



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA TANI KRİTERİ OLARAK SERUM
ANTİ-MÜLLERİAN HORMON KULLANILMASININ, TANI KRİTERİ
OLARAK ULTRASON GÖRÜNTÜLEME KULLANILMASINA GÖRE
ÜSTÜNLÜĞÜ OLUP OLMAYACAĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Nefise TANRIDAN OKCU

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2013



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA TANI KRİTERİ OLARAK SERUM
ANTİ-MÜLLERİAN HORMON KULLANILMASININ, TANI KRİTERİ
OLARAK ULTRASON GÖRÜNTÜLEME KULLANILMASINA GÖRE
ÜSTÜNLÜĞÜ OLUP OLMAYACAĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Nefise TANRIDAN OKCU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mehpere TÜFEKÇİ

BURSA - 2013

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	21
Bulgular	24
Tartışma ve Sonuç	27
Kaynaklar	32
Teşekkür	38
Özgeçmiş	39

ÖZET

Bu çalışmada amacımız günümüzde geçerli olan tanı kriterleri kullanılarak polikistik over sendromu (PCOS) tanısı alan hastalarda, serum anti-müllerian hormon (AMH) düzeylerini ölçerek, ultrasonografik değerlendirmede polikistik over (PCO) görüntüsü ile ilişkisini saptayarak, serum AMH düzeyinin ultrasonografik görünüm yerine kullanılıp kullanılmayacağını bulmaktır.

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde prospektif olarak planlandı. Kasım 2012 - Mayıs 2013 tarihleri arasında jinekoloji polikliniğimize başvuran 18 - 35 yaşları arasında olan, Rotterdam tanı kriterlerine göre tanısı konan 50 PCOS hastası ve farklı nedenlerle polikliniğimize başvuran normoovulatuvar 50 kontrol hastası çalışmamıza dahil edildi. Hastaların vücut ağırlıkları ve boy uzunlukları ölçülerek Beden Kitle İndeksleri (BKI) [Vücut ağırlığı (kg)/boy (m²)] formülüne göre hesaplandı. Hastalarda hirsutizm değerlendirmesi için Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi kullanıldı. Hastalarda menstruel siklusun 3. günü serum AMH, FSH, LH, E2, TSH, prolaktin, total testosteron, DHEAS, 17-OH progesteron düzeyleri ölçüldü. Yine siklusun 3. günü ultrasonografi ile antral folikül sayımı yapıldı. Over hacim hesaplaması elipsoid görüntü üzerinden yapıldı (0.5 x uzunluk x genişlik x kalınlık).

PCOS grubunun vücut ağırlığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,004). Kontrol grubuna göre PCOS grubunun BKI ölçümleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0,001). Kontrol grubuna göre PCOS grubunun bel çevresi ölçümleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,002). Ferriman-Gallwey skorlarında kontrol grubu ile PCOS grubu arasında anlamlı farklılık saptandı (p<0,001). Tüm hasta gruplarında FSH, LH, E2, TSH düzeyleri benzerdi. PCOS grubunda AMH düzeyleri daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,463). AMH ile ortalama overian folikül sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r=0,562; p<0,001).

Sonuç olarak alışmamızda PCOS'da AMH kullanımının yararlı olduğunu, fakat tanıda ultrasonografiden daha üstün olmadığını saptadık. Ancak, tanı ve tedavi modalitelerinin tartışmaları devam eden PCOS için over rezervinin değerlendirilmesinde AMH'nın daha yaygın olarak kullanılabileceği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: PCOS, serum AMH seviyesi, over folikül, ultrasonografi.

SUMMARY

Investigation of The Use of Serum Anti-Mullerian Hormon as Diagnostic Criteria in Polycystic Ovary Syndrome Whether or not The Rule From The Use of Ultrasound Imaging as Diagnostic Criteria

Our purpose is to investigate the importance of serum anti-mullerian hormone (AMH) levels in the definition of Polycystic ovary syndrome (PCOS).

This was a prospective clinical trial in which diagnosis with 50 PCOS patients based on Rotterdam revised criteria were compared to normoovulatory 50 cases. The study was conducted between November 2012 - May 2013. Participants were recruited from the Obstetrics and Gynecology polyclinics of Uludag University Medical School. Cases with the age 18- 35 years were taken in to the study. Weight and height were measured and BMI was calculated as weight (kg)/height (m²). Hirsutism was confirmed by scoring system of Ferriman and Gallwey. In patients serum levels of AMH, FSH, LH, E2, TSH, prolactin, total testosterone, DHEAS and 17-OH progesterone were measured on the 3rd day of menstrual cycle. In addition, on the 3rd day of the cycle, antral follicle count (AFC) was performed by ultrasound. Ovarian volume was calculated using the simplified formula for a prolate ellipsoid (0.5x length x width x thickness).

When compared with control group, weight was significantly higher in PCOS group (p=0,004). BMI of PCOS group were higher than control group (p<0,001). Waist circumference of PCOS group was significantly higher than control group (p=0,002). Results of Ferriman-Gallwey scoring was significantly higher than control group. FSH, LH, E2, TSH levels were similiar in all groups. AMH levels of PCOS group (6,62 ng/ml, 0,18-20) was higher than control group (5,21 ng/ml, 0,15-22) ; but this was not significant statistically (p=0,463). There was no relation between AMH level and ovarial stromal thickness or ovarian volume. A positive correlation was found between follicle number and AMH levels (p<0,001).

In conclusion, AMH reflects the ovarian reserve, AMH measurements can be a marker for evaluating in PCOS patients.

Keywords: PCOS, serum AMH levels, ovarian follicle, ultrasonography.

GİRİŞ

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

I. Tarihçe

Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal 1935 yılında anovulasyonla ilgili bir semptom kompleksinden bahsetti (5). 1958'de McArthur, Ingersoll ve Worcester PCOS'lu kadınlarda yükselmiş LH idrar seviyelerini ilk olarak ortaya koydular. 1970 ve 1980'lerde yükselmiş LH ve testosteron seviyeleri tanıda kullanılmaya başlanırken, 1980'li yıllarda LH ve FSH oranlarının LH lehine yükseldiği ortaya kondu (6). Swanson, Sauerbrei ve Cooperberg (1981) polikistik overin (PCO) ilk ultrasonografik tanımlamasını rapor ettiler.

II. Prevalans

Polikistik over sendromu ile polikistik overler (PCO) karıştırılmamalıdır (7). Polikistik over sendromu; amenore, oligomenore, hirsutizm, anovulasyon, akne ve yağlı cilt gibi androjen fazlalığının diğer bulgularını içeren semptom topluluğuna sahip kadınlarda polikistik overlerin bulunmasıdır. PCO prevalansı %23 olarak rapor edilmiştir. Sonraki iki prevalans çalışmalarında oran %16 - %30 arasında bildirilmiştir (8, 9).

III. Patofizyoloji

PCOS, multisistemik reproduktif-metabolik bir sendrom olarak tanımlanmakla beraber etyopatogenezi halen tam olarak açıklanamamıştır. Hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ise etyopatogenezin-den sorumlu tutulan başlıca mekanizmalardır. PCOS'da pituiter gonadotropinlerin konsantrasyonları, puls sıklığı veya amplitüdü normal siklusta olduğundan farklıdır.

III.A Normal Folikülogenezis

Başlangıç dışı cinsiyet hücrelerinin (primordiyal germ hücreleri) gelişip olgunlaşmasına "oogenezis" denir. Oogenezisi doğum öncesi (prenatal maturation) ve doğum sonrası (postnatal maturation) dönemi olarak iki döneme ayırmak mümkündür. Primordiyal germ hücreleri, embriyonik yaşamın 1. ayından sonra, vitellus kesesinin endodermi içinde, hücrelerin farklılaşması ile ortaya çıkarlar. Genetik olarak primordiyal germ hücreleri dışı gonadlara gelince oogoniumlara dönüşürler. Oogoniumların büyük bir kısmı mitoz ile bölünürken bir kısmı da büyüyerek primer oositleri oluştururlar. Doğumda primer oositlerin tüm sayısı 700.000 - 2.000.000 arasındadır. Atrezi doğumdan sonra, çocukluk döneminde de sürer. Atrezinin anlamı, folikülün granüloza hücrelerinde mitozun durması ve bu hücrelerin bazal laminadan ayrılması, giderek oositin ölümü ve fagositozudur. Puberteye gelindiğinde bir genç kızın iki ovaryumunda primordiyal foliküller içinde toplam 400.000 primer oosit bulunur.

Her siklusta FSH etkisiyle 5 - 15 adet primordiyal folikül gelişip büyür. Folikül gelişimi ve büyümesi, esas olarak granüloza hücrelerinin ölçü ve sayısındaki artış ile olur. Granüloza hücreleri, plazmanın özelliklerine sahip foliküller sıvıyı salgırlarlar. Sıvıyı içeren boşluklar birleşerek, antrum denilen boşluğu oluşturur. Folikülün bu haline sekonder folikül adı verilir. Sekonder foliküllerin çoğu, üreme siklusunun 14. gününde atreziye uğrar. Ancak baskın olan bir sekonder folikül, büyümesini sürdürür ve 15 - 20 mm'e ulaşır. İçinde sekonder oosit bulunan bu foliküle olgun ya da graaf folikülü denir.

Olgunlaşma süresince, büyüyen oositin beslenmesi folikül epitelinden diffüzyonla olur.

III.B. Polikistik Overli Hastalarda Folikülogenezis

Polikistik overlerde primer, sekonder ve tersiyer foliküllerin sayısında artış olduğu tespit edilmiştir. Matür folikül sayısında ise azalma mevcuttur. Polikistik overlerde iki temel defekt üzerinde durulmaktadır.

1. Erken tersiyer folikül gelişimi de dahil olmak üzere, erken folikülogeneziste folikül kurtarılmasında artış veya doğal atrezide azalma mevcuttur.
2. Tersiyer foliküllerin atrezisinde normal kadınlara göre akselerasyon ve takip eden folikül maturasyonunda engelleme vardır.

Sekonder ve tersiyer foliküllerin atrezisi, fonksiyonel aktif tekal interstisyel hücrelerin korunması ile sonuçlanır. Bu hücreler hipertrofik, aktif steroidojenik kapasiteli ve LH stimülasyonuna cevap veren hücrelerdir. Bu hücreler, polikistik over stromasındaki artışa katkıda bulunmakta ve androjen sekrete etmektedirler (10).

III.C. Normal Menstrual Siklusta Gonadotropin Sekresyonu

Düzenli ovulatuar siklus; merkezi sinir sistemi, hipotalamus, hipofiz ve over arasındaki kompleks etkileşmeye bağlıdır. FSH'nın başlangıçtaki monotropik predominansı foliküler gelişim için esastır. FSH foliküler gelişimi stimüle etmekte, granüloza hücrelerinde LH resöptörlerini ve aromataz enzim sistemlerini indüklemektedir. Takiben plazma LH sekresyonu, orta ve geç foliküler faz boyunca, GnRH'ın 90 - 100 dk. da bir olan salınımı 60 dk. da bir çıkarak artmaktadır. Ovulatuar LH piki, GnRH sıklığı ve amplitüdündeki artış ve artan serum östradiol (E2) kombinasyonuna bağlı olarak oluşan pozitif feedback cevabı ile olmaktadır. Plazma FSH seviyeleri, artan plazma E2 ve inhibin B'nin inhibitör etkisine bağlı olarak, geç foliküler fazda düşmektedir. Ovulasyonu takiben, plazma progesteron seviyeleri artmaktadır (11). Corpus luteumun yok olması ile plazma progesteron, E2 ve inhibin A seviyeleri azalmakta, azalan progesteron, GnRH sekresyon frekansında artmaya neden olmaktadır (12).

III.D. Polikistik Over Sendromunda Gonadotropin Sekresyonu

LH/FSH oranında artış PCOS'da bir marker olarak kullanılmıştır. PCOS'da artmış serum LH'in prevalansı %30 - %90'dır. Taylor ve ark. (13, 14) klinik zeminde PCOS tanısı alan anovulatuvar hastaların %75'inde LH seviyesinin arttığını göstermiştir.

III.E. LH ve FSH'un GnRH'a Cevabı

PCOS'da GnRH'a artmış LH cevabı mevcuttur (15). Bunun yanında GnRH'a FSH cevabı ovulatuvar kontrol grubu ile aynıdır (16). GnRH'a artmış LH cevabı, PCOS'da oluşan persistan plazma E2 ve artmış östron (E3) ile sonuçlanmaktadır.

III.F. LH Puls Sıklığı

PCOS'lu kadınlarda her saat bir puls oluşmakta, bu ise normal kadınlara göre siklusun her basamağında yüksek olarak görülmektedir (17). PCOS'da LH puls sıklığının artması GnRH salınım sıklığının arttığını desteklemektedir. Yani normal ovulatuvar siklusta görülen GnRH'un puls sıklığının foliküler fazda artması ve luteal fazda azalması, anovulatuvar PCOS'da oluşmamaktadır. Bu da GnRH salınımının düzenlenmesinde bozukluk olduğunu desteklemektedir.

III.G. Hiperandrojenemili Adolesanlarda, Pulsatil Gonadotropin Salınımı

Prepubertal kızlarda, LH ve FSH seviyesi düşük, FSH/LH oranı yüksektir. Ayrıca bu kızlarda, seks steroidlerinin negatif feedback etkisine bağlı artmış sensitivite varlığı ve GnRH oluşurken düşük LH cevabı vardır (18). Son çalışmalar, hafif androjen fazlalığı olan adolesanlarda perimenstrual dönem boyunca, pulsatil LH(GnRH) salınımlarının anormal olduğunu ortaya çıkarmıştır.

III.H PCOS'da Değişmiş Gonadotropin Salınım Mekanizmaları

III.H.a. FSH Salınımı

FSH salınımı direk olarak E2 ve inhibinin selektif inhibitör etkisine ve GnRH salınımının amplitüd ve sıklığına bağlıdır. PCOS'lu kadınlarda, alfa inhibin ve dimerik inhibin A ve B; erken ve midfoliküler fazda normal kadınlar ile aynı, fakat geç foliküler fazda düşüktür (19).

III.H.b. LH Salınımı

PCOS'da, pulsatil LH salınımının persistan artmış sıklığı anormal GnRH salınımını açıklamaktadır. LH sentez ve salınımı GnRH puls stimülasyon paternine bağlıdır.

III.H.c. GnRH Puls Stimülusunun Gonadotropin Sentez ve Salınımına Etkisi

GnRH'nın pulsatil sekresyonundaki bozukluk LH'yi olumsuz etkilemektedir. GnRH pulsunun saatte bir olması hem LH hem de FSH'ın salınımını devam ettirmektedir. Ama eğer puls 3 saatte bire düşerse, LH düşmekte FSH artmaktadır. Gonadotrop hücrelerde aktivin ve follistatin mevcuttur (20). Aktivin, FSH düzeyini artırmakta, follistatin, aktivine bağlanarak onu inaktive etmektedir. Son çalışmalar, GnRH'ın follistatin gen ekspresyonunu regüle ettiğini göstermiştir.

III.I. PCOS'da Anormal GnRH Salınımının Altında Yatan Mekanizmalar

PCOS'da hızlı GnRH puls sıklığının, asiklik gonadotropin salınımında rol oynadığını, elde edilen veriler desteklemektedir. Ama GnRH salınımının anormal regülasyonunun altında yatan mekanizma henüz açık değildir.

III.İ. Nörotransmitterler

İnsan ve hayvan çalışmaları, dopamin ve endorfinlerin GnRH salınımını inhibe ettiğini göstermiştir. Erken çalışmalar, azalmış dopaminerjik aktivitenin serum LH seviyesinin artması ile sonuçlandığını göstermiş ve PCOS'lu % 10 - 15 hastada hiperprolaktinemi varlığını ortaya koymuştur. PCOS ve kontrol grubunda dopamin infüzyonu ile LH supresyonunun azaltılması, çalışmalar ile başlangıçta desteklenmiş, ama plazma E2 açısından, dopamin infüzyonu boyunca LH supresyonu aynı bulunmuştur (21).

III.İ.a. Dopamin

İmmünoreaktif LH'nın salınımında major bir faktör olan dopamin, normal siklusları olan kadınlarda LH sekresyonları üzerine inhibitör etki yapar. PCOS'da LH pulslarının artan frekansı LH salınımı üzerindeki opioidderjik veya dopaminerjik inhibitör aktivitesinin santral yetersizliği

nedeniyedir. LH'daki bu artış bir dopamin resöptör blokeri olan metoklopramid ile bloke edilebilir. Dopamin agonisti bromokriptin ile mensler ve ovulasyon sağlanabilir.

III.İ.b. Hiperprolaktinemi

Prolaktin gen ekspresyonu ön hipofiz laktotrop hücrelerinde, desidualize endometriumda ve myometriumda meydana gelir. İnsanlarda esas fonksiyonu laktasyonu başlatmak ve devam ettirmektir. 1985'den bugüne polikistik overli hastalarda hiperprolaktinemi sıklığı %3,2 ile %12,5 arasında değişiklik göstermiştir. PCO olan ve olmayan kadınlarda intravenöz dopamin uygulanması ile her iki grupta da serum LH ve prolaktin seviyelerinde azalma saptanmıştır. PCOS'lu olgularda anormal LH sekresyonu ile ilişkili hipotalamik dopamin rahatsızlığı varlığında hiperprolaktinemi oluşur. PCOS'lu hastalarda LH puls sıklığı ve amplitüdünde artış görülür, ancak sadece birkaç hastada prolaktin artışı vardır.

III.İ.c. Östrojenler

PCOS'da LH ile E3 ve E2 seviyeleri arasında pozitif korelasyon vardır. PCOS ve kontrol grubunda infüze edilen östron, FSH seviyesini inhibe ettiği halde serum LH seviyesini arttırmamıştır (22). Günümüzde elde edilen veriler, persistan E3 yükselmesinin GnRH'ın pulsatil sekresyonunu artırmada rolü olmadığını göstermiştir.

III.İ.d. Androjenler

Son veriler hiperandrojeneminin, PCOS'da mevcut olan LH'in hızlı sıklığı ve yüksek amplitüdünden sorumlu olmadığını desteklemektedir. Fakat, yaşamın erken zamanlarında fazla androjene maruz kalma (konjenital adrenal 21 hidroksilaz eksikliği gibi), GnRH salınımının sonraki regülasyonuna etki edebilmekte midir? Bu soru hala cevabını bulamamıştır.

III.İ.e. İnsülin

İnsülin rezistansı PCOS'da kalıcı bir bulgudur. İn vitro, sıçan hipofiz bezi hücre çalışmalarında hiperinsülineminin GnRH, LH ve FSH salınımını potansiyelize ettiği gösterilmiştir (23). İn vivo çalışmada ise hiperinsülineminin, GnRH'a LH cevabını arttırdığı gösterilememiştir (24). PCOS'lu obez kadınlarda yüksek plazma insülin seviyeleri mevcuttur. Fakat,

zayıf PCOS'lu kadınlar ile karşılaştırıldıklarında, ortalama LH seviyeleri benzer bulunmuştur. Sonuç olarak, insülinin gonadotropin salınımına etkisi tam olarak açıklanamamıştır.

III.J. Ovulasyonun Hipotalamik Regülasyonundaki Bozukluklar ve PCOS Etiyolojisindeki Muhtemel Rolü

PCOS'lu anovulatuvar yetişkin kadınlardaki persistan, hızlı GnRH stimulusu luteal E2 ve progesteron konsantrasyon yokluğunu yansıtmaktadır. Bu durum, LH sentez ve sekresyon artışına neden olur ve ovaryan teka hücrelerinde androjen üretimini artırır. Hızlı GnRH stimulusu, FSH sentezini bozar ve sonuçta ovaryan foliküler büyüme ve aromataz enzim sisteminin indüklenmesi bozulur. PCOS olacak kızlardaki pubertal maturasyon boyunca anormal GnRH sekresyonunu açıklayan mekanizma, progesteronun inhibitör etkisine GnRH puls jeneratörünün azalmış sensitivitesidir.

IV. Tanı Kriterleri

IV.A. National Institute of Health (NIH) Tanı Kriterleri - 1990

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

1. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
2. Kronik anovulasyon
3. Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PCOS benzeri kliniğe neden olabilecek diğer etiyolojilerin ekarte edilmesidir.

NIH kriterleri daha çok diğer hastalıkların ayırıcı tanısına dayanır. Ultrasonografik olarak polikistik overlerin saptanması tanı kriterleri arasında yoktur. Muhtemelen bunun nedeni 1990'lı yıllarda ultrasonografinin yaygın olmamasındandır. (25)

IV.B. Rotterdam American Society for Reproductive Medicine ve European Society for Human Reproduction and Embryology (ASRM/ESHRE) Tanı Kriterleri - 2003

2003 yılında Rotterdam'da düzenlenen toplantısında 1990 NIH kriterleri tekrar gözden geçirilerek ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri olarak düzenlenmiştir. 1990 NIH Kriterlerine benzer şekilde klasik başlangıçlı olmayan konjenital adrenal hiperplazi, prolaktinoma veya androjen salgılayan tümör gibi diğer etyolojik durumlar ekarte edildikten sonra aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığında PCOS tanısı koyulması kararına varılmıştır (26, 27).

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

IV.C. Androgen Excess Society (AES) Tanı Kriterleri - 2006

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

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

PCOS tanısına netlik kazandırmak amacı ile 2006 yılında Rotterdam kriterleri tekrar tartışılmış ve AES Tanı Kriterleri yayınlanmıştır (28). AES, PCOS epidemiyolojisini ve hasta gruplarını araştırmıştır. Sonuç olarak etiyolojide esas olarak hiperandrojenizmin olduğu PCOS tanısı için aşağıdaki maddelerden en az ikisinin olması gereklidir.

1. Hiperandrojenizm (biyokimyasal hiperandrojenemi ve/veya hirsutismus gibi hiperandrojeneminin klinik yansımaları)
2. Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografik olarak polikistik overler)
3. Prolaktinoma, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer tanıların ekarte edilmesi (28).

V. Klinik

PCOS ile ilgili pek çok farklı görüş vardır ve tanıyı kesin olarak belirleyen sınırlar tam olarak ortaya konulamamıştır. Klinisyenlerin çoğu PCOS'u kesin olarak tanımlayabildikleri konusunda hemfikirdir, ancak diğerleri "idiopatik hirsutizm" , "kronik anovulasyon" , "hipotalamik amenore" gibi PCOS'un değişik spektrumunda yer alan diagnostik tanımları tartışmalı bulmaktadır.

Semptomlar menarşla başlamaktadır, ancak hastalığın klinik gidişi birçok farklı faktörden etkilenmektedir. Örneğin erken yaşlarda daha çok menstrüel düzensizlikler görülmektedir, daha ileri yaşlarda ise hirsutizm ve infertilite ön plana çıkmaktadır. Orta ve ileri derecede polikistik overleri olan bazı vakalarda ovaryan disfonksiyona sebep olacak kadar adipoz doku birikinceye kadar semptom görülmeyebilir.

PCOS'da anahtar bulgu, anovulasyon olup, olguların %50'sinde amenore, %30'unda ise düzensiz şiddetli kanama şeklinde kendini göstermektedir. Gerçek virilizasyon nadir görülmekle birlikte anovulatuvar hastaların %70'inde kozmetik açıdan rahatsız eden bir hirsutizm mevcuttur. Olgularda obezite varlığının çok değişkenlik gösterdiği ve tanısız değerinin bulunmadığı ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte vücut kitle indeksi arttıkça, testosteron düzeyi de arttığından aşırı kilolu anovulatuvar kadınlarda hirsutizm daha sıktır. Alopesi ve akneye de hiperandrojenizm neden olmaktadır.

V.A. Kronik Anovulasyon

Kronik anovulasyonun klinik görüntüsü, irregüler menstrüel siklus, oligomenore ya da amenore şeklindedir. PCOS'da menstrual disfonksiyon genellikle menarş ile başlar. PCOS'un tedaviye ihtiyaç gösteren tek tablosu şiddetli oligomenoredir. Çünkü endometrial hiperplazi ve ardından gelişebilecek neoplastik değişiklik riski mevcuttur. Pelvik ultrasonografi ile bu tip hastaların endometrial kalınlıklarını ölçerek münitörize etmek mümkün olsa da ultrason monitorizasyonunun malign değişim için risk altındaki kadınların prediksyonunda efektif olup olmadığı kesin değildir. Bu nedenle, PCOS'lu ve şiddetli oligomenoresi olan kadınlarda, düzenli bir çekilme

kanaması sağlamak gerekir. PCOS'da kronik anovulasyonda anormal folikülogenezis mevcuttur. Sonuç olarak bu hastalarda infertilite şikayeti vardır. Nadiren bu sendromda spontan gebelik ve ovulasyon meydana gelebilmektedir (29). Sürekli anovulasyonun klinik sonuçları olarak amenorenden disfonksiyonel kanamaya kadar değişen menstrüel kanama problemleri görülebilir. İnfertilite, hirsutizm, akne, endometrial kanser ve muhtemelen meme kanseri riskinde artış mevcuttur. Hiperinsülinemi olan PCOS'lu kadınlarda Diabetes Mellitus riski, kardiovasküler sistem hastalık riski artar.

V.B. Hiperandrojenizm

Androjen fazlalığının en yaygın belirtisi hirsutizm olmakla birlikte, söz konusu kadınlarda ayrıca sebore, akne, alopesi veya hidroadenitis süpürativa da görülebilir. Hirsutizm, kadınlarda kıllanmanın normalde çok hafif olduğu veya hiç olmadığı androjene bağımlı alanlarında tipik koyu ve kalın telli kılların fazlalığı olarak tanımlanır. Androjene bağımlı alanlar denilince dudak üstü, çene, yanaklar, kulaklar, karnın alt kısmı, sırt, göğüs ve ekstremitelerin proksimal kısımları, kalçanın alt kısımları ve intergluteal bölge ifade edilmektedir. Androjen fazlalığının en belirgin ve kozmetik olarak sorun olan klinik özelliği pilosebasöz ünit üzerindeki etkisidir. Hirsutizm, yağlı cilt ve akne, değişen şiddette ve derecede bireysel farklılıklarla (etnik, hedef organdaki androjen reseptör düzey farklılığı gibi) ortaya çıkmaktadır. PCOS'lu kadınların ortalama olarak %70'inde hirsutizm görülür, daha azında ise akne mevcuttur. Primer olarak etkilenen alanlar; fasiyal bölge ve vücudun suprapubik alanlarıdır. Sık olmamakla birlikte PCOS'da, virilizasyon (örn; maskülinizasyon, temporal saç açılması, kliteromegali) oluşabilir. Klinik hiperandrojenizm hızlı ve şiddetli gelişmişse androjen üreten tümör oluşumunu ekarte etmek için ileri inceleme yapılmalıdır. Birçok kadın anti-androjen tedavinin bir tamamlayıcısı olarak kıl giderici kozmetik metodlardan (lazer epilasyon, elektroliz ve termoliz, depilatör kremler) fayda görürler. Antiandrojenler kıl sayısını azaltmayıp gelişim oranını azaltmaktadır. Normal kadınlarda testosteron üretimi 0,2 - 0,3 mg/gün'dür. Yaklaşık olarak Testosteronun %50'si androstenedionun periferik dönüşümünden üretilir.

Dolaşımdaki testosterona adrenal gland ve overler yaklaşık olarak eşit oranda (%25) katkıda bulunurlar, ancak siklus ortasında overdeki üretim % 10 - 15 daha artar. Dehidroepiandrosteron sülfatın hemen hemen tamamı, dehidroepiandrosteronun büyük çoğunluğu adrenal glanddan üretilir. Dolaşımdaki androjenlerin yaklaşık olarak %80'i, seks steroid hormon bağlayıcı globulin (SHBG) denen bir beta - globuline, yaklaşık olarak %19'da zayıf olarak albumine bağlanır, geriye kalan %1'lik kadarı serbesttir. Androjenite esas olarak serbest ve kısmen de albumine bağlı fraksiyonlara dayanır. Dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHA, DHAS), ve androstenedion anlamlı olarak proteinlere bağlanmazlar. Dolaşımdaki major androjen testosteron olmakla birlikte dihidrotestosteron (DHT), kıl folikülleri ve derideki pilosebase birim gibi birçok duyarlı dokuda major nükleer androjendir. Hirsutizmde, dolaşımdaki testosteronun sadece %25'i periferik dönüşünden gelir ve çoğunluğu direkt doku sekresyonundan kaynaklanır. Kadınlarda hirsutizmin esas nedeni anovulasyon ve overlerden aşırı androjen üretimidir (30). Hirsutizimli hastada terminal kıllarda erkeksi yapıya uygun bir artış vardır. Hem teşhiste hem de tedavide objektif kalabilmek amacıyla bu artışın şiddeti ve dağılımı bir skora sistemi kullanılarak kaydedilmektedir. Bu amaçla Ferriman-Gallwey skora sistemi kullanılabilir (31). Bu yöntemde kıl büyümesindeki artışın derecesi vücudun 9 farklı bölgesinde objektif olarak değerlendirilir. Bu bölgeler yüz (özellikle bıyık ve sakal bölgesi), göğüs, meme areolası, linea alba, sırtın üst kısımları, sırtın aşağı kısımları, kalçalar, uyluk iç kısımları ve dış genital bölgelerdir. Her bölge için 1 ile 4 arasında puan verilir. Toplam 8'in üzerindeki değerler hirsutizm olarak değerlendirilir (31).

Polikistik over sendromu (PCOS), androjen fazlalığının ve hirsutizmin en sık rastlanan nedenidir. Bu hastalar tüm hirsutizmlilerin %65 - 85 gibi bir çoğunluğunu oluştururlar (32). Üreme dönemdeki kadınların yaklaşık %5'inde PCOS vardır (33). Her ne kadar "polikistik" olarak isimlendirilse de tüm olgularda overler polikistik değildir. PCOS tanısı konmuş olguların %40 - 60'ı obez, %60 - 90'ı hirsut, %50 - 90'ı amenoreiktir. %55 -70'inde infertilite sorunu vardır. %7 - 16'sında düzenli mensler izlenir. PCOS'lu hastalarda

virilizasyon, maskulinizasyon yoktur veya minimaldir. PCOS'un diğer özellikleri arasında hiperinsülinemi ve bazen glukoz intoleransı da yer alır (34).

V.C. Obezite

Genellikle PCOS'lu kadınlar normal kadınlara göre daha obezdirlir. Obezite, batı toplumlarında giderek artan prevalansı olan bir patolojidir. ABD'de toplumunun %33'ü obezdir. Bunların %34'ü kadındır. BMI (vücut kitle indeksi) obezitenin en yaygın kullanılan indeksidir (kg/m²) (35). Vücut yağı ile anlamlı bir ilişkisi vardır. Total vücut yağ kitlesi deri katlantısı kalınlığı, su altı ağırlığı, DEXA dansitometre, MR, infrared spektroskopisi gibi fiziksel metodlarla da değerlendirilmiştir. Yağ dokusunun dağılımının da önemli olduğu ve bu metodlarla değerlendirilebileceği bildirilmektedir. Ancak en basit klinik metod WHR (bel - kalça oranı) ve kısaca bel çevresi ölçümüdür. İnfertilite üzerine çalışmalar çoğunlukla ağırlık veya BMI'ne dayanmaktadır. Vücut kompozisyonu ve dağılımına ilişkin veriler çok azdır. Bununla beraber genel tıp literatüründe periferik obezitenin de sağlığı olumsuz etkilediği şeklinde bilgiler bulunmaktadır. BMI aralıkları genellikle şu şekilde tanımlanmıştır; (19.1 - 24.9 kg/m²) normal kilolu, (25 - 25.9kg/m²) yüksek kilolu ve (>30kg/m²) obez.

Adipoz dokuda, aktif steroid üretimi ve metabolizması gerçekleşmekte olup önemli androjenleri östrojenlere (aromataz aktivitesi), östradiolü estrona ve dehidroepiandrostenedionu androstenediona çevirme fonksiyonları mevcuttur. Aromataz; kemik, hipotalamus, karaciğer, kas, böbrek, meme, abdomen, omentum ile kemik iliğindeki yağ dokusunda bulunur. PCOS gibi hiperandrojenik obezitede, androjenlerin artmış üretimi menstrüel düzensizlikle birlikte. Estrona çevrilen androstenedion miktarı total vücut ağırlığına bağlı olarak değişiklik gösterir (36).

Obezite, dağılımına göre santral veya periferik olabilir. Santral yağ dağılımlı kadınların daha yüksek LH, androstenedion, estron, insülin, trigliserid, LDL, apolipoprotein B seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (37). HDL düzeyleri ise daha düşük saptanmıştır. Yüksek bel/kalça oranınının daha

fazla menstrüel anormallik ve daha yüksek infertilite prevalansı ile birlikte olduğu gösterilmiştir (38).

V.D. İnfertilite

Klasik olarak PCOS'da infertilitenin primer sebebi anovulasyondur. Anovulasyona neden olan LH hipersekresyonu ile infertilite arasındaki ilişki sanıldığından daha komplekstir. LH, ayrıca bilinmeyen bir mekanizma ile fertilizasyon ve erken gebelik kayıpları ile de ilişkili olabilir (39).

V.E. Hiperinsülinemi

PCOS endokrin ve metabolik bir hastalıktır. İnsülin direnci; endojen ve eksojen insüline normal biyolojik cevabın verilememesi diye tanımlanır. Polikistik over sendromlu vakaların %43 - 76'sında insülin direnci tespit edilmiştir (40). Bu vakalarda Tip 2 DM gelişme ihtimalinin normal populasyona nazaran daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (41). Obez ve nonobez PCOS'lu kadınların, aynı yaş ve aynı kilolu normal kadınlara göre daha fazla insülin rezistansı ve hiperinsülinemi gösterdiği ortaya konulmuştur (41). Azalmış insülin sensitivitesinin yanısıra, PCOS'lu obez kadınlarda rölatif olarak insülin sekresyon defekti mevcuttur. Pankreatik beta hücre defekti nedeniyle mevcut insülin rezistansını kompanse edebilecek insülin sekresyonu olamamaktadır. Bu defekt, ailede diyabet hikayesi olan PCOS'lu hastalarda daha fazladır. PCOS'lu kadınların kilo vermesi insülin rezistansını önemli derecede iyileştirmesine rağmen, beta hücre defektini düzeltememektedir. Bu durum beta hücre defektinin PCOS'da primer anormallik olabileceğini göstermektedir.

PCOS'lu kadınlardaki çalışmalar, insülin reseptörlerinin normal olduğunu göstermiştir. İnsülin stimülasyonuna cevap olarak, adipozitlerde insülin bağlanması normaldir. Glukoz taşıyıcı proteinlerin aktivasyonu ve glukozun hücre içine alınması gibi gelişen olaylarda azalma saptanması defektin postreseptör seviyede olduğunu göstermektedir. PCOS'lu obez kadınların yaklaşık yarısında insülin reseptörü otofosforilasyonunda defekt olduğu görülmüştür. Bu kadınlarda stimüle edilmemiş insülin reseptöründe hali hazırda önemli derecede fosforilasyon mevcuttur. Fakat insülin reseptörüne bağlandığında ek bir fosforilasyon olmamaktadır. Bazal stimüle

edilmemiş fosfarilasyon serin kalıntılarında oluşmakta ve normal tirozin fosforilasyonu azalmış gibi gözükmetedir. Obez hiperandrojenemik polikistik over sendromlu vakaların %50'sinde insülin direncinin dermatolojik bir bulgusu olan akantosis nigrikansa rastlanmaktadır (42).

Son yıllarda serin fosforilizasyonunun androjen yapımında anahtar rol oynayan P450c17alfa enzim kompleksinin çalışmasını düzenlediği tespit edilmiş olup polikistik over sendromlu hastalarda tek bir bozukluğun hem insülin direnci hem de hiperandrojenemiye neden olabileceği düşünülse de polikistik over sendromlu vakaların yarısında tirozin otofosforilasyonunun normal olması bu kadınlarda insülin direncinin mekanizmasının multifaktoriyel olabileceğini düşündürmektedir (43).

Hiperinsülineminin oranı ve hiperandrojenizm arasında anlamlı bir korelasyon vardır. İnsülin yüksek konsantrasyonlarda İGF-1 reseptörlerine bağlanır. Böylece insülin reseptörlerinin bloke edildiği veya yetersiz olduğu durumlarda insülin İGF-1 reseptörlerine bağlanır (44, 45). Ayrıca hiperinsülineminin hiperandrojenemiye yol açışını açıklayan iki mekanizma daha vardır.

1. Hepatik seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) sentezinin inhibisyonu.
2. İnsülin benzeri büyüme hormonu bağlayıcı protein -1'in (İGFBP-1) sentezinin inhibisyonu.

İnsülinin İGFBP-1'in intrafoliküler seviyesini azaltarak indirekt etki ile serbest IGF-1'in intrafoliküler konsantrasyonunu arttırdığı ileri sürülmüştür. IGF-1 ovaryan intersisyel hücrelerince LH'ın indüklediği androjen sentezinin potent stimülatörüdür (46).

VI. Tanısal Çalışmalar

VI.A. Hormon Analizleri

Basit hirsutizmin değerlendirilmesi için serum testosteron ve DHEA-S düzeylerinin bilinmesi yeterlidir. Bunlarda elde edilen bilgiler daha ayrıntılı bir araştırmanın gerekip gerekmeyeceğini genellikle gösterir. Komplike hirsutizm

veya virilizm tablosu varsa hiperandrojenizmin kaynağını daha kesin belirlemek amacıyla ilave testler gerekir.

VI.A.a. Testosteron

Testosteron düzeyleri belirlenirken, total testosteron mu yoksa serbest testosteron ölçümünün mü daha iyi bir test olduğu tartışmalı bir durumdur. Total testosteron ölçümü daha ucuz ve yorumlanması daha basittir. Ancak, serbest testosteron hormonal anormallikler için daha duyarlı bir göstergedir.

Testosteron düzeyleri ile hirsutizmin şiddeti arasında yüksek bir korelasyon yoktur, çünkü hirsutizme neden olan testosteron değil onun daha potent bir metaboliti olan dihidrotestosterondur. Yüksek serbest testosteron düzeyleri (80 ng/dl'den fazla) anovulasyonlu ve hirsutizimli kadınlarda bulunur. Total testosteron düzeyinin 200 ng/dl'den fazla olduğu olgularda tümör araştırması yapmak gerekir (47). Androjen üreten over tümörlerinin %20'sinde adrenal tümörlerinin ise %10'unda testosteron düzeylerinin bu seviyenin altında olduğu da unutulmamalıdır (48).

VI.A.b. Dehidroepiandrosteron

Serum DHEA-S tayinleri adrenal kaynaklı androjen üretimini belirlemek için kullanılır. Orta dereceli yükselmelerde hirsutizm için adrenal bir neden düşünülür. DHEA-S düzeylerinin 700ug/dl'den (postmenozopale kadınlarda 400 ug/dl) fazla olduğu olguların çoğunda tümör araştırması yapmak gerekir.

Yüksek hormon düzeyleri androjen üreten bir tümörün tespit edilmesinde elbetteki çok değerli bir araçtır, ancak en iyi gösterge yeni başlayan ve hızlı ilerleyen virilizasyondur. Anovulasyonla ilişkili hirsutizm genellikle yavaş gelişir ve sıklıkla birkaç yıllık zaman alır. Öykü, fizik muayene ve hormon analizleri androjen salgılayan bir tümörün varlığını düşündürüyorsa bunu ortaya koymak için yürütülen dekzametazon supresyon testi veya CRH stimülasyon testlerinin yanıltıcı olabileceğini akıldan çıkarmamak gerekir.

VI.A.c. Androstenodion

Adrenal glandlarda veya overlerde üretilir ve hiperandrojenizimli hastalarda genellikle düzeyleri yükselir.

VI.A.d. Luteinizan Hormon

PCOS'lu kadınlarda, sıklıkla, serum LH düzeyleri yükselmiş, FSH düzeyleri baskılanmıştır. Böylece LH/FSH oranı artar. Geç başlayan konjenital adrenal hiperplazili kadınlar genellikle normal bir LH/FSH oranına sahiptir.

VI.A.e. 17-hidroksiprogesteron (17-OHP)

PCOS'lu hastalarda 17-ketosteroid düzeyleri normaldir veya orta derecede yükselmiştir.

VI.A.f. Prolaktin

PCOS'lu vakaların %10 - %30'unda prolaktin yükselmiş olabilir (30 ng/ml'den fazla).

VI.A.g. Antimüllerian Hormon (AMH)

Antimüllerian Hormon (Müllerian İnhibiting Faktor), 140 kDa ağırlığında, disülfid bağlarıyla bağlanmış iki monomerden oluşan homodimerik bir glikoproteindir (49). AMH, inhibin, aktivin glikoproteinlerinin dahil olduğu Transforming Growth Faktor-B ailesindedir (50). Bu hormonlar doku büyümesi ve farklılaşmasında etkilidirler (51).

AMH ilk olarak erkek fetusta müllerian kanalların gerilemesine yol açan fetal testis faktörü olarak tanımlanmıştır. Ancak AMH overde de üretilmektedir. AMH erkekte testiste sertoli hücrelerinde, kadında overde granüloza hücrelerinde yapılır. Erkek fetusun gelişiminde müllerian kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sisteminin gelişmesini sağlar (52). Sertoli hücrelerinde embriyogenezisle başlayan AMH sekresyonu yaşam boyu devam eder (50).

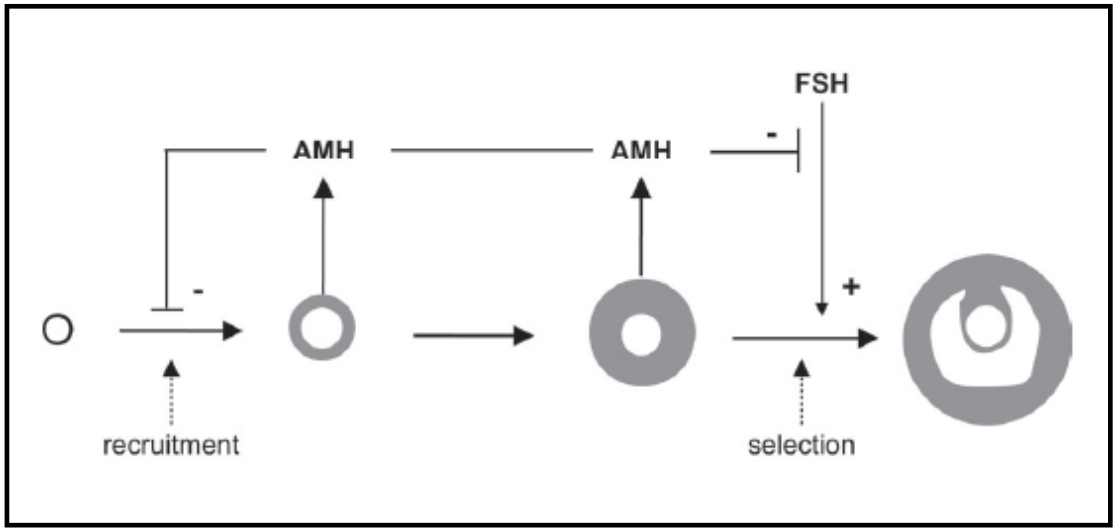
AMH'nın sinyal transdüksiyonu yapan tip I ve ligand bağlayan tip II olmak üzere iki reseptörü vardır. Farklı hücre tiplerinde farklı reseptörler kullanır (53). AMH geni 19. kromozom üzerindedir (54). AMH tip II reseptörü kodlayan gen ise 12. kromozom üzerindedir ve primer folikül oluşumu üzerinde rol oynar (54). Kadınlarda serum AMH düzeyleri erkeklere göre

daha düşüktür. Kadınlarda doğduğu anda granüloza hücrelerinden AMH üretimi saptanabilir (55, 56). Sonrasında puberteye kadar serumda saptanamaz (57). En yüksek seviyelere puberte ile ulaşır (58). Yetişkinlerde de serumda saptanmaya devam eder. AMH'nın granüloza hücrelerinden üretimi foliküler gelişimle başlar ki bu da preantral ve erken antral foliküler evreye rastlamaktadır (56). AMH'nın preantral ve erken antral foliküllerden FSH'dan bağımsız olarak salındığı gösterilmiştir (59). Pubertenin başlaması ile primordial folikülde foliküler gelişim başlar. İlk sıra kolumnar granüloza hücresi oluşmasıyla AMH üretimi gerçekleşir (60). AMH üretiminin bu geçiş evresinde hemen başlaması, AMH'nın foliküler gelişimde özel bir rolü olduğunu gösterir (60). Bir çalışmada AMH'nın en yüksek düzeylerinin sekonder, preantral ve ≤ 4 mm antral foliküllerde olduğu gösterilmiştir. Daha büyük olan antral foliküllerde (4 - 8mm) AMH ekspresyonunun yavaş yavaş azaldığı saptanmıştır (61). Folikül ovulasyon için seçildiğinde ise AMH sekresyonu son bulur. Diğer hormonların aksine AMH üretimi gonadotropinler tarafından kontrol edilmez (62). Puberte sonrası menstruel siklus başladığında sirkulasyondaki AMH düzeyi giderek azalır ve menopoza ise artık tespit edilemez (50).

Temel çalışmalar AMH'nın foliküler steroidogenez ve folikülogenezde etkili olduğunu göstermiştir. AMH'nın primordial folikülden FSH'a duyarlı evreye kadar folikülogenezin birçok fazında direkt ya da indirekt rolü vardır (63-65). Bu etkilerini AMH tip II reseptör üzerinden yaptığı düşünülmektedir. AMH, FSH'nın yaptığı aşırı foliküler gelişimi inhibe ederek folikülogenezde önemli rol oynar (66).

AMH geni olmayan dişi farelerin fertil olduklarının gösterilmesi AMH'nın overdeki rolünü gizemli kılmaktadır (67). Aynı çalışmada overlerde daha az primordial folikül olduğu ancak daha çok sayıda büyüme aşamasında folikül olduğu saptanmıştır. AMH negatif 4 aylık farenin overinde ise büyüyen folikül ve primordial folikül sayısında azalma görülmüştür (68, 69). Artan foliküler gelişim primordial folikül havuzunun 13 ayda tükenmesine neden olmuştur. Bu sonuçlar AMH'nın foliküler gelişim üzerinde inhibitör etkisi olduğunu göstermektedir. İn vitro yenidoğan over kültürlerinde AMH'nın

foliküler gelişimi inhibe ettiği gösterilmiştir (66). Aynı zamanda granüloza hücre kültürlerinde AMH'nın, FSH bağımlı aromataz aktivitesini ve LH reseptör ekspresyonunu da inhibe ettiği saptanmıştır (70). AMH aromataz ve LH reseptör genlerinin negatif regülasyonunda etkilidir (71). Böylece teka hücrelerinden androjen üretimini arttırmaktadır (72). Bu çalışmalar AMH'nın erken foliküler gelişim ve FSH'a cevapta önemli rolü olduğunu göstermektedir (63). Sonuç olarak, Şekil-1'de görüldüğü gibi, AMH folikül havuzunun büyüklüğünü hem gelişim, hem de zamanla küçülmesini önleyerek kontrol eder (60).



Şekil-1: AMH'nun folikülogenez üzerindeki etkisi görülmektedir. AMH seviyelerinin menstrual siklus boyunca değişmeden kalması AMH ölçümünün FSH'a üstünlüğüdür (73, 74) ve serum örneğinin siklusun herhangi bir gününde alınmasına olanak tanır (75, 76).

Over rezervinin konvansiyonel belirteçleri ile karşılaştırıldığında AMH'nın avantajları (77):

1. İlerleyen yaşla birlikte en erken değişen parametre olması,
2. Sikluslar arası en az değişkenlik gösteren parametre olması,
3. Aynı siklus içinde de stabil denecek kadar az değişken olmasıdır.

Günümüzde AMH ölçümü, over rezervinin ve over fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, granuloza hücreli tümörlerin saptanmasında ve takibinde, pediatrikte puberta prekoks ve puberta tardanın tanınmasında,

kriptoorsidizm ve anorşizm ayırıcı tanısında, her yaşta erkek gonad fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (78-81).

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

VII. Ultrasonografik Polikistik Over Tanısı

Ultrasonografik olarak polikistik over görünümü herhangi bir klinik veya laboratuvar patolojisi bulunmayan kadınlarda da görülebilmektedir. Önceleri subjektif olarak over stromasında kalınlaşma, subkortikal yerleşimli periferik dizilimli immatür ve atrezik foliküllerin oluşturduğu kistik yapılar içeren overler olarak tanımlanmıştır. Ancak bu tanımlama her klinisyen için subjektif bir anlam taşıyacağından ultrasonografik polikistik over tanısı için tanı kriterleri belirlenmiştir. 2003 Rotterdam ASRM/ESHRE Konsensusunda bir veya her iki overde periferik yerleşim gösteren 2 ila 9 mm boyutlarında 12 veya daha fazla sayıda folikül bulunması polikistik over tanısı için kriter olarak belirlenmiştir. Ayırıcı tanı ise multikistik over yapısı, kortikal ve stromal ekojenite farkı olmaksızın, 6 veya daha fazla sayıda 4 ila 10 mm boyutlarında folikül bulunduran over olarak tanımlanmıştır (26, 27).

VII.A. Over Rezervinin Ultrasonografik Değerlendirilmesi

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

VII.A.a Over Hacim Ölçümü

Transvajinal ultrasonografinin kullanıma girmesi ile kişiler arası yapılan ölçümler ve aynı kişinin yaptığı ölçümler arasındaki farklar çok azalmıştır. Transvajinal ultrasonografi ile belirlenen ovarian hacim elipsoid görüntü üzerinden hesaplanabilir ($0.5 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{kalınlık}$). Ovarian hacim ovarian rezerv ve klinik gebelik oranını belirleyen iyi bir parametredir. Ortalama ovarian hacim 10 yaşlarında 0.7 ml'dir, 17 yaş civarında 5.8 ml'ye

çıkar. Reprodüktif dönemde ovarian hacimde önemli değişiklikler olmaz. 40 yaşından sonra ise pariteden bağımsız olarak ovarian hacim belirgin olarak azalır. 2002'de bu bilgilerle çelişki gösteren bir çalışma Erdem ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 35 - 49 yaş arası fertil hastalar üzerinde yaptıkları araştırmalarında bu yaş aralığında over hacim ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği ve over hacmi ile yaş arasındaki ilişkinin ancak menopoz dönemine yakın 45 - 49 yaş grubu kadınlarda belirgin olduğu sonucuna varmışlardır (82).

VII.A.b. Antral Folikül Sayısı

Transvajinal ultrasonografi ile menstruel siklusun erken foliküler fazında 2 - 5 mm çapındaki foliküller sayılabilir. Bu foliküller erken antral fazdadır ve az miktarda antral sıvı içerirler. Siklusun erken döneminde sayılan bu küçük foliküllerin sayısı gerçek fonksiyonel over rezervini yansıtır. Erken foliküler fazda (<10 mm) olan küçük antral folliküllerin sayısında yaşla ilişkili olarak azalma olduğu bilinmektedir. 2005'de Hendriks ve arkadaşları yaptıkları metaanalizde ovarian cevabı değerlendirmede antral folikül sayısının bazal FSH' ya üstün olduğunu bildirmişlerdir (83). Bazal inhibin B ve FSH seviyeleri, klomifen sitrat testi, over hacmi ve antral folikül sayısının İVF prognozunu belirlemedeki etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada over hacminin zayıf over cevabını bildiren önemli parametre olduğu, yaş ve antral folikül sayısının ise gebelik şansını önceden belirlemede en etkili parametreler olduğu bildirilmiştir (84). Sonuç olarak antral folikül sayısının over cevabını yansıtmada over hacmine göre daha etkin olduğu söylenebilir. Bu çalışmada amacımız günümüzde geçerli olan tanı kriterleri kullanılarak polikistik over sendromu (PCOS) tanısı alan hastalarda, serum anti-müllerian hormon (AMH) düzeylerini ölçerek, ultrasonografik değerlendirmede polikistik over (PCO) görüntüsü ile ilişkisini saptayarak, serum AMH düzeyinin ultrasonografik görünüm yerine kullanılıp kullanılmayacağını bulmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde prospektif olarak planlandı. Kasım 2012 - Mayıs 2013 tarihleri arasında jinekoloji polikliniğimize başvuran 18 - 35 yaşları arasında olan, Rotterdam tanı kriterlerine göre tanısı konan 50 PCOS hastası ve farklı nedenlerle polikliniğimize başvuran normoovulatuvar 50 kontrol hastası çalışmamıza dahil edildi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (9 Ekim 2012, Karar No: 2012-22/10). Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alındı. Çalışmamıza hipertansiyon, diyabet gibi sistemik hastalığı, karaciğer hastalığı, karaciğer fonksiyon bozukluğu, renal hastalığı veya renal fonksiyon bozukluğu olan, tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing Sendromu, konjenital adrenal hiperplazi ve diyabet gibi endokrin hastalığı olan hastalar dahil edilmedi. Sigara içen, alkol kullanan, son altı ay içinde glukokortikoid, tiroid preparatları, ovulasyon indüksiyon ajanları, antiandrojenikler, oral kontraseptifler gibi hormonal ilaçlar kullanmış olan, abortus, terapötik veya isteğe bağlı gebelik sonlandırma hikayesi olan hastalar çalışmamıza alınmadı. Ultrasonografik muayenede over fonksiyonlarını olumsuz etkileyen endometrioma, dermoid kist, basit kist gibi ovarian kisti olan veya geçirilmiş over cerrahisi olan hastalar da çalışmamıza dahil edilmedi. Kliniğimizde Rotterdam Kriterlerine göre PCOS tanısı konulan 50 hasta (PCOS grubu) ve normoovulatuvar PCOS olmayan 50 hasta (kontrol grubu) olarak sınıflandırıldı.

Çalışmamıza katılan tüm kadınlara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek, onayları alındı. Tüm hastalarımızın detaylı anamnezleri alındıktan sonra klinik olarak boy uzunlukları ve kilo tartıları yapılarak Beden Kitle İndeksleri (BKI) $[Vücut\ ağırlığı\ (kg) / boy\ (m^2)]$ formülüne göre hesaplandı. Hastaların bel çevreleri ölçüldü. Bel ölçümü alınırken göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçüldü. Bel çevresi >88 cm olanlar android obez olarak kabul edildi.

Hirsutizm puanlamasında Modifiye Ferriman-Gallwey skalası kullanıldı (43). Bu sisteme göre 9 anatomik bölge değerlendirilerek kıl gelişiminin derecesine göre her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. 8'in altındaki skor normal kabul edilirken, hirsutizm varlığı için sınır değer 8 olarak kabul edildi. 8 - 36 arasındaki skor patolojik olarak değerlendirilerek hirsutizm derecesiyle doğru orantılı kabul edildi.

Ultrasonografik olarak overler değerlendirilirken polikistik overlerin varlığı için kriter olarak over volümünün 10 cm³' ün üzerinde olması veya büyümüş over dokusunda periferik olarak yerleşmiş bulunan 10 adedin üzerinde 2 - 9 mm'lik folikül görünümünün tespit edilmesi kabul edildi. Over hacim hesaplaması elipsoid görüntü üzerinden yapıldı (0.5 x uzunluk x genişlik x kalınlık). Ultrasonografik değerlendirme hormonal değerlendirmenin yapıldığı menstruasyonun 3. gününde General Electric Alfa Logic 3 marka 5 mHz ultrason probu kullanılarak yapıldı. Uygun hastalarda litotomi pozisyonunda transvajinal olarak virjin hastalarda ise transabdominal olarak over hacim, over stroma hacim ve antral folikül sayısı ölçümleri yapıldı.

Hastalarımızda tam kan sayımı, açlık kan şekeri, FSH, LH, E2, PRL, Total Testosteron, DHEAS, 17- OHP, İnsülin, AMH değerlerine bakıldı. Tüm laboratuvar parametreleri için venöz kan örnekleri menstrüel sikluslarının 3. ve 5. Günleri arasında ön koldan sabah saat 08.00 ile 09.00 arasında, 12 saatlik açlığı takiben alındı. Serumları ayrılacak kan örnekleri için düz biyokimya tüpü, tam kan ve plazma örnekleri için ise EDTA'lı tüpler kullanıldı. Biyokimya tüplerine alınan kanlar 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analizler yapılincaya kadar serumlar -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Hemostaz Model Değerlendirme-İnsülin Direnci İndeksi (HOMA-IR) [açlık insülin X açlık glukoz (mmol/L) / 22.5] formülü kullanılarak her hasta için hesaplandı. AMH ölçümü tüm serumlarda aynı anda Enzim Immunassay yöntemiyle Sunred Biological Technology (Çin) firmasına ait, Human Anti-Mullerian Hormone(AMH) ELISA adlı kit kullanılarak çalışıldı ve AMH düzeylerinin ölçümü yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBMM SPSS Statics 21 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) olarak gösterildi, Mann-Whitney U-test kullanıldı. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı birlikteliğin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon Testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde prospektif olarak planlanan bu klinik çalışmaya 2003 Rotterdam Tanı Kriterlerine göre 50 PCOS tanısı almış hasta ve normoovulatuvar 50 kontrol hastası dahil edildi. Hastalar PCOS grubu ve kontrol grubu olarak sınıflandırıldı.

Hastaların demografik özellikleri ve istatistiksel karşılaştırmalı verileri Tablo-1'de görülmektedir. Gruplar arasında kontrol grubunda yaş ortalaması daha yüksekti ($p<0,001$). Vücut ağırlıkları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PCOS'lu grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).

Gruplar arasında boy uzunluğu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,08$). Kontrol grubu ile PCOS'lu grup arasında BKİ istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubuna göre PCOS'lu grubun BKİ ölçümleri anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0,001$). Ailede DM sıklığı gruplar arasında benzer idi ($p=0,203$). Kontrol grubuna göre PCOS'lu gruplar arasında Ferriman Gallwey skoru istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubuna göre PCOS'lu grubun skorları anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0,001$).

Tablo-1: Demografik özellikler.

Değişkenler	PCOS	Kontrol	p
Yaş (Yıl)	26,2±4,89	29,56 ±4,92	<0,001
Vücut Ağırlığı (kg)	67,4 (48-99)	61,1 (49-80) ^a	<0,004
Boy (m)	1,62 (1,53-1,75)	1,63 (1,56-1,74)	0,08
BKİ (kg/m ²)	25,7 (18-36)	23,9 (18-95) ^a	<0,001
Bel Çevresi (cm)	80,5 (62-114)	73,7 (62-114) ^a	<0,002
Ailede DM	7 (%14)	4 (%8)	0,201
F. Gallwey Skoru	10,34(2-23)	3(0-5) ^a	<0,001

PCOS: Polikistik over sendromu, **BKİ:** beden kitle indeksi, **DM:** diyabetes mellitus, **F. Gallwey:** Ferriman- Gallwey skoru.

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

PCOS'lu hastalar ve kontrol grubunun hormon profillerinin karşılaştırması Tablo-2'de görülmektedir. Kontrol grubu ile PCOS'lu gruplar arasında FSH ve E2 düzeyleri benzer idi. Gruplar arasında AKŞ düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,075). İnsülin düzeyleri kontrol grubuna göre PCOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (p=0,041). Kontrol grubuna göre PCOS grubunda HOMA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (p=0,021). Gruplar arasında PRL düzeyleri benzer bulundu (p=0,08). Gruplar arasında TSH düzeyleri istatistiksel olarak benzer idi (p=0,075). Kontrol grubu ile PCOS grubu arasında DHEA düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı (p=0,056).

Gruplar arasında 17 OHP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,965).

Tablo-2: Gruplara göre endokrin laboratuvar ölçümleri.

Değişkenler	PCOS	Kontrol	P
FSH (mIU/ml)	5,01 ± 1,43	4,62 ±1,81	0,054
LH (mIU/ml)	10,64 (2,80-33)	4,80 (2,1-32) *	< 0,001
E2 (pg/ml)	61,74 (25-219)	54,9 (22-173)	0,242
AKŞ (mg/dl)	88 (77-201)	81,68 (41-102)	0,075
İnsülin (mIU/ml)	8,87 (4-22)	6,1 (2,9-9,1)* *	0,041
HOMA-IR	2,6 (0,5-4,90)	1,2 (0,5-1,9) ***	0,021
PRL (mIU/ml)	16,07 (1,9-29)	14,2 (6-25)	0,08
TSH (mIU/ml)	1,56(0,2-5,0)	1,72 (0,56-3,2)	0,075
DHEAS (mg/dl)	263 (96-450)	195 (56-310)	0,056
17 OHP (ng/ml)	0,90 (0,3-1,5)	0,61 (0,01-1,4)	0,965

PCOS: Polikistik over sendromu, **FSH:** folikül stimüle edici hormon, **LH:** luteinizan hormon, **E2:** estradiol, **AKŞ:** açlık kan şekeri, **HOMA-IR:** homeostaz modeli değerlendirme insülin direnci indeksi, **PRL:** prolaktin, **TSH:** tiroid stimüle edici hormon, **DHEAS:** dehidroepiandrostenedionsülfat, **17OHP:** 17-hidroksiprogesteron.

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

** Kontrol grubu ile PCOS grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,041).

*** Kontrol grubu ile PCOS grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,021).

Tablo-3'de gruplara göre AMH düzeylerinin karşılaştırılması görülmektedir. PCOS grubunda AMH düzeyleri daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,463)

Tablo-3: Gruplara göre AMH düzeyleri.

Değişken	PCOS	Kontrol	P
AMH (ng/ml)	6,62 (0,18-20)	5,21 (0,15-22)	0,463

PCOS: Polikistik over sendromu, AMH: anti-müllerian hormon.

PCOS'lu grup ile kontrol grubu arasında ortalama over hacmi, ortalama overian stromal kalınlık ve ortalama antral folikül sayısının karşılaştırıldığı Tablo-4'de PCOS'lu grupta kontrol grubuna göre ortalama over hacmi, ortalama overian stromal kalınlık ve ortalama antral folikül sayısı istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$).

Tablo-4: PCOS'lu grup ile kontrol grubu arasında ortalama over hacmi, ortalama overian stromal kalınlık ve ortalama antral folikül sayısının karşılaştırılması.

Değişkenler	PCOS	Kontrol	P
Ortalama Over hacim (cm ³)	19,51 (4,06-46,2)	10,8 (3,1-32)	<0,001
Ortalama Stroma Hacim (cm ³)	5,34 (1,0-17,7)	0,49 (0,09-1,57)	<0,001
Ortalama Folikül Sayısı (adet)	13,4(9-22)	6,69 (3,8-22)	<0,001

PCOS: Polikistik over sendromu.

AMH ile over hacmi, overian stromal kalınlık, antral folikül sayısının korelasyonlarının verildiği Tablo-5'de ortalama folikül sayısı ile AMH arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlenmektedir ($p < 0,001$). Ortalama over hacmi ve ortalama stroma hacmi ile AMH arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı (sırası ile $r = 0,037$; $p = 0,797$ ve $r = 0,024$; $p = 0,866$).

Tablo-5: AMH ile over hacmi, stromal kalınlık ve folikül sayısı arasındaki korelasyon katsayıları (r) ve önemlilik düzeyleri (p).

Değişkenler	R	P
Ortalama Over Hacmi	0,037	0,797
Ortalama Stroma Hacmi	0,024	0,866
Ortalama Folikül Sayısı	0,562	<0,001

TARTIŞMA VE SONUÇ

PCOS heterojen bir hastalıktır. 1990 senesinde ilk kez National Institutes of Health (NIH) tarafından tanı kriterleri tanımlanmıştır. Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm olması, kronik anovulasyon ve diğer tanıların ekarte edilmesi olarak belirlenen kriterler 2003'de Rotterdam American Society for Reproductive Medicine ve European Society for Human Reproduction and Embryology (ASRM/ESHRE) tanı kriterleri olarak tekrar düzenlenmiştir. Buna göre, en az iki kriterin bulunması kaydı ile hiperandrojenizm (biyokimyasal hiperandrojenemi ve/veya hirsutismus gibi hiperandrojeneminin klinik yansımaları), over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon), ultrasonografik olarak polikistik overlerin tespitinden en az iki kriterin birlikte bulunması ve diğer tanılarının ekarte edilmesi ile tanı koyulur. Tanı kriterleri üzerinde tekrar çalışılmıştır ve 2006 Androgen Excess Society (AES) tarafından etyolojide esas olarak hiperandrojenizmin olduğu PCOS için hiperandrojenizm (biyokimyasal hiperandrojenemi ve/veya hirsutismus gibi hiperandrojeneminin klinik yansımaları) olması, over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografik olarak polikistik overler) varlığı ve prolaktinoma, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer tanılarının ekarte edilmesini tanı koyma kriterleri olarak belirlemişlerdir (28).

Bizim çalışmamızda PCOS tanısı 2003 Rotterdam Kriterlerine göre konuldu. Ultrasonografik olarak overler değerlendirilirken polikistik overlerin varlığı için kriter olarak over volümünün 10 cm³'ün üzerinde olması veya büyümüş over dokusunda periferik olarak yerleşmiş bulunan 10'dan fazla 2 - 9 mm'lik folikül görünümünün tespit edilmesi kabul edildi. Ultrasonografik değerlendirme uygun hastalarda transvajinal olarak yapılırken virgo hastalarda transabdominal görüntüleme tercih edildi.

Normoovulatuvar kadınlara göre PCOS hastalarında serum düzeyleri artmış olarak saptanan AMH folikülogenezde önemli role sahiptir. 6 mm ve daha küçük çaplı preantral ve antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salınan AMH'nın over fizyolojisinde folikülogenezde iki önemli fonksiyonunun

olduğu gösterilmiştir. AMH, foliküler gelişimde negatif rol oynamaktadır ve foliküler atreziye neden olmaktadır. Ayrıca AMH preantral ve antral foliküllerin FSH'ya duyarlılığını azaltmaktadır. Birçok çalışmada PCOS hastalarında normoovulatuvar kadınlara göre serum AMH seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (85). Bizim çalışmamızda PCOS grubunda kontrol grubuna göre AMH düzeyleri daha yüksek saptanmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,463).

AMH'nın siklus süresince tutarlı ve stabil düzeylerde bulunması over fonksiyonlarını yansıtan diğer belirteçlere göre avantaj sağlamaktadır. Serum AMH düzeyleri PCOS' da folikülogenez, hipergonadotropik hipogonadizm olgularında ovarian yaşlanma ve kontrollu ovarian hiperstimulasyona over cevabını tahmin etme gibi over fonksiyonları ile ilgili bilgi verebilir. Over fonksiyonlarında over rezerv belirteçlerinin serum seviyelerinin değişimi Tablo-7'de görülmektedir (Tablo-7) (86).

Tablo-7: Over fonksiyonlarında over rezerv belirteçleri.

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

PCOS: Polikistik over sendromu, **E2:** estradiol, **AMH:** anti-müllerian hormon, **SS:** saptanamayacak seviyede.

De Vet ve ark. (87) yaptıkları çalışmada ilerleyen yaşla birlikte overlerde over rezervini yansıtan küçük-gelişen folikül sayısının azaldığını, azalmış primordial folikül stoğu ile küçük-gelişen folikül sayısı arasında bir ilişki olduğunu gösterdiler. AMH sadece küçük-gelişen foliküllerde sentezlenir ve sirkulasyona katılır. İlerleyen yaşla AMH yapımında azalma olduğunu tespit ederek AMH'nın primordial folikül hacmini gösterdiğini ve erken evrelerde folikül gelişimini sağladığını ortaya koydular. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde AMH ile ortalama over folikül sayısı arasında istatistiksel

olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon izlendi ($p < 0,001$). Pigny ve ark. (88) 73 PCOS olgusunu ve 96 kişilik kontrol grubunu dahil ederek yaptıkları bir çalışmada serum AMH ölçümünün antral folikül sayısının yerine kullanımı araştırılmıştır. Yapılan bu çalışmada PCOS olgularında serum AMH düzeyi kontrol grubuna oranla yaklaşık 3 kat daha yüksek tespit edilmiştir. (81.6 pmol/L; 33.5 pmol/L- $P < 0.001$) Serum AMH seviyelerinin her iki grupta da antral folikül sayısı ile uyumlu olduğu ve ovarian erken antral folikül sayısının belirlenmesinde doğru ve tanısal güce sahip bir markır olabileceği sonucuna varmışlardır. Somunkıran ve ark. (89) ise 2006'da yaptıkları çalışmada antral folikül sayısı ve serum AMH seviyelerinin PCOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirdiler. Bizim çalışmamızda PCOS grubunda AMH düzeyleri daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,463$).

2002'de de Vet ve ark. (87) yaptıkları çalışmada 1.1 - 7.3 yıl aralığında iki kez serum AMH seviyelerini ve over rezervi belirteçleri ile olan ilişkisini araştırmışlardır. Ölçüm yapılan zaman aralığında AMH seviyelerinde %38 oranında azalma tespit etmişlerdir. Bu azalmanın serum FSH seviyesi ve ultrasonografik olarak tespit edilen antral folikül sayısı ile orantılı olduğu sonucuna varmışlardır.

Birçok çalışmada AMH'nın PCOS hastalarında normoovuluar kadınlara göre daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (86, 88, 89, 90, 91). Yükselmiş serum AMH seviyeleri foliküllerin FSH'ya cevap vermesini engeller ve foliküllerin atreziye uğramasına neden olur (91). Polikistik overlerde bilinmeyen nedenlerle aktive olan granüloza hücrelerinde meydana gelen düzensiz, kronik AMH sekresyonu folikülogenezisi olumsuz etkilemekte ve ovuluar disfonksiyon ile sonuçlanmaktadır. Oligoovuluar veya anovuluar kadınların serum AMH düzeylerinin ölçümü heterojen bir kliniği olan PCOS hastalarında ovuluar fonksiyonları belirlemede yardımcı olacaktır (92).

Ovuluar PCOS hastalarında ve anovuluar PCOS hastalarında AMH seviyelerinin granüloza hücre mediası, teka hücre mediası ve folikül sıvısında ölçüldüğü bir araştırmada normal overlere oranla granüloza hücre mediasında ovuluar PCOS hastalarında AMH değerleri dört kat,

anovulatuvar PCOS hastalarında ise yetmişbeş kat daha yüksek bulunmuştur (91). Normal hastaların overlerinde FSH veya LH, AMH üretimine etki etmezken PCOS hastalarının over granuloza hücrelerinde FSH önemli derecede AMH üretimini azaltmakta, tersine LH ise artırmaktadır. 9 mm'den büyük foliküllerde AMH üretiminin azalmasının dominant folikülün seçiminde ve folikül büyümesinde önemli olduğu gösterilmiştir. Normoovulatuvar kadınların overleri ile kıyaslandığında anovulatuvar PCOS hastalarının overlerinde AMH üretiminin artışının folikül gelişiminde ve ovulasyonda yetersizliğe neden olduğu görülmüştür (91).

Serum AMH düzeylerinin tam olarak standardize edilememesi ve değişik çalışmalarda farklı değerlerin saptanmasının iki nedeni olabilir. Nedenlerden birisi laboratuvar farklılıkları, diğeri hasta popülasyonundaki farklılıklardır. Benzer olarak Laven ve ark.'nın (93) yaptığı çalışmada, normogonadotropik anovulatuvar kadınlarda serum AMH seviyelerinin belirgin olarak yüksek olduğu, normoovulatuvar grupta AMH düzeyinin 2.1 µg/L (0.1-7.1) iken, PCOS-anovulatuvar grupta 9.3 µg/L(1.8-40), PCOS olmayan-anovulatuvar grupta ise 6.4 µg/L (0.1-22.1) olduğu gösterilmiştir.

Chen ve ark. (94) 99 PCOS'lu kadının incelendiği serum AMH seviyelerinin insulin rezistansı ve antral folikül sayısı ile ilişkisine baktıkları çalışmalarında antral folikül sayısı ve over hacminin AMH ve TT ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterdiğini ancak yaş, BKI, HOMA-IR ile bu ilişkinin olmadığını bildirmişlerdir. Yapılan regresyon analizinde AMH, BKI, TT'nun antral folikül sayısı ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Laven ve ark. (93) serum AMH seviyeleri ile LH, testosteron, androstenedion, over hacmi ve folikül sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre AMH ile serum PRL, FSH, LH, E2, insulin, TSH, TT, DHEAS ve 17 OH Progesteron hormonları endokrin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

Yapılan çalışmalarda over rezervinin değerlendirilmesinde, FSH'dan daha önce bilgi sağladığı bildirilen AMH'nın serum seviyelerinin PCOS hastalarında normal kadınlara kıyasla fazla olduğu gösterilmiştir. AMH,

PCOS için over rezervinin değerlendirilmesinde daha yaygın kullanılabilir. Ancak AMH eşik değerinin tespiti, istatistiksel olarak anlamlı klinik sonuçların elde edilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Fauser B, Tarlatzis B, Chang J, et al. 2003 ASRM/ESHRE consensus document. *Fertil Steril* 2004; 18: 19-5.
2. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-36.
3. Daniilidis A, Dinas K. Long term health consequences of polycystic ovarian syndrome: a review analysis. *Hippokratia* 2009; 13: 90-2.
4. Lord J, Wilkin T. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 481-6.
5. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *AJOG* 1935; 29: 181.
6. Yen SSC. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1980; 12: 177-207.
7. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries - a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 870-2.
8. Clayton RN, Agden V, Hodgkinson J, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 127-34.
9. Farguhar CM, Birdsall M. The Prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990; 34: 67-72.
10. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and so-called hyperthecosis. *JCEM* 1982; 65: 233-6.
11. Marshall JC, Dalkin A, Haisenleder DY. Gonadotropin releasing hormone puls: Regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. *Revent Prog Horm Res* 1991; 47: 155.
12. Burger LL, Haisenleder DJ, Dalkin AC, Marshall JC. Regulation of gonadotropin subunit gene transcription. *J Mol Endocrinol* 2004; 33: 559-84.
13. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined woman with polycystic ovary syndrome. *JCEM* 1997; 82: 2248.
14. Apter D, Bützow T, Laughlin GA, Yen SS. Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 119-25.
15. Yen SSC, Laseley BL, Wang CF, et al. A chronobiologic abnormality in luteinizing hormone secretion in teenage girls with the polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 1983; 309: 1206.
16. Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a disorder for the generalist. *Fertil and Steril* 1998; 70: 811-2.
17. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr. Hyperfunction of the hypothalamic pituitary axis in women with polycystic ovary syndrome. *JCEM* 1988; 66: 165.

18. Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 351-61.
19. Lambert-Messerlain GM, Hall JE, Sluss PM, et al. Relatively low levels of dimeric inhibin circulate in men and in woman with polycytic ovary syndrome using a specific two site enzyme linked immunosorbent assay. *JCEM* 1994; 79: 75.
20. Kirk SE, Dalkin AC, Yasin M, Haisenleder DJ, Marshall JC. GnRH puls frequency regulates expression of pituitary follistatin mRNA: A mechanism for differential gonadotrope function. *Endocrinology* 1994; 135: 876-80.
21. Quigley MB, Rakoff JS, Yen SS. Increased luteinizing hormone sensitivity to dopamine inhibition in polycystic ovary syndrome. *JCEM* 1981; 52: 231-4.
22. Chang RJ, Manfdel FP, LU JK, Judd HL. Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in woman with polycystic ovarian disease. *JCEM* 1982; 54: 490-4.
23. Poretsky L, Gloves B, Laumas V, Kalin M, Dunaif A. The effects of experimental hyperinsulinemia on steroid secretion, ovarian 125 insulin and 125I IGF -1 bindg in the rat. *Endocrinology* 1988; 122: 581-5.
24. Adashi E, Hsueh A, Yen SS. Insülin enhancement of LH and FSH levels bay cultered pituitary cells. *Endocrinology* 1981; 108: 1441-9.
25. Norman RJ, Hickey T, Moran L, et al. Polycycstic ovary syndrome- diagnosis and etiology. *International Congress Series* 2004; 1266: 225-32.
26. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycycstic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
27. The Rotterdam ESHRE/ASRM- Sponsored PCOS consensus whorkshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycycstic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2004; 19: 41-7.
28. Aziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycycstic ovary syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4237-45.
29. Goldzieher JW. Polycystic ovary disease. *Fertil Steril* 1981; 35: 371-94.
30. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, et al. The clinical significance and primary determinants of hirsutism in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 871-7.
31. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assesment of body hair in women. *JCEM* 1961; 24: 1440-7.
32. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. *AJOG*, 1981; 140: 815-30.
33. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalance of the polycystic ovarian syndrome in unselected black and white women of the Southeastern United States: A propective study. *JCEM* 1998; 83: 3078-82.
34. Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral resistance independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-74.
35. Hollman M, Runnebaum B, Gerhard I. Impact of waist-hip-ratio and body-mass-index on hormonal and metabolic parameters in young, obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 476-83.

36. Balen AH, Tan SL, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone: a significant cause of infertility and miscarriage. *BJOG* 1993; 100: 1082-9.
37. Plymate SR, Farriss BL, Bassett ML, Matej JL. Obesity and its role in polycystic ovary syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1246-8.
38. Pettigrew R, Hamilton–Fairley D. Obesity and female reproductive function. *BMB* 1997; 53: 341-58.
39. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am* 2008; 92: 1163-92.
40. Rizzo M, Tyndall EK, Frontoni S, et al. Rapid and easy assessment of insulin resistance contributes to early detection of Polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 527-30.
41. Palomba S, Falbo A, Russo T, et al. The risk of a persistent glucose metabolism impairment after gestational diabetes mellitus is increased in patients with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2012; 35: 861-7.
42. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther* 2006; 19: 210-23.
43. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Endocrin Rev* 1997; 18: 774-800.
44. Berg C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor 1 and insulin. *Fertil Steril* 1993; 59: 323-31.
45. Anttila L, Ding YQ, Ruutiainen K, et al. Clinical features and circulating gonadotropin, polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991; 55: 1057-61.
46. Connever CA, Lee PDK, KanaleyJA, Clarkson JT, Jensen MD. Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 obese and nonobese humans. *JCEM* 1990; 70: 1355-60.
47. Rachoń D. Differential diagnosis of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120: 205-9.
48. Surrey ES, DeZiegler D, Gambone JC, Judd HL. Preoperative localization of androgen secretion tumors: clinical, endocrinologic, and radiologic evaluation of ten patients. *AJOG* 1988; 158: 1313-22.
49. Picard JY, Josso N. Purification of testicular anti-mullerian hormone allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of yield and purification factor. *Mol Cell Endocrinol* 1984; 34: 23-29.
50. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr Rev* 2001; 22: 657-74.
51. Picard JY, Benarous R, Guerrier D, Josso N, Kahn A. Cloning and expression of cDNA for anti-mullerian hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 5464-8.
52. Picon R. Action of the fetal testis on the development in vitro of the Mullerian ducts in the rat. *Arch Anat Microsc Morphol Exp* 1969; 58: 1-19.
53. Josso N. Jost's hormone inhibitrice comes of age. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 412-3.
54. Cohen-Haguenaer O, Picard JY, Mattei MG, et al. Mapping of the gene for anti-mullerian hormone to the short arm of human chromosome 19. *Cytogenet Cell Genet* 1987; 44: 2-6.

55. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, et al. Expression of anti-mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3836-44.
56. Vigier, B Picard JY, Tran D, Legeai L, Josso N. Production of anti-mullerian hormone: another homology between sertoli and granulosa cells. *Endocrinology* 1984; 114: 1315-20.
57. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, et al. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 571-6.
58. Hudson PL, Dougas I, Donahoe PK, et al. An immunoassay to detect human mullerian inhibiting substance in males and females during normal development. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 16-22.
59. Baarends WM, Uilenbroek JT, Kramer P, et al. Anti-mullerian hormone and anti-mullerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology* 1995; 136: 4951-62.
60. Themmen AP. Anti-mullerian hormone: its role in follicular growth initiation and survival and as an ovarian reserve marker. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 18-21.
61. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, et al. Anti-mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 77-83.
62. Vontilainen R, Miller WL. Human mullerian inhibitory factor messenger ribonucleic acid is hormonally regulated in the fetal testis and in adult granulosa cells. *Mol Endocrinol* 1987; 1: 604-8.
63. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, et al. Anti-mullerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 2001; 142: 4891-9.
64. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, et al. Anti-mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002; 143: 1076-84.
65. McGee EA, Smith R, Spears N, et al. Mullerian inhibitory substance induces growth of rat preantral ovarian follicles. *Biol Reprod* 2001; 64: 293-8.
66. Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-mullerian hormone. *Reproduction* 2002; 124: 601-9.
67. Lyet L, Louis F, Forest MG, et al. Ontogeny of reproductive abnormalities induced by deregulation of antimullerian hormone expression in transgenic mice. *Biol Reprod* 1995; 52: 444-54.
68. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999; 140: 5789-96.
69. Behringer RR, Finegold MJ, Cate RL. Mullerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 1994; 79: 415-25.
70. di Clemente N, Goxe B, Rémy JJ, et al. Inhibitory effect of AMH upon aromatase activity and LH receptors of granulosa cells of rat and porcine immature ovaries. *Endocrine* 1994; 2: 553-8.

71. Josso N, Racine C, di Clemente N, Rey R, Xavier F. The role of anti-mullerian hormone in gonadal development. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 145: 3-7.
72. Ingraham HA, Hirokawa Y, Roberts LM, et al. Autocrine and paracrine mullerian inhibiting substance hormone signaling in reproduction. *Recent Prog Horm Res* 2000; 55: 53-67.
73. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, et al. Stable serum levels of anti-mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2007; 22: 1837-40.
74. Streuli I, Fraise T, Pillet C, et al. Serum anti-mullerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril* 2008; 90: 395-400.
75. La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum anti-mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006; 21: 3103-7.
76. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, et al. Anti-mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4057-63.
77. Coccia ME, Rizzello F. Ovarian reserve. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1127: 27-30.
78. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004; 82: 1561-3.
79. Badawy A, El Nashar BA, El Totongy M. Clomiphene citrate plus Nacetyl cysteine versus clomiphene citrate for augmenting ovulation in the management of unexplained infertility: a randomized double-blind controlled trial. *Fertil Steril* 2006; 86: 647-50.
80. Yilmaz B, Kelekci S, Savan K, Oral H, Mollamahmutoglu L. Addition of human chorionic gonadotropin to clomiphene citrate ovulation induction therapy does not improve pregnancy outcomes and luteal function. *Fertil Steril* 2006; 85: 783-6.
81. Manganiello PD, Stern JE, Stukel TA, Crow H, Brinck-Johnsen T, Weiss JE. A comparison of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin for use in conjunction with intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997; 68: 405-12.
82. Erdem A, Erdem M, Biberoglu K, et al. Age-related changes in ovarian hacime, antral follicle counts and basal FSH in women with normal reproductive health. *J Reprod Med* 2002; 47: 835-40.
83. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. AFC in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after IVF: a metaanalyses and comparison with basal FSH level. *Fertil Steril* 2005; 83: 291-301.
84. Erdem M, Erdem A, Gürsoy R, Biberoglu K. Comparison of basal and clomiphene citrate induced FSH and inhibin- B, ovarian hacime and antral follicle counts as ovarian reserve tests and predictors of poor ovarian response in IVF. *J Asist Reprod Genet* 2004; 21: 37-45.
85. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, et al. Anti-mullerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 9-25.

86. La Marca A, Volpe A. Anti-mullerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol* 2006; 64: 603-10.
87. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77: 357-62.
88. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 941-45.
89. Somunkıran A, Yavuz T, Yücel O, Özdemir İ, Anti-mullerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 134: 196-201.
90. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, et al. Granulosa cell production of anti-mullerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 1; 240-45.
91. Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME. Relationship between serum mullerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril* 2002; 7: 141-6.
92. Meyer C, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular dysfunction and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4630-5.
93. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, et al. Anti-mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 318-23.
94. Chen MJ, Yang WS, Chen CL, et al. The relationship between anti-mullerian hormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 952-7.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mehpare TÜFEKÇİ olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRÇÜ, Prof. Dr. Ahmet ESMER, Prof. Dr. Hakan OZAN, Doç. Dr. Kemal ÖZERKAN, Doç. Dr. M. Barış ATA, Yrd. Doç. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR, Yrd. Doç. Dr. M. Aral ATALAY'a, tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Arzu YILMAZTEPE ORAL'a, rotasyonlarım sırasında emeği geçen tüm hocalarıma, tüm çalışma arkadaşlarıma, gösterdikleri büyük fedakarlıklar için annem, sevgiyle andığım babam, kızkardeşim, eşim ve ailesine teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Mersin’de doğdum. İlkokul eğitimimi Tarsus Atatürk İlkokulu’nda, ortaokul ve lise eğitimimi Tarsus Abdulkerim Bengi Anadolu Lisesi’nde tamamladım. 2001 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimime başladım, 2004 yılında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi’nde tıp eğitimime devam ettim ve 2007 yılında mezun oldum. Tıpta uzmanlık sınavı ile 2007 Eylül döneminde Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım ve 1 yıl araştırma görevlisi olarak çalıştım. Eylül 2008 döneminde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım.