

POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISINDA Anti-MÜLLERİAN HORMON

Polikistik Over Sendromu (PKOS), gerek etyolojisinin tam açıklanamaması ve gerekse fenotipik çeşitliliği nedeniyle, tanıda zorluklara yol açmaktadır. PKOS tanısı genellikle klinik ve ultrasonografik bulgular gibi, subjektif kriterlere dayanmaktadır. Anti-Müllerian Hormon (AMH) ölçümü, özellikle PKOS tanı ve şiddetinin belirlenmesinde yol gösterir. Özellikle Polikistik over morfolojisini (PKOM) tanımlamak için sensitif ve spesifik bir parametredir. Yapılan çalışmalar, AMH seviyesinin, PKOS tanısı için objektif bir kriter olabileceğini göstermektedir.

POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Polikistik Over Sendromu, ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından, yedi hastadan oluşan bir seride polikistik görünümlü overler ve amenore ile birlikte rapor edilmiştir. Aradan geçen yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte halen sendromun etyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar devam etmektedir (1).

Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık rastlanan sebebi olan PKOS; multisistemik, reproduktif ve metabolik bir sendrom olarak tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometrial karsinoma gibi uzun dönem riskleri taşıması nedeniyle günümüzde bir halk sağlığı problemi olarak da ön plana çıkmaktadır. PKOS'lu kadınlarda gestasyonel diabet, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preeklamsi, komplike doğum ve erken doğum sıklığı da yüksektir (1, 2, 6, 7).

PKOS, klinik olarak hiperandrojenizm bulgularına yol açan bir ovarial disfonksiyondur. Klinikte, en sık görülen hiperandrojenizm nedeni olan PKOS, gerçekte metabolik bozukluğun overlerdeki yansıması olup, reproduktif çağıdaki kadınlarda heterojen özellikte hiperandrojenizm ve sıklıkla oligo-anovulasyon gibi ovarial disfonksiyona neden olan ve farklı fenotiplerle ortaya çıkan bir endokrin patolojidir (2, 4).

Günümüzde kabul görmüş ve kullanılan tanı kriterleri, NIH (National Institutes of Health) (1990), Rotterdam (2003) ve AES (Androgen Excess Society) (2006) kriterleridir. Bu tanı kriterlerinin ortak özelliği, ağırlıklı olarak, klinik ve ultrasonografik bulgulara dayanmasıdır. Bu bulgular, hiperandrojenizm (HA), oligo ve/veya anovülasyon (OA) ve polikistik over morfolojisidir (PKOM). Tanı koymak için 2 kriter yeterli olmasına karşın, AES kriterlerinden HA zorunludur (2, 3, 4). NIH' de ise PKOM'ne bakılmaz.

	NIH(1990)	ROTTERDAM(2003)	AES(2006)
HA	+	±	+
OA	+	±	±
PKOM		±	±

TABLO 1 NIH, ROTTERDAM ve AES'e göre tanı kriterleri (4)

PKOS tanısında, tüm tanı kriterlerinde non-klasik adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, androjen etkili ilaç kullanımı, Cushing sendromu, ağır insülin resistansının varlığı, tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi gibi androjen fazlalığına neden olan hastalıkların dışlanması gerekmektedir (2, 3, 4).

Genelde PKOS tanısında kullanılan bu subjektif kriterlerden başka genel kabul görmüş objektif bir belirteç bulunmamaktadır. Yukarıda açıklandığı gibi genellikle tanı, klinik ve ultrasonografik bulgulara dayanmaktadır. Subjektif olan bu kriterlerden dolayı da PKOS prevalansı %2,2 ile %26 arasında değişiklik göstermektedir (4, 9).

Uzun dönemde yol açtığı sağlık problemleri nedeniyle

kısa zamanda tanı koymaya yardımcı güvenilir objektif parametrelere gereksinim olduğu aşikardır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda son yıllarda ön plana çıkan parametre AMH'dur. İnfertilitede over rezervinin değerlendirilmesindeki rolünün yanısıra pek çok fenotipi bulunan PKOS olgularında da tanıda kullanabileceği yönünde umut veren çalışmalar yayınlanmıştır (2-13) ve yayınlanmaya devam etmektedir.

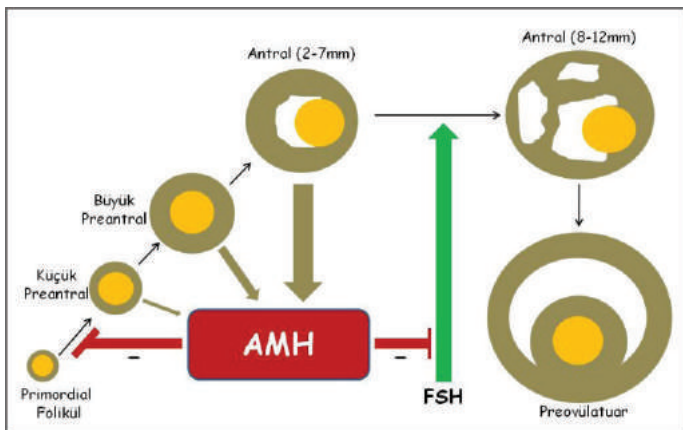
ANTI-MÜLLERIAN HORMON (AMH)

AMH, transforming growth factor family'sından bir glikoprotein olup, Müllerian inhibiting substance (MIS) olarak da isimlendirilir (5, 10).

AMH, erkekte testiste Sertoli hücrelerinde, kadınlarda ise overin granuloza hücrelerinde sentez edilir (5, 6). İlk olarak Sertoli hücrelerinin spesifik proteini olarak ve cinsiyet farklılaşmasında önemli rolü nedeni ile tanımlanmıştır. Fetal testisin Sertoli hücreleri tarafından 8. gebelik haftasından puberteye kadar yüksek düzeyde salgılanan bu glikoprotein, Müller kanalının gelişimini engellediği vurgulanmıştır. AMH yokluğunda, yani fetal testis olmaması halinde ise Müller kanalı gelişerek, tuba uterinalar, uterus ve vajina'nın üst kısmı oluşur. Bu nedenle, AMH genital organların gelişiminde önemli bir role sahiptir. Kız çocuklarında, AMH sekresyonu 36. gebelik haftasından başlayarak, menopoza kadar devam eder. Doğum sırasında çok düşüktür, ilk 2-4 yıl içinde minimal bir artış gösterir. Genellikle puberteye kadar salgılanmadığını ifade etmek yanlış olmaz. Yaşam boyunca, kadınlarda AMH düzeyi erkeklerden daha azdır (4, 6, 7, 10). Oofektomi sonrasında ise 3-5 gün gibi kısa zamanda ölçülemeyecek düzeylere iner (10).

AMH, çapı 6-8 mm.ye kadar olan primer, preantral ve antral foliküllerden salgılanır. Sentezi folikülün granuloza hücrelerinde yapılır. Folikül büyüdükçe AMH sekresyonu azalır, 8 mm den büyük foliküllerden salgılanması çok azdır, 8-10 mm den büyük foliküllerden salgılanmaması dominant folikül seleksiyonu için gereklidir (4).

AMH, foliküler gelişime inhibe edici yönde etki eder. Bu etkisini hem recruitment döneminin başlangıcında ve hem de antral foliküllerin FSH'a karşı sensitivitelelerini azaltarak foliküler seleksiyonda rol oynar (şekil-1). Böylece aşırı foliküler recruitmentı ve foliküler gelişimi engelleyerek, folikülogenezde fizyolojik sınırları belirleyici rolü vardır. AMH yokluğunda ise recruitment hızı artarak, primordial folikül rezervinin hızla tükenmesi söz konusu olabilir (4).



AMH-PKOS İLİŞKİSİ

PKOS, gerek etyolojisinin tam açıklanamaması ve gerekse fenotipik çeşitliliği nedeniyle, tanısal zorluk göstermektedir. PKOS tanısı genellikle klinik ve ultrasonografik bulgular gibi, subjektif kriterlere dayanmaktadır.

Öncelikle over rezervinin belirlenmesinde kullanılan AMH ölçümlerinin, hiperandrojenizm olgularında normalden daha yüksek olması dikkat çekmiş olup, PKOS tanısında, AMH ölçümlerinin yeri olabileceği düşüncesi ne yol açmıştır (2, 7, 11).

Literatürde, tüm çalışmalarda, PKOS olgularındaki AMH değeri, kontrol grubuna göre 2-3 kat yüksek olarak bulunmuştur (2-14) (şekil.2). PKOS olgularında ortalama AMH serum değerleri 5.0-8.5 ng/mL arasında değişmektedir (4, 10).

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 (2, 5, 11, 14).

AMH, folikülogenezde inhibitör rol oynamaktadır, bu da PKOS'da anovülasyon nedenini açıklayabilir. PKOS'da AMH yüksekliğinin anahtarı da budur (13).

AMH değeri arttıkça, PKOS tanısal değeri de artış göstermektedir (7,11). Özellikle LH/FSH oranlarının normal olduğu PKOS olgularında, AMH'nin daha belirleyici olması tanısal değerini artırmaktadır (şekil.3). PKOS'lu kadınlarda LH artışının olması ve bunun AMH seviyesi ile paralellik göstermesi doğaldır. Ancak AMH düzeyi, LH dan farklı olarak, direkt olarak artmış antral folikül sayısının göstergesi olup, PKOS'da tanısal değer taşımaktadır (9).

PKOS tanı kriterlerinden olan over morfolojisinin USG ile değerlendirilmesinin standardize edilmesi güçtür (2, 9). USG sonuçlarının yorumlanması subjektif nitelikte olup gözlemciler arası değişkenlik gösterebilmektedir. Hedef

ŞEKİL 1 AMH sekresyonu ve etkisi. Primer ve küçük antral foliküllerden salgılanır, folikül büyüdükçe, sekresyonu azalır. AMH, recruitment başlangıcında ve FSH'ın foliküler gelişimi engelleyici yönde etkilidir (4).

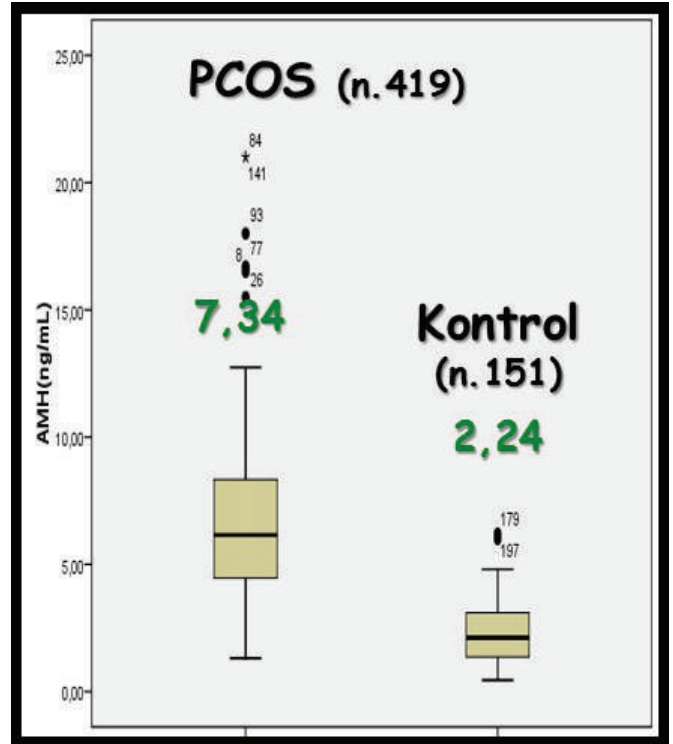
POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISINDA Anti-MÜLLERIAN HORMON

kitlenin büyük çoğunluğu gençler ve üreme çağındaki kadınlar olup, onlar da bekaret ya da obezite nedenleri ile transvajinal ultrasonografi değerlendirmesi için uygun olmayabilirler. Bundan başka, PKOS' un farklı fenotipleri, tanıyı daha da zorlaştırmaktadır. AMH seviyesi, PKOS ve PKOM tanısı için foliküler fazdaki USG ihtiyacını azaltabilir. Diğer taraftan AMH testinin, menstruasyonun herhangi bir gününde ölçülebilmesi ve stabil olması da bir diğer avantajdır (3, 9).

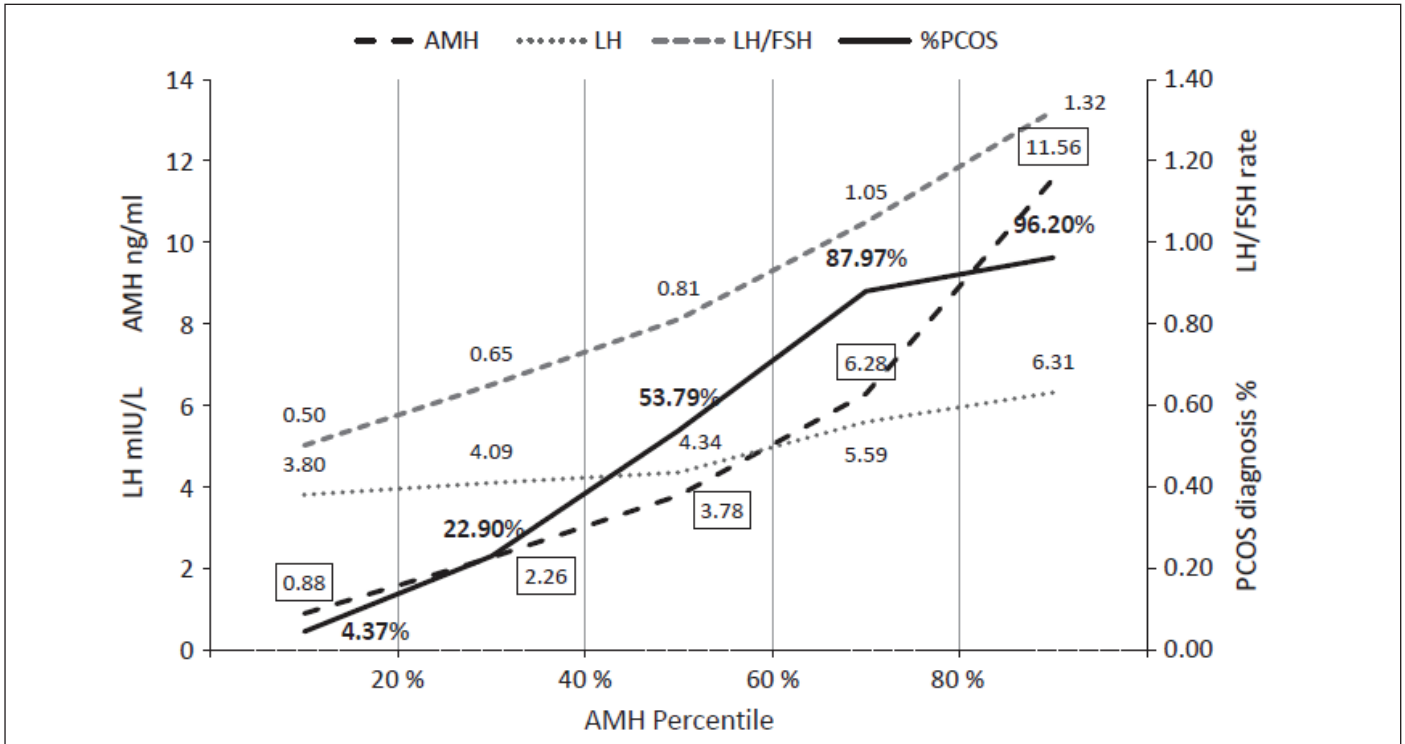
Bir çok çalışmada PKOM ve AMH düzeyi arasında korelasyon tespit edilmiştir (7, 8, 12).

PKOS'da AMH fazlalığının, sadece antral folikül sayısının artışından değil, granuloza hücrelerindeki AMH sekresyonunun artışından da kaynaklandığı gösterilmiştir. Farklı çalışmalarda PKOS'lu kadınlardaki granuloza hücrelerinin sekresyon artışının folliküler sıvıda normale oranla 18-75 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (4, 5, 6, 10).

PKOS'lu hastaların gerek serum ve gerekse foliküler sıvılarındaki artmış AMH düzeyinin anovulasyon etyoloji-



ŞEKİL 2 PKOS ve kontrol olgularında ortalama AMH değerleri. PKOS'lu hastalarda ortalama AMH değeri 7,34 ng/ml bulunmuş olup, bu değer PKOS olmayanlarda da 2,24 ng/ml olarak bulunmuştur (9).



ŞEKİL 3 AMH persantil değerlerine göre PKOS tanı oranları. Bu grafikte özellikle, LH Ve LH/FSH oranı gibi genellikle kullanılan değerler normal sınırlarda iken AMH'nun artmış olması dikkat çekicidir. (9)

sinde rolü olduğu sanılmaktadır. Bu olgularda immature oosit sayısının artışı söz konusudur (4). Diğer yandan, PKOS'da AMH artışının, folikülogenezin aksaması sonucunda pre-antral ve küçük antral folikül sayısındaki artışın sonucu da olabileceği vurgulanmıştır (10).

AMH'in PKOS tanısı yanında, PKOS şiddetini belirleme çalışmaları da sürmektedir. Şahmay ve arkadaşlarının 2013'te, 251 hastada 4 temel PKOS fenotipinde çeşitli parametreleri karşılaştırmışlardır ve PKOS şiddeti ile AMH değerinin paralel bir seyir izlediğini tespit etmişlerdir. Buna göre, en yüksek AMH değeri, PKOM+OA+HA olgularda, bu üç kriterden ikisinin bulunduğu olgularda ise daha düşük AMH düzeyi saptamışlardır (7). Bu ve buna benzer çalışmalarda, serum AMH seviyesinin, PKOS'da semptomların ağırlığı ile de paralellik gösterebileceği ileri sürülmüştür (tablo-3) (7, 13, 15).

Folikül sayısı yerine AMH ölçümlerinin, PKOM tanısına yeterli olabileceği vurgulanmaktadır. Bir başka ifadeyle USG yerine AMH ölçümünün kullanılabilirliği konusunda pek çok çalışma vardır. Pek çok güncel çalışmada PKOM yerine AMH kullanılabileceği gösterilmiştir (tablo-4) (2, 4).

Bir çok çalışmada PKOS tanısında AMH düzeyi için, sınır değer belirlenmeye çalışılmıştır. Tüm çalışmalarda PKOS'ta artmış AMH seviyeleri bildirilmesine rağmen sınır değerlerindeki tutarsızlığın, hasta sayısı, örnek seçim kriterleri, irksal özellikler ve PKOS fenotiplerindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (9).

Ancak, son yıllarda PKOS tanısında yapılan benzer çalışmalarda AMH ölçümlerinin hem sensitivite, spesifisite değerleri, hem de sınır değerleri birbirlerine oldukça yakın bulunmuştur.

	Yaş	BMI (kg/m ²)	AMH (ng/ml)	LH (mIU/ml)	Total T (ng/dl)	Modified Ferriman-Gallway Skoru	Akne (%)	Sebore (%)	Saç dökülmesi (%)
PKOM+	25,92	25,36	8,09*	5,77	94,83	10,11	28,97	37,98	25,86
PKOM-	24,19	26,46	3,44*	4,73	94,72	10,35	36,36	35,00	12,5
<35 gün	25,77	25,67	5,86*	5,35	94,74	9,45	31,37	36,00	27,27
>35 gün	24,68	25,61	9,26*	6,19	95,87	10,21	28,57	36,25	27,97

TABLO 2 PKOM ve Siklus uzunluğuna göre gruplandırma yapıldığında, sadece AMH değerlerinde farklılık olduğu görülmüştür. Bir başka ifade ile AMH, PKOS şiddetinin de göstergesi olabilir *(p<0,001) (15).

	PCOM+/OA+/HA+	PCOM+/OA-/HA-	PCOM-/OA+/HA+	PCOM-/OA-/HA+
Hasta sayısı	119 (47,4 %)	61 (24,5 %)	45 (17,9 %)	26 (10,3 %)
Yaş	24,73±4,8	24,77±5,5	24,73±4,4	23,12±5,9
BMI (kg/m ²)min-max	26,16 (19-35)	25,02 (19-35)	25,25 (19-35)	25,57 (19-35)
AMH (ng/ml)	9,50±6,1	8,02±6,2	6,12±3,6	3,06±2,4
FSH (mIU/ml)	4,50±1,35	4,77±1,48	5,62±3,27	4,46±1,85
LH (mIU/ml)	5,86±4,65	5,65±3,21 ^c	4,68±3,92	3,72±3,19
E2 (pg/ml)	41,23±19,2	35,18±15,4	37,39±15,2 ^c	29,60±13,5
DHEA-S (nmol/l)	358,9±143,2	384,4±151,4	358±164,7	350,1±171,8
17-OHP (nmol/l)	1,60±1,09	1,14±0,65	1,60±1,22	1,68±1,37
Total Testo (nmol/mL)	110,4±50,6	108,3±44,1	113,3±34,7	102,1±52,2
Free Testo (nmol/mL)	2,23±2,16	1,71±1,13	2,08±1,73	2,24±1,64

TABLO 3 PKOS'un 4 ana fenotipindeki AMH değerleri ve diğer bulgular (7)

POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISINDA Anti-MÜLLERIAN HORMON

Dewailly ve arkadaşları, 2011'de 240 hasta da yaptıkları çalışmada, sınır değerini 5ng/mL saptamışlardır (sensitivite: %92 - spesifite: %97) (2).

Şahmay ve arkadaşları, 2013'de 570 ve 606 hasta içeren farklı iki çalışmaların sırasıyla, AMH sınır değerini 3.8 ng/ml ve 3,94 ng/ml olarak saptamışlardır. Klasik 3 tanı kriterine göre tanı konmuş olgularda AMH değerini kullanarak yeniden değerlendirdiklerinde tanısız gücün önemli ölçüde arttığını da tespit etmişlerdir (tablo-5) (9,12,15). Bir diğer ifade ile, tek başına AMH değeri yerine, AMH ile birlikte OA ve/veya HA kriterleri kullanıldığında PKOS tanısız gücü çok artmaktadır.

Sonuç olarak; PKOS, gerek etyolojisinin tam açıklanamaması ve gerekse fenotipik çeşitliliği nedeniyle, tanıda zor-

luklara yol açmaktadır. PKOS tanısı genellikle klinik ve ultrasonografik bulgular gibi, subjektif kriterlere dayanmaktadır. AMH ölçümü, PKOS ve PKOM tanısı için foliküler fazdaki ultrasonografik ihtiyacını azaltır. Ultrasonografi ile folikül sayısını tespit etmenin dezavantajları da göz önüne alındığında, PKOM ve PKOS'u tanımlamak için AMH sensitif ve spesifik değeri yüksek, bir parametredir. OA ve/veya hiperandrojenizm HA ile kombine edildiğinde tanısız güc çok artar. Ayrıca klasik bulgular göstermeyen, düşük LH ve LH/FSH oranı olan hastalarda tanıda çok yol göstericidir. PKOS tanı ve şiddetinin belirlenmesinde yol gösterir. AMH seviyesi, PKOS tanısı için objektif bir kriter olabilir. Özellikle PKOS tanısında tereddüt edilen olgularda, infertilite tedavisinde over hiperstimülasyon sendromu gelişim riskinden korunmak için de AMH tek, güvenilir ve çok yol gösterici bir parametredir.

OA	HA	Artmış Antral folikül ve/veya serum AMH	PKOS tanısı
+	+	+/- (gerekli değil)	Evet
+	-	+	Evet
-	+	+	Evet
+	-	-	Hayır
-	+	-	Hayır
-	-	+	Hayır

TABLO 4 PKOS tanısında AMH ölçümü, ovulatuvar disfonksiyon veya hiperandrojenizm yerine kullanılabilir (2, 4).

		SENSİTİVİTE	SPEŞİFİTE	AUC	p
Roterdam	AMH ve OA	69	99	0,85 (0,84-0,88)	<0,001
	AMH ve HA	73	99	0,86 (0,83-0,89)	<0,001
	AMH ve (OA veya HA)	83	100	0,92 (0,88-0,94)	<0,001
	AMH+OA+HA	96	100	0,97 (0,96-0,99)	<0,001
AES	AMH +OA	67	93	0,80 (0,76-0,85)	<0,001
	AMH + HA	83	98	0,90 (0,87-0,94)	<0,001
	AMH ve (OA veya HA)	83	93	0,87 (0,84-0,90)	<0,001
	AMH+OA+HA	96	93	0,95 (0,92-0,97)	<0,001
NIH	AMH + OA	79	94	0,86 (0,82-0,90)	<0,001
	AMH + HA	83	93	0,88 (0,84-0,92)	<0,001
	AMH ve (OA veya HA)	83	88	0,86 (0,82-0,89)	<0,001
	AMH+OA+HA	100	88	0,94 (0,92-0,96)	<0,001

TABLO 5 AMH değeri 3.8Mg/ml olarak alındığında oligoamenore (OA) ve hiperandrojenizm (HA) ile kombinasyonunda PKOS tanısındaki sensitivite ve spesifite değerleri görülmektedir, tek başına AMH değeri yerine OA ve HA ile kombinasyonu tanısız güc önemli ölçüde arttırmaktadır (12).

KAYNAKLAR

1. Demir M. Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2013; 11(2):79-85.
2. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, Duhamel A, Catteau-Jonard S. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. Hum Reprod. 2011;26: 3123-3129.
3. Eilertsen T, Vanky E, Carlsen S. Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced? Hum. Reprod. (2012) 27 (8): 2494-2502.
4. Şahmay S. Polikistik over Sendromu ve Anti Müllerian Hormon. 2015>
5. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, Mason H. Granulosa cell production of anti-Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:240-245.
6. Pişkinpaşa Serhan, Yıldız Bülent O. Polikistik Over Sendromu.Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36: 168-174
7. Şahmay S, Atakul N, Oncul M, Tuten A, Aydoğan B. Serum anti-Mullerian hormone levels in the main phenotypes of polycystic ovary syndrome. 2013; 170(1) : 157-161.
8. Homburg R, ray A, Bhide P, Gudi A, Shah A, Timms P, Grayson K. The relationship of serum anti-mullerian hormone with polycystic ovarian morfology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. Hum Reprod. 2013;28(4): 1077-1083.
9. Sahmay S, Atakul N, Aydoğan B, Aydın Y, Imamoglu M, Seyisoglu H. Elevated serum levels of anti-Müllerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013;92(12):1369-74.
10. La Marca A, Broekmans F.J, Volpe A , Fauser B.C, Macklon N.S. Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? Human Reproduction, 24:2264, 2009
11. Yi-Hui Lin. Yi-Hui Lin, Wan-Chun Chiu, Chien-Hua Wu, Chii-Ruey Tzeng, Chun-Sen Hsu, Ming-I Hsu, Antimullerian hormone and polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility.2011;96(1):230-235
12. Sahmay S, Aydın Y, Oncul M Senturk L. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: AMH in combination with clinical symptoms: J Assist Reprod Genet DOI 10.1007/s10815-013-0149-0
13. Pellatt L, Rice S, Mason HD.:. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? Reproduction. 139:825, 2010
14. Sahmay S, Demirayak G, Guralp O, Ocal P, Senturk LM, Oral E, Irez T. Serum anti-müllerian hormone, follicle stimulating hormone and antral follicle count measurement cannot predict pregnancy rates in IVF/ICSI cycles. J Assist Reprod Genet. 29:589-95,2012014
15. Sahmay S, Aydın Y, Atakul N, Aydoğan B, Kaleli S. Relation of antimullerian hormone with the clinical signs of hyperandrogenism and polycystic ovary morphology:Gynecol Endocrinol, 2014; 30(2): 130-134

Gürsel Mahallesi Kağıthane Caddesi 14/3 34400 Kağıthane - İstanbul
T. 0212 320 64 00 D. 0212 320 64 17

centro@centro.com.tr - www.centro.com.tr