0,89 ( $\pm$ ,44) ng/ml olarak saptandı. PKOS grubunun 17-OH progesteron düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. ( $p < 0,01$ )

PKOS grubu ortalama AMH düzeyi 11,1 ( $\pm$ 5,42) (ortanca 10,55) ng/ml, kontrol grubu ortalama AMH düzeyi 3,76( $\pm$ 1,75) (ortanca 3,80) ng/ml olarak

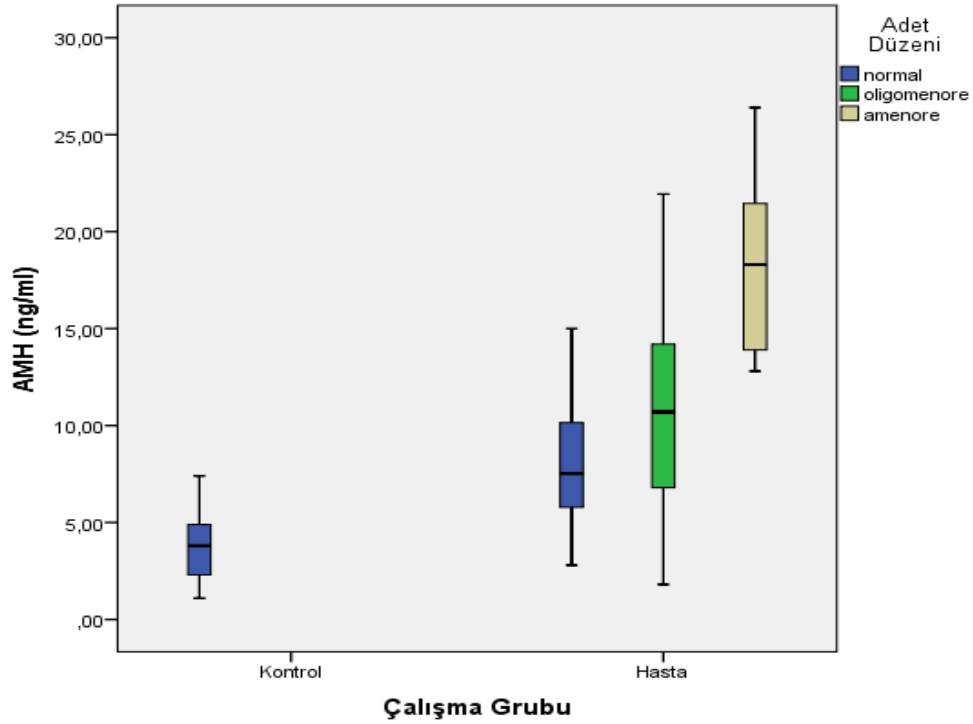


saptandı. PKOS grubunun ortalama ve ortanca AMH düzeyi kontrol grubunun ortalama ve ortanca AMH düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. ( $p<0,01$ ).



**Şekil 2.14.** PKOS ve kontrol grubunda ortalama AMH düzeyleri

PKOS grubunda AMH düzeyleri adet düzenine göre incelendiğinde, normal menstruel siklusları olan grupta ortalama AMH  $8,09(\pm 1,06)$  ng/ml, oligomenoreik grupta  $11,1(\pm 0,85)$  ng/ml, amenoreik grupta  $18,5(\pm 2,49)$  ng/ml idi. Ortalama AMH düzeyi oligomenoreik ve amenoreik grupta, normal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. ( $p<0,01$ )



**Şekil 4.15.** Menstruasyon düzenine göre AMH düzeyleri

PKOS grubu ortalama INSL3 düzeyi  $0,23 (\pm 0,18)$  (ortanca  $0,21$ ) ng/ml, kontrol grubu ortalama INSL3 düzeyi  $0,22 (\pm 0,15)$  (ortanca  $0,18$ ) ng/ml olarak saptandı. PKOS grubunun INSL3 düzeyi ile kontrol grubunun INSL3 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ( $p=0,80$ ) PKOS grubunda INSL3 düzeyleri adet düzenine göre incelendiğinde, normal grupta ortalama  $0,24 (\pm 0,06)$  ng/ml, oligomenoreik grupta  $0,23 (\pm 0,03)$  ng/ml, amenoreik grupta  $0,18 (\pm 0,01)$  ng/ml idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,98$ ).

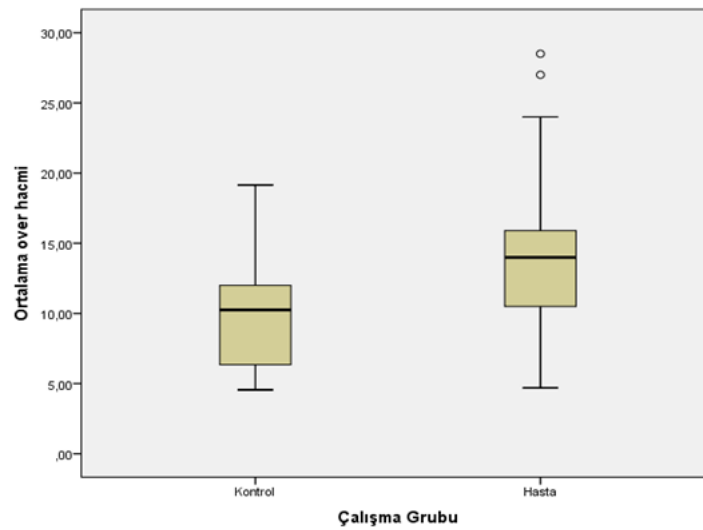
**Tablo 4.5.** PKOS'li bireylerin ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri

	<b>PKOS grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P değeri</b>
<b>FSH (mIU/ml)</b>	6,11 ( $\pm$ 2,39)	5,72 ( $\pm$ 1,99)	0,45
<b>LH (mIU/ml)</b>	10,47 ( $\pm$ 6,29)	6,53 ( $\pm$ 4,98)	0,008
<b>E2 (pg/ml)</b>	50 ( $\pm$ 30 )	48 ( $\pm$ 30)	0,79
<b>Testosteron (ng/dl)</b>	64,04 ( $\pm$ 21,43)	27,91 ( $\pm$ 9,64)	<0,01
<b>Androstenedion (ng/dl)</b>	4,65 ( $\pm$ 2,36)	1,93 ( $\pm$ 0,79)	<0,01
<b>17 -OH progesteron (ng/ml)</b>	1,47 ( $\pm$ ,73)	0,89 ( $\pm$ ,44)	<0,01
<b>DHEA-SO4 (<math>\mu</math>g/dl)</b>	275,66 ( $\pm$ 114,35)	170,09 ( $\pm$ 89,98)	<0,01
<b>SHBG (nmol/L)</b>	37,98 ( $\pm$ 36,41)	45,30 ( $\pm$ 18,57)	0,25
<b>LH/FSH oranı</b>	1,83 ( $\pm$ 1,07)	1,22 ( $\pm$ 1,11)	0,025
<b>AMH (ng/ml)</b>	11,1 ( $\pm$ 5,42)	3,76 ( $\pm$ 1,75)	<0,01
<b>INSL3 (ng/ml)</b>	0,23 ( $\pm$ 0,18)	0,22 ( $\pm$ 0,15)	0,80

\*Veriler ortalama  $\pm$ SS olarak gsterilmiřtir.

### USG bulguları

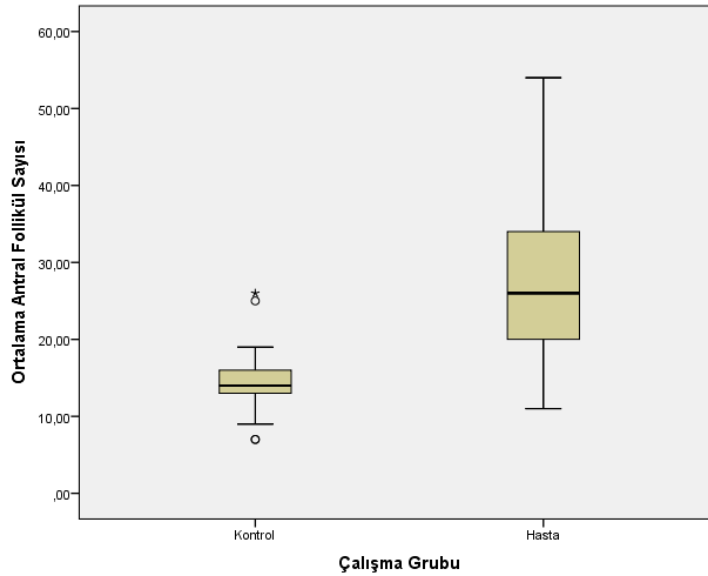
Over hacimleri incelendiğinde; ortalama over hacmi PKOS grubunda 13,99 ( $\pm$ 5,22) cm<sup>3</sup>, kontrol grubunda 9,70 ( $\pm$ 3,64) cm<sup>3</sup> idi ve PKOS grubunda kontrol grubuna gbre istatistiksel olarak anlamlı derecede yksekkti. (p<0,01)



**Şekil 4.16.** PKOS ve kontrol grubunda ortalama over hacimleri

PKOS grubunda sağ over hacmi ortalama  $14,76(\pm 6,69)$  cm<sup>3</sup>, kontrol grubunda ise  $10,6(\pm 4,78)$  cm<sup>3</sup> olarak saptandı. PKOS grubunda sağ over hacmi ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,003$ ). Sol over hacmi ise PKOS grubunda ortalama  $13,22(\pm 5,29)$  cm<sup>3</sup>, kontrol grubunda ise  $8,75(\pm 3,80)$  cm<sup>3</sup> olarak saptandı. PKOS grubunda ortalama sol over hacmi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,01$ ).

Folikül sayıları gruplanarak incelendiğinde;  $<5$  mm'lik follikül sayısı ortalaması PKOS grubunda ortalama  $20,2(\pm 8,8)$ , kontrol grubunda ortalama  $6,2(\pm 5,5)$  idi. PKOS grubunun  $5$  mm'den küçük follikül sayısı ortalaması kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $P<0,01$ ).  $5-10$  mm arasındaki follikül sayıları ortalaması PKOS grubunda  $6,8(\pm 9,3)$ , kontrol grubunda  $8,3(\pm 4,4)$  idi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ( $P=0,45$ ) Antral follikül sayısı (boyutları  $<5$  mm ve  $5-10$  mm arasındaki folliküllerin toplamı) PKOS grubunda ortalama  $13,42(\pm 4,6)$  iken kontrol grubunda ortalama  $7,3(\pm 2,28)$  idi. PKOS grubunda kontrol grubuna göre antral follikül sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. ( $p<0,01$ )



**Şekil 4.17.** PKOS ve kontrol grubunda ortalama antral follikül sayıları

PKOS grubunda antral follikül sayısı ortalaması adet düzenine göre incelendiğinde; normal grupta ortalama 12,6 ( $\pm 1,8$ ), oligomenoreik grupta 13,4 ( $\pm 0,7$ ), amenoreik grupta 16 ( $\pm 1,67$ ) idi. Amenoreik grupta ortalama antral follikül sayısı, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. ( $p < 0,01$ )

Kontrol grubunda 3 olguda (%12) polikistik over görünümü, PKOS grubunda 5 olguda (%10) normal homojen ovaryan görünüm mevcuttu.

**Tablo 4.6.** PKOS ve kontrol grubunun USG bulguları

	<b>PKOS grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P değeri</b>
<b>Ortalama over hacmi (cm<sup>3</sup>)</b>	13,99 ( $\pm 5,22$ )	9,70 ( $\pm 3,64$ )	<0,01
<b>Sağ over hacmi (cm<sup>3</sup>)</b>	14,76 ( $\pm 6,69$ )	10,6 ( $\pm 4,78$ )	0,003
<b>Sol over hacmi (cm<sup>3</sup>)</b>	13,22 ( $\pm 5,29$ )	8,75 ( $\pm 3,80$ )	<0,01
<b>&lt;5 mm'lik follikül sayısı</b>	20,2 ( $\pm 8,8$ )	6,2 ( $\pm 5,5$ )	<0,01
<b>5-10 mm'lik follikül sayısı</b>	6,8 ( $\pm 9,3$ )	8,3 ( $\pm 4,4$ )	0,45
<b>Toplam antral follikül sayısı</b>	13,42 ( $\pm 4,6$ )	7,3 ( $\pm 2,28$ )	<0,01

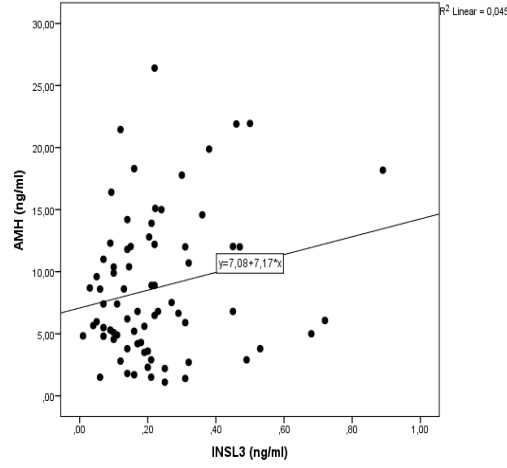
\*Veriler ortalama  $\pm$ SS olarak gösterilmiştir.

PKOS tanılı olgularımızın normal kilolu olanlarında ortalama AMH düzeyi 11,22 ( $\pm 5,04$ ) ng/ml, fazla kilolu grupta 12,97 ( $\pm 5,3$ ) ng/ml, obez grupta 9,3 ( $\pm 5,9$ ) ng/ml idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $P=0,6$ ).

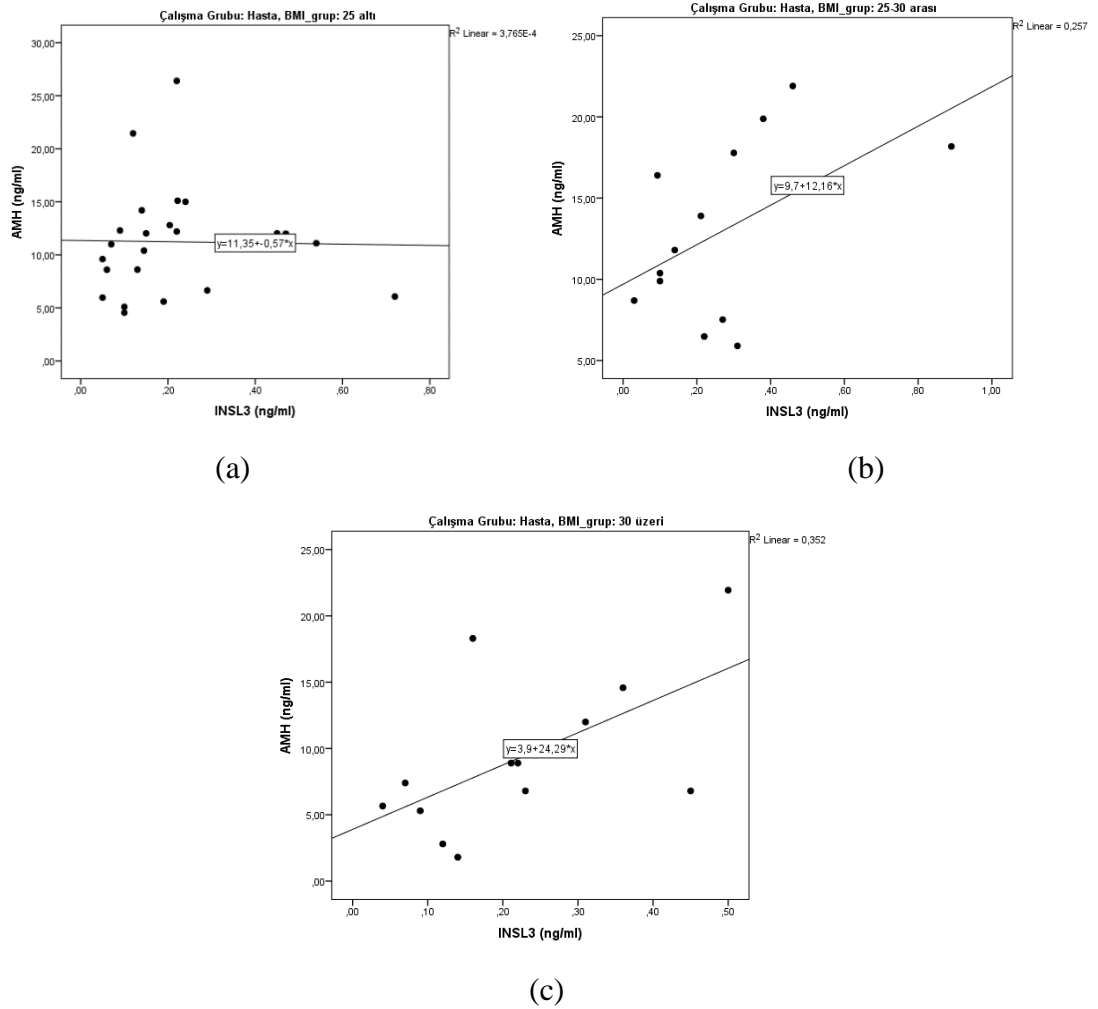
INSL3 düzeyi ise normal kilolu grupta 0,22 ( $\pm 0,17$ ) ng/ml, fazla kilolu grupta 0,26 ( $\pm 0,22$ ) ng/ml, obez grupta 0,22 ( $\pm 0,14$ ) ng/ml idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $P=0,64$ ).

PKOS grubunda AMH düzeyi ile INSL3 arasında orta şiddette doğru yönde bir korelasyon vardır ( $r=0,35$ ) ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,012$ ).

VKİ 'ye göre AMH ve INSL3 arasındaki korelasyon incelendiğinde, fazla kilolu ve obez bireylerde AMH ve INSL3 arasında kuvvetli bir ilişki vardır ve istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $r=0,532$   $p=0,05$  ve  $r=0,595$   $p=0,032$ )

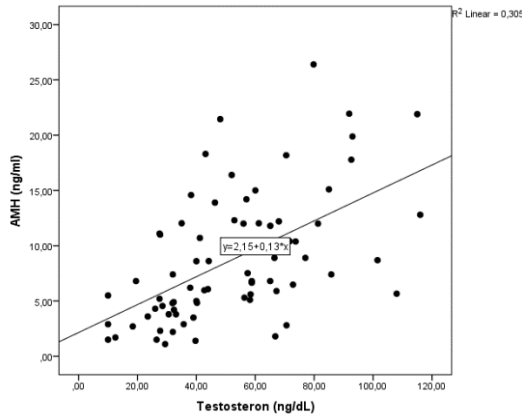


Şekil 4.18. PKOS 'li bireylerde AMH ve INSL3 ilişkisi

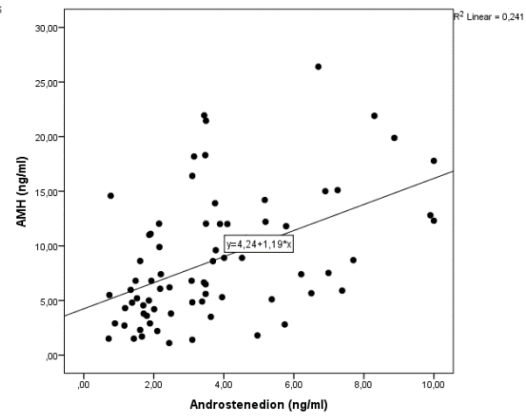


Şekil 4.19. PKOS'li bireylerde VKİ'ye göre AMH-INSL3 ilişkisi (a)normal kilolu (b) fazla kilolu (c)obez

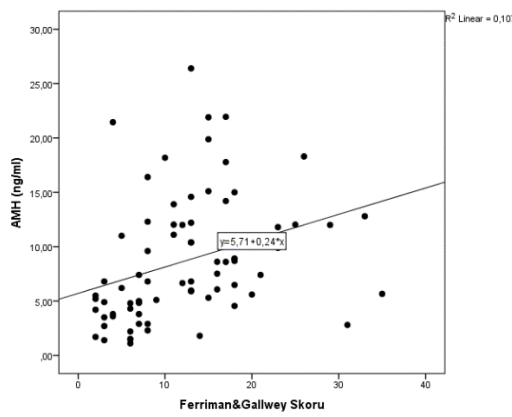
AMH ile testosteron düzeyi, androstenedion düzeyi, F&G skoru, LH düzeyi, LH/FSH oranı, ortalama over hacmi, ortalama antral follikül sayısı arasında orta-kuvvetli arası şiddette pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki vardır. (testosteron için  $r=0,59$ ,  $P<0,01$ ) (androsetenedion için  $r=0,524$   $p<0,01$ ) (F&G skoru için  $r=0,49$   $P<0,01$ ) (LH düzeyi için  $r=0,462$   $p<0,01$ ) (LH/FSH oranı için  $r=0,448$   $p<0,01$ ) (Ortalama over hacmi için  $r=0,496$   $p<0,01$ ) (Ortalama antral follikül sayısı için  $r=0,62$   $p<0,01$ )



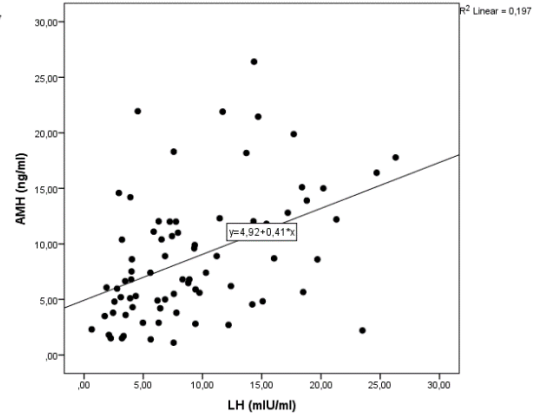
(A)



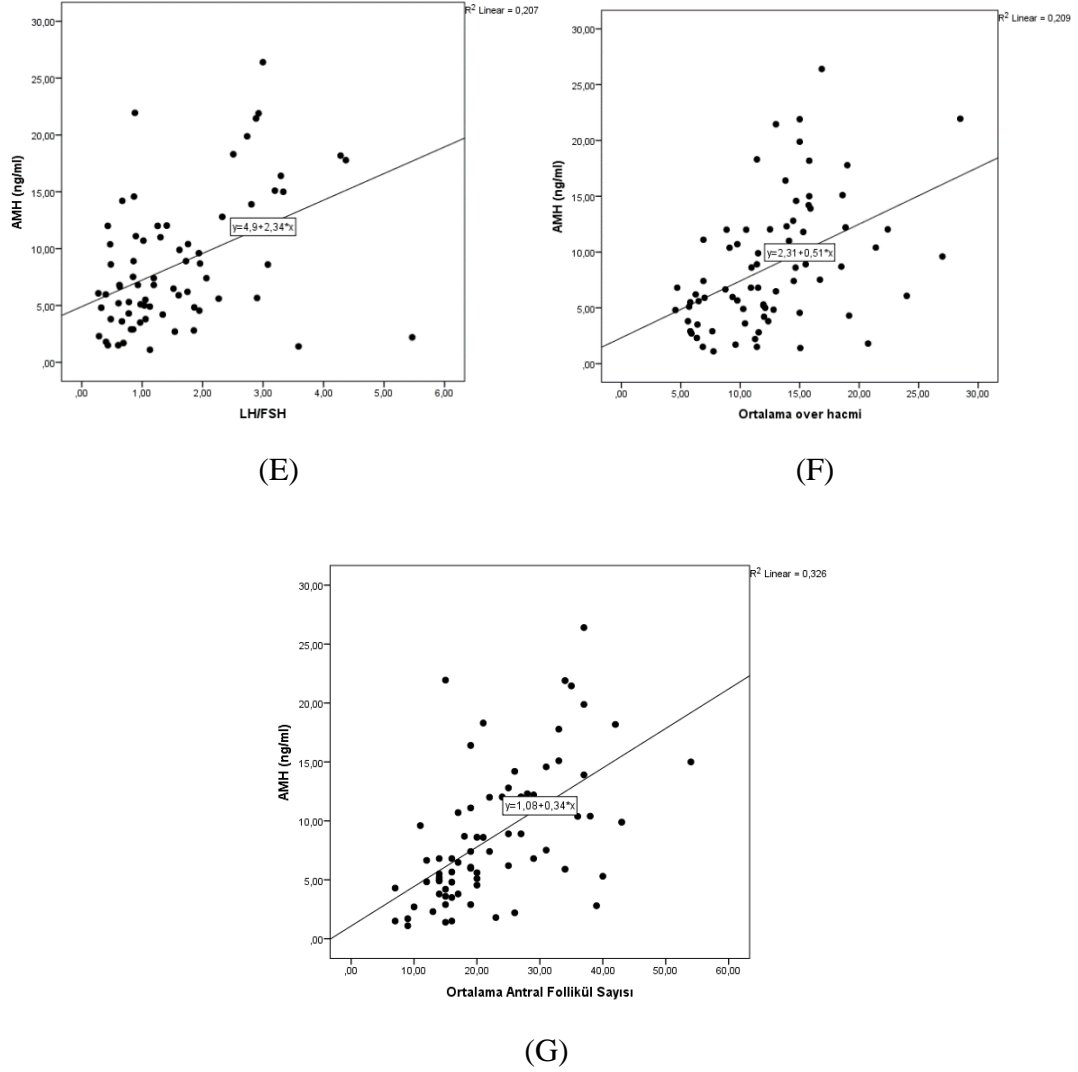
(B)



(C)



(D)



**Şekil 4.20** AMH ile korelasyon grafikleri (A)testosteron düzeyi (B)androstenedion düzeyi (C)F&G skoru (D)LH düzeyi (E)LH/FSH oranı (F)ortalama over hacmi (G)ortalama antral follikül sayısı

AMH ile SHBG arasında zayıf şiddette negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki vardır. ( $r=-0,241$ ,  $p=0,037$ )

INSL3 düzeyi ile testosteron düzeyi, androstenedion düzeyi, ortalama over hacmi, antral follikül sayısı, SHBG düzeyi, F&G skoru, LH düzeyi, LH/FSH oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. (testosteron düzeyi için  $r=0,075$ ,  $P=0,52$ ) (androstenedion düzeyi için  $r=-0,009$   $p=0,94$ ) (Ortalama over hacmi için  $r=0,049$   $p=0,67$ ) (antral follikül sayısı için  $r=0,095$ ,  $P=0,41$ ) (SHBG düzeyi için  $r=0,056$ ,  $p=0,63$ ) (F&G skoru için  $r=0,75$   $p=0,52$ ) (LH düzeyi için  $r=-0,61$   $p=0,6$ ) (LH/FSH oranı için  $r=-0,045$   $p=0,7$ )

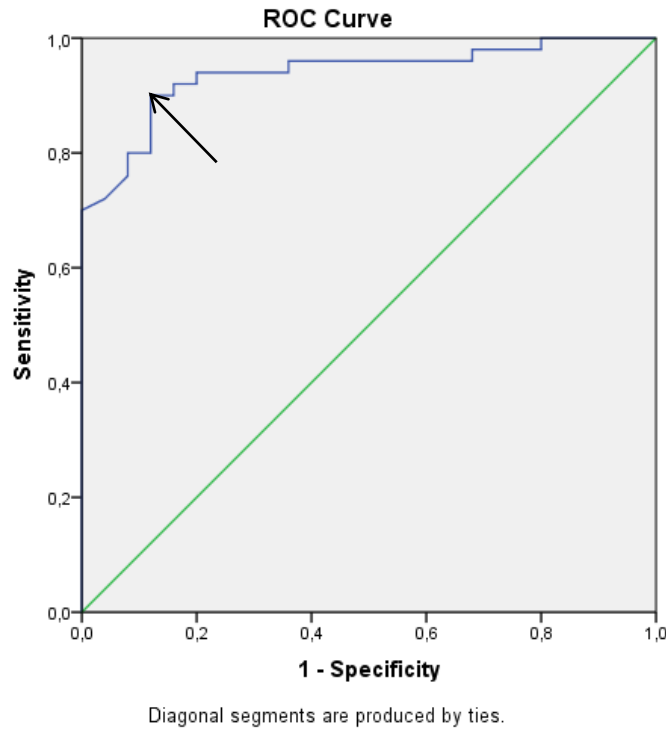


Akne varlığı ile DHEAS düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı.(  $r=0,274$ ,  $p=0,018$ ) Testosteron düzeyi ile akne arasında ise korelasyon saptanmadı. ( $r=0.21$ ,  $p=0,06$ )

### Serum AMH düzeyinin tanısal değeri

Serum AMH düzeyinin PKOS tanısını öngörmeye tanısal karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı.

ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda serum AMH düzeyinin PKOS tanısı öngörmeye tanısal değeri olduğu görülmüştür. (Eğri altında kalan alan: 0,938, %95 güven aralığı 0,88-0,99,  $p<0,01$ ) Bu değer için önerilen sınır değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.21. ROC eğrisi

**Tablo 4.7.** ROC eğrisi analizi ile serum AMH düzeyinin PKOS tanısı öngörmede sınır değerleri

<b>Sınır değeri</b>	<b>Sensitivite (%)</b>	<b>Spesifite (%)</b>	<b>Pozitif prediktif değeri (%)</b>	<b>Negatif prediktif değeri (%)</b>
5,05 ng/ml	94	80	90,4	87
5,25 ng/ml	92	84	92	84
5,5 ng/ml	90	84	91,8	80,8

## 5. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olup kadınlardaki hiperandrojenizmin en sık nedenidir. Genellikle geç adolesan dönemde hiperandrojenizm belirtileri ve düzensiz menstruel kanama ile bulgu verir.

INSL3 ve AMH memeli gonadlarında üretilen peptitlerdir. Bu peptitler kadınlarda granüloza ve teka hücrelerinden üretilirler. PKOS'li olgularda preantral ve antral follikül sayısında artış tipiktir. Artmış preantral ve antral follikül sayısı ile ilişkili olarak AMH ve INSL3'ün erişkin PKOS'li bireylerde yüksek saptandığı çalışmalar mevcuttur. Erişkin çalışmalarından daha az sayıda araştırmada benzer şekilde AMH düzeyi adolesan çağındaki PKOS'li bireylerde yüksek saptanmıştır. Literatürde adolesan PKOS olgularında INSL3 düzeyine ait veri mevcut değildir.

Literatürdeki mevcut çalışmalar serum AMH düzeylerinin PKOS'li erişkin kadınlarda sağlıklı kontrollere göre 2-3 kat yüksek bulunduğunu göstermektedir. Laven ve arkadaşlarının 128 PKOS'li olgu ve 22 normal erişkin kadını içeren çalışmasında PKOS grubunun AMH düzeyi ortalaması 9.3 micro g/l, kontrol grubunun AMH düzeyi ortalaması 6.4 micro g/l bulunmuştur. AMH PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (93). Pigny ve arkadaşlarının 59 PKOS olgusu ve 45 kontrol grubunu içeren erişkinlerde yaptıkları çalışmada PKOS grubunda ortalama AMH düzeyini 47.1 ( $\pm$  22.9) pmol/l, kontrol grubunda ise 20.8 ( $\pm$ 11.6) pmol/l, PKOS grubunda anlamlı derecede yüksek olarak saptamışlardır (94). Pawelczak ve arkadaşlarının 23 PKOS hastası ve 12 kontrol grubu adolesan üzerinde yaptıkları çalışmada ise ortalama serum AMH düzeyi PKOS grubunda 6.78 ( $\pm$ 3.55) ng/ml, kontrol grubunda ise 3.38 ( $\pm$ 1.48) ng/ml olarak saptanmıştır (95). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde PKOS grubunda ortalama serum AMH düzeyi 11,1 ( $\pm$ 5,42) ng/ml, kontrol grubunda ortalama AMH düzeyi 3,76 ( $\pm$ 1,75) ng/ml olarak saptandı. AMH düzeyi PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,01$ ).

Over hacmi folliküller ve stromal hücreler tarafından oluşturulur. Folliküler hacim de follikül sayısı ve büyüklüğünden oluşur. Literatürdeki pek çok çalışmada follikül sayısı ile AMH düzeyi arasında pozitif ilişki gösterilmiştir. Bu durum

polikistik overlerdeki sayıca artmış preantral ve antral folliküllerden üretilen artmış AMH düzeyinin bir yansımasıdır (96,97).

AMH'nin artmış over hacmi üzerindeki nedensel etkisi tam açıklanamamış olmakla birlikte; AMH, insülinin de katkısıyla teka hücreleri üzerindeki AMH reseptör 2'ye bağlanarak PKOS'deki artmış stromal hacime katkıda bulunmaktadır. Serum AMH ve over hacmi arasındaki pozitif ilişki, granüloza ve teka hücreleri arasındaki AMH aracılı ilişkinin varlığını desteklemektedir (98).

Yüksek serum AMH düzeyinin PKOS'de ovulasyon karakteristiğinin bozulmasında rolü olduğu ya da bozulmuş follikülogenezin bir sonucu olduğu tartışmalıdır. Çalışmalar yüksek serum AMH düzeyinin folliküler büyüme üzerinde kısıtlayıcı etkisi olduğu hipotezini önermektedir. Bu PKOS'deki folliküler duraklama ile yüksek AMH ilişkisini doğrular (99,100).

Szydlarska ve arkadaşları 37 erişkin PKOS 'li hasta ve 34 sağlıklı ömenoreik erişkin kadını içeren, grupları VKİ <25 ve >25 olarak ayırdıkları çalışmalarında, grupların INSL3 düzeyleri arasında anlamlı fark saptamamışlardır ( $64.6 \pm 27.7$  ve  $62.7 \pm 20.0$  ng/mL,  $p=0.4$ ) . INSL3 ile androstenedion, serbest ve total testosteron arasında VKİ<25 olan grupta güçlü korelasyon saptamışlar ( $r= 0.48$ ,  $p= 0.0115$ ) ( $r= 0.46$ ,  $p= 0.0057$ ) ( $r= 0.44$ ,  $p= 0.0108$  ; INSL3 ile LH, FSH, DHEA-S , glukoz ve insülin arasında ise anlamlı bir korelasyon saptamamışlardı (101).

Gambineri ve arkadaşları 44 PKOS'li erişkin kadın (22 normal kilolu, 22 yüksek kilolu ve obez ) ve 44 kontrol grubu kadın üzerinde yaptıkları çalışmada PKOS hastalarında INSL3 düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüş, normal kilolu grupta bu fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p = 0.001$ ), yüksek kilolu ve obez grupta ise istatistiksel olarak anlamsız ( $p = 0.312$ ) olarak saptanmıştı. INSL3 düzeyi tüm kadınlarda serbest ve total testosteron, LH düzeyleri, overlerin follikül sayılarıyla pozitif ilişkili saptanmış, INSL3'ün LH bağımlı over kaynaklı androjen artışında özellikle de normal kilolu PKOS 'li kadınlarda yeni bir marker olabileceği öne sürülmüştür. Gambineri ve arkadaşlarının bu çalışmasında INSL3 düzeyi ile testosteron düzeyi ve LH düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmış ( $r=0,29$   $p=0,013$ ), INSL3 ile androstenedion, FSH, SHBG, E2, 17 OH progesteron düzeyleri arasında ise korelasyon saptanmamıştır (102). Bizim çalışmamızda ise bu parametreler ile INSL3 arasında korelasyon görülmedi. Gambineri ve arkadaşlarının

çalışmasında over follikül sayısı ile INSL3 düzeyi arasında korelasyon saptanmış ( $r=0.36$   $p=0.028$ ) ancak R. Anand-Ivel ve arkadaşlarının erişkin PKOS'li bireyler üzerindeki çalışmasında ise INSL3 düzeyi ile antral follikül sayısı arasında korelasyon bulunmamıştır ( $r=0,11$ ) (90). Bizim çalışmamızda da follikül sayısı ile INSL3 arasında herhangi bir korelasyon görülmedi. INSL3'ün teka hücrelerinden üretildiği göz önüne alındığında PKOS 'de artmış INSL3 düzeyi beklenen bulgudur. Ancak literatürdeki bazı çalışmalarla birlikte bizim çalışmamızda da gözlenen INSL3 düzeyi ile follikül sayısı arasındaki uyumsuzluk, INSL3 sekresyonunu etkileyen başka lokal faktörlere, reseptörün açıklanamayan bir nedenle inhibisyonuna bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda PKOS grubu ortalama INSL3 düzeyi  $0,23 (\pm 0,18)$  ng/ml, kontrol grubu ortalama INSL3 düzeyi  $0,22 (\pm 0,15)$  ng/ml olarak saptandı. PKOS'li bireylerle kontrol grubu arasında INSL3 düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı. PKOS'li hastaları vücut kitle indeksine göre sınıflandırdığımızda ise fazla kilolu ve obez bireylerde INSL3 düzeyini normal kilolulara göre yüksek ve AMH düzeyi ile kuvvetli şekilde korele saptadık. ( $r=0,532$   $p=0,05$  ve  $r=0,595$   $p=0,032$ )

Literatürde PKOS hastalarında INSL3 ve AMH düzeylerini birlikte değerlendiren tek çalışmada, Pelusi ve arkadaşları 57 PKOS hastası erişkin kadını menstrasyon düzenlerine göre sınıflayıp (15 ömenoreik, 25 oligomenoreik, 17 amenoreik) 27 kontrol grubu kadın ile birlikte değerlendirdiklerinde, amenoreik ve oligomenoreik PKOS'li kadınlarda INSL3 düzeyini kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı ( $P = .025$ ), ömenoreik PKOS'li kadınlarda ise yüksek ve istatistiksel olarak anlamsız saptamışlardır (103). Bizim çalışmamızda da AMH düzeyini oligomenoreik ve amoneroik bireylerde normal menstrasyonu olan bireylere göre yüksek saptadık. INSL3 düzeyi ise menstrasyon düzenine göre farklılık göstermiyordu.

Pelusi ve arkadaşlarının çalışmasında AMH düzeyini tüm PKOS'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı saptamışlar, PKOS'li grupta da kontrol grubunda da INSL3 ile AMH arasında pozitif korelasyon saptamışlardı ( $R = 0.43$ ;  $P = .002$ ) ( $R = 0.41$ ;  $P < .001$ ). AMH ve INSL3'ün artmış androjen üretimi ve kronik anovulasyonla karakterize PKOS 'de granüloza ve teka hücrelerindeki disfonksiyonu yansıttığı sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamız

literatürde adolesan PKOS 'de AMH ve INSL3 'ü birlikte değerlendiren ilk çalışmadır. PKOS grubunda AMH ile INSL3 arasında pozitif korelasyon saptadık. ( $r=0,35$ ,  $p=0,012$ ). Bu korelasyon fazla kilolu ve obez bireylerde daha belirgindi. Kontrol grubunda ise bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Pelusi ve arkadaşları AMH düzeyini ortalama over hacmi ve over follikül sayısı ile pozitif korele saptamışlardı. ( $r=0,31$ ;  $p=0,04$  ve  $r=0,33$ ,  $p=0,02$ ) INSL3 ve AMH düzeyi ile VKİ, androjen düzeyleri ve metabolik parametreler arasında ise korelasyon saptamamışlardı (103). Bizim çalışmamızda AMH düzeyi; F&G skoru, ortalama over hacmi, ortalama antral follikül sayısı ile kuvvetli derecede korele idi. Androjen düzeyleri ile AMH düzeyi arasında da kuvvetli pozitif korelasyon bulundu. Bu bulgumuz hiperandrojenizm ile AMH düzeyi arasında ilişki olduğunu desteklemektedir. Pelusi ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada sadece PKOS hastalarına ultrasonografik değerlendirme yapılmıştı. Bizim çalışmamızda ise hem PKOS tanılı olgulara hem de kontrol grubundaki sağlıklı adolesanlara ultrasonografi yapılarak over morfolojileri değerlendirildi.

Pawelczak ve arkadaşları serum AMH düzeyi ile over hacmi arasında pozitif korelasyon saptamış, follikül sayısı ile AMH düzeyi arasında ise ilişki bulmamışlardır. Bunun nedeni olarak multifolliküler overlerdeki follikül sayısını transabdominal USG ile net olarak değerlendirememiş olabilecekleri ile açıklamaktadırlar (95). Bizim çalışmamızda serum AMH düzeyinin, ortalama over hacmi ve toplam antral follikül sayısı ile ilişkili olduğu saptandı. Bulgularımız serum AMH değerinin overin ultrasonografi bulgularını yansıtan kullanışlı bir marker olduğunu, USG yapılamadığı durumda tanısız olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda AMH ve INSL3 düzeylerinin fazla kilolu ve obez bireylerde normal kilolu olan bireylere göre daha yüksek saptanması ve aralarındaki korelasyonunun VKİ arttıkça artıyor olması, insülinin patogeneze rolü olduğu düşüncesini desteklemektedir. Hiperinsülinizm etkisiyle granüloza ve teka hücrelerinden AMH ve INSL3 sekresyonunun artıyor olması olasıdır. Bu durum AMH seviyesinin, PKOS'de semptomların ağırlığı ile de paralellik gösterebileceğinin bir kanıtı olarak da değerlendirilebilir.

Carlson ve arkadaşlarının çalışmasında PKOS 'de androjen seviyelerinin tedaviyle birlikte düştüğü gösterilmiş, serum AMH düzeylerinin ise tedaviyle değişmediği gözlenmiştir (104). Neagu ve arkadaşlarının çalışmasında ise metformin tedavisi verilen infertil ve PKOS'li hastaların, başlangıçta  $8.99 \pm 0.99$  ng/ml olan AMH değerlerinin iki aylık metformin tedavisi sonrasında normal laboratuvar değerleri olan 2.0-6.8 ng/ml'ye inebildiği gösterilmiştir (69). Literatürde AMH'nin takip belirteci olarak kullanılabilirliği tartışmalıdır.

Polikistik over sendromunda genel olarak LH sekresyonunda ve menstruel siklusun foliküler fazında ölçülen LH/FSH oranında artış görülmektedir (105). Çalışmamızda PKOS grubunun ortalama LH düzeyi kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. FSH düzeyleri ise gruplar arasında benzerdi. LH/FSH oranı PKOS grubunda artmış olarak bulundu. PKOS'li 20 bireyde (%40), kontrol grubunda 2 bireyde (%8) LH/FSH oranı 2' nin üzerinde idi. Bulgular literatürdeki çalışmaları destekler nitelikteydi. .

PKOS patogenezinde genetik faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda PKOS grubunda 15 olgunun birinci derece akrabalarında PKOS tanısı almış birey bulunuyordu (%30). Kontrol grubundaki olguların hiçbirinin birinci derece akrabalarında PKOS'li birey yoktu. Bu da hastalığın genetik bağlantısı olduğu ailesel dağılım hipotezini desteklemektedir. Legro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada polikistik over sendromlu hastaların yakınlarının bir kısmında hiperandrojenemi görüldüğü tespit edilmiştir. Bundan yola çıkarak polikistik over sendromu ve hiperandrojeneminin ortak genetik temellerinin olduğu, hatta hiperandrojeneminin polikistik over sendromunun fenotiplerinden biri olabileceği ve bunun da polikistik over sendromluların yakınlarında artmış hiperandrojeneminin sebebi olabileceği sonucuna varılabilir (106).

Van Hoff ve arkadaşlarının çalışmasında düzenli adet gören adolesanların %10'unda polikistik over morfolojisi saptanmıştır (107). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde kontrol grubundaki adolesanlarda %12 oranında polikistik over görünümü saptandı.

PKOS 'de %15-25 oranında akne bildirilmiş olup testosterondan ziyade DHEAS düzeyi ile korele bulunmuştur (108). Bizim çalışmamızda PKOS grubunda

literatüre göre oldukça yüksek oranda (%64) akne mevcuttu. Literatürle benzer şekilde akne varlığı ile DHEAS düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (  $r=0,274$ ,  $p=0,018$ ). Testosteron düzeyi ile akne arasında ise korelasyon saptanmadı ( $r=0.21$ ,  $p=0,06$ ).

Polikistik over görünümü PKOS'nin kardinal bulgularından biridir ve tanı kriterleri arasındadır. Ultrasonografik verilerin eksikliği tanının atlanmasına neden olabilir. Optimal görüntüleme transvajinal USG ile yapılır, ancak adolesan dönem için uygun bir görüntüleme değildir. PKOS tanı ve takibinde, özellikle adolesan dönemde , over ultrasonografisinin yerini alacak ya da destekleyecek artmış over hacmini yansıtan bir marker oldukça yararlı bilgiler sağlayacaktır. Çalışmamızda saptadığımız serum AMH ve periferik folliküler dağılımın korelasyonu, yüksek AMH düzeyinin PKOS'nin tipik USG bulgularının bir yansıması olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Falat M. ve arkadaşları erişkinlerde AMH sınır değerinin  $7.01 \pm 1.52$  ng/ml olması halinde PKOS'nin tanımlanmasında sensitivitesini % 92, spesifitesini % 67 olarak saptamışlardır (71). Lin Li ve arkadaşları 18-25 yaşları arasındaki 47 genç erişkini içeren çalışmada AMH tanı kestirim değerini %70 spesifite ve %61.7 sensitivite ile 8 ng/mL olarak bulmuşlardır (109). Sopher ve arkadaşları ise normal kilolu 15 PKOS'li ve 16 kontrol grubu adolesanı içeren çalışmada AMH için 3.4 ng/mL değerini tanı kestirim değeri olarak belirlemişlerdir (110). Çalışmamız adolesanlarda serum AMH düzeyinin PKOS tanısını öngörmeye tanısal değeri olduğunu göstermektedir. AMH 5,05 ng/ml düzeyini %94 sensitivite, %80 spesifite, %90.4 pozitif prediktif değeri , %87 negatif prediktif değeri ile tanı kestirim değeri olarak belirledik.

Bulgularımız PKOS tanısında INSL3 düzeyinin tanı belirteci olarak kullanılabilirliğini desteklemedi. Ancak PKOS hastalarında, özellikle de fazla kilolu ve obez grupta AMH ve INSL3 düzeyleri arasında kuvvetli korelasyon bulunması PKOS tanısında kullanılabilirliği için daha ileri araştırmalara gereksinim olduğunu düşündürmüştür.

AMH düzeyinin PKOS olgularında klinik bulgular, hormonal ve ultrasonografik verilerle ilişkili bulunması nedeniyle henüz uluslararası kabul gören



tanı kriterlerinde yer almamasına rağmen adolesan dönem PKOS tanısında kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR-ÖZET

1. PKOS'li adolesanlarda AMH düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.
2. PKOS'li adolesanlarda INSL3 düzeyi kontrol grubuyla benzer bulundu, anlamlı fark saptanmadı.
3. PKOS'li adolesanlarda ortalama antral follikül sayısı ve ortalama over hacimleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.
4. PKOS'li adolesanlarda ortalama testosteron, androstenedion, DHEA-SO<sub>4</sub>, LH, 17 OH progesteron düzeyleri, F&G skoru ve LH/FSH oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. FSH, E2, SHBG düzeyleri arasında kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmadı.
5. PKOS grubunda amenoreik ve oligomenoreik bireylerde ortalama AMH düzeyi adet düzeni normal olanlara göre daha yüksek bulundu.
6. INSL3 düzeyi adet düzenine göre oluşturulan gruplarda benzer olarak saptandı.
7. PKOS grubunda AMH düzeyi ile INSL3 düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Fazla kilolu ve obez bireylerde bu korelasyon daha belirgindi.
8. AMH düzeyi ile ortalama testosteron düzeyi, androsetenedion düzeyi, antral follikül sayısı, over hacmi, F&G skoru, LH/FSH oranı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.
9. INSL3 düzeyi ile bakılan laboratuvar ve USG değerleri arasında korelasyon saptanmadı.
10. Serum AMH düzeyinin PKOS tanısı öngörmede tanısai değeri olduğu görüldü. 5,05 ng/ml düzeyi %94 sensitivite, %80 spesifite, %90.4 pozitif prediktif değeri , %87 negatif prediktif değeri ile tanı kestirim değeri olarak belirlendi.
11. Erişkin PKOS olgularından farklı olarak adolesan yaş grubunda INSL3'ün tanı belirteci özelliği taşımadığı görüldü.

## KAYNAKLAR

1. IF Stein, ML. Leventhal Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries *American Journal Obstetric Gynecology*, 1935; 29: 181-191
2. Jeffrey Chang R, Coffler MS. Polycystic ovary syndrome: early detection in the adolescent *Clinical Obstetric Gynecology* 2007 Mar;50(1):178-87.
3. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary Clinical and histological features *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 1961; 22:325-38.
4. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005;90:1929-35
5. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome *Aust N Z J Obstetrics and Gynecology* 2001;41:202-6.
6. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovarysyndrome? *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1992; 167:1807-12.
7. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome *Diabetes* 1989;38:1165-74
8. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83:2694-8.
9. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnosis criteria for polycystic ovarian syndrome Towards a rational approach. *Blackwell Scientific* 1992;377-84.
10. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries- a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1:870-2.
11. Van Der Meer M, Hompes PG, De Boer JA. Cohort size rather than follicle stimulating hormone threshold level determines ovarian sensitivity in polycystic ovary syndrome *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;83:423-26

12. Rotterdam ESHRE/ ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnosis criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome *Fertility and Sterility* 2004;81:19- 25
13. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome. An Androgen Excess Society Guideline *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:4237-45.
14. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective *Clinical Endocrinology (Oxf)* 1989; 31:87-120.
15. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome *Journal of Clinical Investigation* 1976; 57:1320-9
16. Kaiser UB, Sabbagh E, Katzenellenbogen RA, Conn PM, Chin WW. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin releasing hormone *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1995; 92:12280-4
17. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; 79:1158-65
18. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1980; 50:113-6
19. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome *Reproduction Biomed Online* 2004; 8:649-56.
20. S.K. Blank, C.R. McCartney and J.C.Marshall The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome *Human Reproduction Update, Vol.12, No.4 pp. 351–361, 2006*
21. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro *Human Reproduction* 1995; 10:75-81
22. Bhattacharya SM Polycystic ovary syndrome and abnormalities in glucose tolerance *Internationale Journal of Gynaecology and Obstetrics* 2009 Apr;105(1):29-31

23. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrinology Reviews* 1997; 18:774-800
24. Moran C, Knochelhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass *Fertility and Sterility* 1999; 71:671-4
25. Ibañez L, Potau N, Viridis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinyé M, Carrascosa A, Vicens-Calvet E. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1993 Jun;76(6):1599-603
26. Chhabra S, McCartney CR, Yoo RY, et al. Progesterone inhibition of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator: evidence for varied effects in hyperandrogenemic adolescent girls *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 2810–5
27. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Progress in Hormone Research* 1998; 53:217-56.
28. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88:2031-6.
29. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity *Human Reproduction Update* 2001; 7:3-7
30. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 Jun;84(6):1897-9
31. Lifshitz F, Hirsutism and Polycystic ovary syndrome *Pediatric Endocrinology* 2007 5. Edition page:1350
32. Yildiz BO Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* (2008) 4, 294-300

33. Chang RJ, Shayya R, Reproductive endocrinology of adolescent polycystic ovary syndrome *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2010 Jan;117(2):1505
34. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95:2038
35. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, Levine LS, Oberfield SE. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 Oct;88(10):4682-8.
36. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women *Human Reproduction* 1995 Oct;10(10):2705-12
37. National Institutes of Health, evidence-based methodology Workshop on PCOS, 2012
38. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2005 Jun;62(6):644-9
39. van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasing RA, Koppelaar C, Schoemaker J. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens and insulin *Fertility & Sterility* 2000;74:49-58
40. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, Kuller L. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 1995 Jul;15(7):821-6
41. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, Kiddy D, Nithyananthan R, Bush A, Richmond W, Johnston DG, Franks S. Dyslipidaemia is associated with

- insulin resistance in women with polycystic ovaries *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 1996 Mar;44(3):277-84.
42. Hull MGR. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies *Gynecology Endocrinology* 1987;1: 235
  43. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence *Pediatric Research* 1995; 38: 974–80
  44. Yoo RY, Sirlin CB, Gottschalk M, Chang RJ. Ovarian imaging by magnetic resonance in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome: a pilot study *Fertility and Sterility* 2005; 84: 985–95
  45. Geisthoel F. A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycysticovarian syndrome *Reproduction Biomedical Online* 2003; 7:602-5.
  46. Pişkinpaşa S, Yıldız BO ; Polikistik over sendromu *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36:168-174
  47. Yıldız BO. Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome *Expert Opin Investigation Drugs* 2004; 13: 1295-305.
  48. Norman J. The role of lifestyle modification in PCOS *Trends Endocrinology and Metabolism* 2002;13:251-257
  49. Gızıek DS, Wing R, Smith D. Endocrine consequences of weight loss in obese , hyperandrogenic, anovulatory women *Fertility and Sterility* 1994;61: 598-604
  50. Witchel SF. Hirsutism and polycystic ovary syndrome *Pediatric Endocrinology New York, Informa Healthcare USA, 2007: 325-48.*
  51. Wilson C, Di Clemente N, Ehrenfels C, Pepinsky R, Josso N, Vigier B, Cate R. Müllerian inhibiting substance requires its N-terminal domain for maintenance of biological-activity, a novel finding within the transforming growth-factor-beta superfamily *Molecular Endocrinology* 1993; 7: 247-57
  52. di Clemente N, Wilson C, Foure E, Boussin L, Carmillo P, Tizard R. Cloning expression and alternative splicing of the receptor for Anti-müllerian hormone *Molecular endocrinology* 1994; 8: 1006- 20

53. Rajpert E, Jorgensen N, Graem N, Muller J, Cate RL, et al. Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84: 3836-44.
54. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance, an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications *Endocrinology Review* 2001; 22(5): 657-74
55. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S, Hasegawa Y, Noto RA, Schoenfeld D, MacLaughlin DT. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996 Feb;81(2):571-6
56. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BC, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment *Molecular Human Reproduction* 2004 Feb;10(2):77-83
57. Hirobe S, He WW, Lee MMi, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance messenger ribonucleic acid expression in granulosa and sertoli cells coincides with their mitotic activity *Endocrinology* 1992; 131: 854 – 862
58. La Marca A, Sighinolfi G, Giulini S, Traglia M, Argento C, Sala C, Masciullo C, Volpe A, Toniolo D. Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles *Reproduction Biomedical Online* 2010; 21(4): 463-9.
59. Seifer DB, Baker VL and Leader B. Age-specific serum anti-Mullerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States *Fertility and Sterility* 2010; 10: 1-3.
60. Pellat L, Hanna L, Brinmat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, Granulosa cell production of antiMüllerianhormone is increased in polycystic ovaries *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92(1): 240-5
61. Dewailly D. Reconciling the Definitions of Polycystic Ovary Syndrome: The Ovarian Follicle Number and Serum Anti-Mullerian Hormone Concentrations Aggregate with the Markers of hyperandrogenism *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95:4399, 2010



- La Marca A, Orvieto R, Giulini S, Jasonni VM, Volpe A, De Leo V. Mullerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics *Fertility and Sterility* 2004;82(4):970–972
62. 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 *Endocrinology Journal* 2012; 59(9): 781-90.
63. Sir Petermann T, Conder T, Mliqueo M, Echiburu B, Hitschfeld C, Cristoto N. Increased anti-Müllerian hormone serum concentrations in prepubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91(8): 3105-9
64. Crisosto N, Codner E, Maliquen M, Echiburu B, Sanchez F, Petermann T. Anti-mullerian Hormone levels in prepubertal daughters of women with polycystic Ovary Syndrome *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92(7): 2739 – 2743.
65. Al-Qahtani A, Muttukrishna S, Appasamy M, Johns J, Cranfield M, Visser JA, Themmen AP, Groome NP. Development of a sensitive enzyme immunoassay for anti-Müllerian hormone and the evaluation of potential clinical applications in males and females *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2005; 63(3): 267-73
66. Van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, Looman CW, Eijkemans MJ, Fauser BC, Broekmans FJ. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts *Human Reproduction* 2010; 25: 221-7
67. Pawelczak M, Kenigsberg L, Mill S, Liu Y, Shah B. Elevated Serum Anti-Müllerian Hormone in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: Relationship to Ultrasound Features *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 ; 25(0): 983–989
68. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy Ch, Englert Y. Stable serum levels of anti Mullerian hormone during the menstrual cycle: a

- prospective study in normo ovulatory women *Human Reproduction* 2007; 22(7): 1837-40.
69. Neagu M, Cristescu C. Anti-Mullerian hormone—a prognostic marker for metformin therapy efficiency in the treatment of women with infertility and polycystic ovary syndrome *Journal of Medical Life* 2012; 15; 5(4): 462-4
  70. Visser JA, De Jong FH, Laven JSE, et al. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function *Reproduction* 2006; 131: 1-9.
  71. Falat, M.E. Siow, Y, Marra, M, Cook, C, Carrillo, A. Müllerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with infertility, polycystic ovary syndrome and endometriosis *Fertility and Sterility* 1997;67:962-5
  72. 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
  73. Zimmermann S, Steding G, Emmen JM, et al. Targeted disruption of the *Insl3* gene causes bilateral cryptorchidism *Molecular Endocrinology* 1999;13:681-91
  74. Ivell R, Balvers M, Domagalski R, Ungefroren H, Hunt N, Schulze W. The relaxin-like factor: a highly specific and constitutive new marker for Leydig cells in the human testis *Molecular Human Reproduction* 1997;3:101–108.
  75. Nef S, Parada LF. Cryptorchidism in mice mutant for *Insl3*. *Nature Genetics* 1999;22:295-9.
  76. Bathgate RA, Hsueh AJ, Ivell R, Sanborn BM, Sherwood OD, Summers RJ. International Union of Pharmacology. Recommendations for the nomenclature of receptors for relaxin family peptides *Pharmacology Reviews* 2006;58:7–31
  77. Foresta C, Bettella A, Vinanzi C, Dabrilii P, Meriggiola MC, Garolla A, Ferlin A. A novel circulating hormone of testis origin in humans *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89:5952–5958
  78. Anand-Ivell RJK, Wohlgemuth J, Haren MT, Hope PJ, Hatzinikolas G, Wittert G, Ivell R. Peripheral *INSL3* concentrations decline with age in a large

- population of Australian men *Internationale Journal of Andrology* 2006;29:618–626.
79. Glister C, Satchell L, Bathgate RA, Wade JD, Dai Y, Ivell R, Anand-Ivell R, Rodgers RJ, Knight PG. A functional link between bone morphogenetic protein and insulin-like peptide 3 signaling in modulating ovarian androgen production *Proceedings of the National Academy of the Sciences of the USA* 2013;110:E1426–E1435
  80. Kawamura K, Kumagai J, Sudo S, Chun S-Y, Pisarska M, Morita H, Toppari J, Fu P, Wade JD, Bathgate RAD. Paracrine regulation of oocytematuration and male germ cell survival *Proceedings of the National Academy of the Sciences of the USA* 2004;101:7323–7328.
  81. Bathgate R, Moniac N, Bartlick B, Schumacher M, Fields M, Ivell R. Expression and regulation of relaxin like factor (RLF) gene transcripts in the bovine ovary: differentiation dependent expression in theca cell cultures *Biology and Reproduction* 1999;61:1090–1098
  82. Nichols N, Binta H, Fields PA. Immunohistochemical localization of relaxin-like factor/insulin-like peptide-3 in the bovine corpus luteum. *Annals of the New York Academy of Science* 2005;1041:506–509.
  83. Irving-Rodgers HF, Bathgate RA, Ivell R, Domagalski R, Rodgers RJ Dynamic changes in the expression of relaxin-like factor (Insl3), cholesterol side-chain cleavage cytochrome P450, and 3-hydroxysteroid dehydrogenase in bovine ovarian follicles during growth and atresia *Biology and Reproduction* 66:934–943
  84. Spänhel-Borowski K, Schafer I, Zimmermann S, Engel W, Adham IM. Increase in final stages of follicular atresia and premature decay of corpora lutea in Insl3-deficient mice *Molecular Reproduction Dev* 2001;58:281–286
  85. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion *Endocrinology Review* 1995, 16:322–353
  86. Havelock JC, Bay K, Ivell R, Bathgate RA, Rodgers RJ, Carr BR. A novel hormone known as insulin-like factor 3 (INSL3) is expressed in the human

- ovary and serum levels are increased in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) *Fertility and Sterility* 2005;84(Suppl. 1):S3.
87. Gambineri A, Patton L, Iasio R, Palladoro F, Pagotto U, Pasquali R, Insulin-Like Factor 3: A New Circulating Hormone Related to Luteinizing Hormone-Dependent Ovarian Hyperandrogenism in the Polycystic Ovary Syndrome *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(6):2066–2073
  88. Gambineri A, Patton L, Prontera O, et al. Basal insulin-like factor 3 levels predict functional ovarian hyperandrogenism in the polycystic ovary syndrome *Journal of Endocrinology Investigation* 2011;34:685–691
  89. Satchell L, Glistler C, Bleach EC. Ovarian expression of Insulin-Like Peptide 3 (INSL3) and its receptor (RXFP2) during development of bovine antral follicles and corpora lutea and measurement of circulating INSL3 levels during synchronized estrous cycles *Endocrinology*.2013;154:1897–1906
  90. Anand-Ivell R, Tremelle K, Dai Y, Heng K, Yoshida M, Knight P.G, Hale G.E, Circulating insulin-like factor 3 (INSL3) in healthy and infertile women *Human Reproduction, Vol.28, No.11 pp. 3093–3102, 2013*
  91. Carla P, Flaminia F, Milena P, Laura Z, Alessandra G, Renato P, Parallel Variations of Insulin-Like Peptide 3 (INSL3) and Antimüllerian Hormone (AMH) in Women With the Polycystic Ovary Syndrome According to Menstrual Cycle Pattern *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism October 2013, 98(10):E1575–E1582*
  92. Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian Hormone *Reproduction*. 2002;124:601–609
  93. Laven J, Mulders A, Visser J, Themmen A, DeJong F, Fauser B. Anti-müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004; 89:318–323
  94. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, DeWailly D. Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(12):5957–5962.

95. Pawelczak M, Kenigsberg L, Milla S, Liu YH, Shah B Elevated serum anti-Müllerian hormone in adolescents with polycystic ovary syndrome: relationship to ultrasound features *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012;25(9-10):983-9
96. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3 *Human Reproduction* 2003; 18:323–327
97. Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen AP. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve *Human Reproduction* 2002; 17:3065–3071
98. Pellatt L, Rice S, Mason HD. Anti-müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? *Reproduction* 2010; 139:825–833
99. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS. on behalf of the ESHRE Special Interest Group for Reproduction Endocrinology-AMH Round Table. Anti-müllerian hormone what do we still need to know? *Human Reproduction* 2009
100. Gigli I, Cushman RA, Wahl CM, Fortune JE. Evidence for a role for anti-Müllerian hormone in the suppression of follicle activation in mouse ovaries and bovine ovarian cortex grafted beneath the chick chorioallantoic membrane *Molecular Reproduction and Development*. 2005; 71:480–488.
101. Szydlarska D, Grzesiuk W, Trybuch A, Kondracka A, Kowalik I, Bar-Andziak E. Insulin-like factor 3 -- a new hormone related to polycystic ovary syndrome? *Endokrynologia Polska* 2012;63(5):356-61
102. Gambineri A, Patton L, De Iasio R, Palladoro F, Pagotto U, Pasquali R. Insulin-like factor 3: a new circulating hormone related to luteinizing hormone-dependent ovarian hyperandrogenism in the polycystic ovary syndrome *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007 Jun;92(6):2066-73
103. Pelusi C, Fanelli F, Pariali M, Zanotti L, Gambineri A, Pasquali R. Parallel variations of insulin-like peptide 3 (INSL3) and anti-müllerian hormone (AMH) in women with the polycystic ovary syndrome according to menstrual cycle

- pattern *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013 Oct;98(10):E1575-82
104. Carlson SM, Vanky E, Fleming R. Anti-Mullerian hormone concentrations in androgen-suppressed women with polycystic ovary syndrome *Human Reproduction* 2009; 24:1732–1738
  105. La Marca A, Orvieto R, Giulini S, Jasonni VM, Volpe A, De Leo V. Mullerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertility and Sterility*. 2004; 82:970–972
  106. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome *Proceedings of the National Academy of the Sciences of the USA* 1998 Dec 8;95(25):14956- 60.
  107. Van Hoff MH; Voorhost FJ, kaptein MB. Endocrine features of polycystic ovary syndrome in random population sample of 14-16 year adolescents *Human Reproduction* 1999;14:2223-2229
  108. Chang RJ, Shayya R, Reproductive endocrinology of adolescent polycystic ovary syndrome. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 2010 Jan;117(2):1505
  109. Lin Li, Xiaoli Chen, Yaqin Mo, Yaxiao Chen, Meiyang Wenig, Dongzi Yang Elevated serum anti-mullerian hormone in adolescent and young adult Chinese patients with polycystic ovary syndrome *Wien Klin Wochenschr (2010) 122: 519–524*
  110. Sopher AB, Grigoriev G, Laura D, Cameo T, Lerner JP, Chang RJ, McMahon DJ, Oberfield SE. Anti-Mullerian hormone may be a useful adjunct in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in nonobese adolescents *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2014 Nov; 27(11-12):1175-9

**Tablo Ek-1: Çalışma formu**

Adı-Soyadı:

İlaç kullanımı:

Dosya No:

Ailede PKOS:

Yaş:

Doğum Tarihi:

Tel:

Vücut Ağırlığı:

Boy:

BMI:

Menarş Yaşı:

Adet Düzeni:

Regüler :

Oligomenore:

Amenore:

Hirsutizm Skoru(Ferriman  
Gallwey) :

Üst dudak:

Çene:

Göğüs:

Üst sırt:

Alt sırt:

Üst batin:

Alt batin:

Kolun üst kısmı:

Önkol:

Uyluk ve iç kısmı:

Bacaklar:

Akne:

Alopesi:

Eşlik eden hastalık:

AMH:	
INSL3:	
FSH:	
LH:	
Östrodiol:	
Testosteron:	
Androstenedion:	
DHEA-S:	
SHBG:	
17 OH Progesteron:	

Pelvik USG:

	SAĞ OVER	SOL OVER
Boyut		
Hacim		
<5 mm follikül		
5-10 mm follikül		
>10 mm follikül		