

Polikistik Over Sendromu (PKOS) ve Anti-Müllerian Hormon (AMH)

Prof.Dr.Sezai Şahmay
İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bilim Dalı

Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Polikistik over sendromu (PCOS), klinik olarak hiperandrojenizm bulgularına yol açan bir ovaryal disfonksiyondur. Klinikte, en sık görülen hiperandrojenizm nedeni olan PKOS, metabolic bozukluğun overlerdeki yansımasıdır.

PCOS, reproduktif çağıdaki kadınlarda heterojen özellikte hiperandrojenizm ve sıklıkla oligo-anovülasyon gibi ovaryal disfonksiyona neden olan ve farklı fenotiplerle ortaya çıkan bir endokrin patolojidir^{1,2}.

PCOS tanısında genel kabul görmüş tanı kriterleri bulunmamaktadır. Genellikle tanı, klinik ve ultrasonografik bulgulara dayanmaktadır. Subjektif olan bu kriterlerden dolayı da PKOS prevalansı %2,2 ile %26 arasında değişiklik göstermektedir^{1,2}.

Günümüzde kabul görmüş ve kullanılan 3 tanı kriterlerinde ortak özelliği, ağırlıklı olarak, klinik ve ultrasonografik bulgulara dayanmasıdır. PKOS tanısında kullanılan 3 tanı kriteri aşağıda vurgulanmıştır;

NIH (National Institutes of Health) kriterleri (1990)³:

Aşağıdaki kriterlerin tümü

- 1.Kronik anovülasyon,
- 2.Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- 3.Androjen fazlalığına neden olan diğer hastalıkların ekarte edilmesi.

Rotterdam kriterleri (2003)⁴:

Aşağıdaki 3 kriterden 2'si

1. Oligo ve/veya anovülasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- 3.PKO

AES (Androgen Excess Society) kriterleri (2006)^{2,5} :

Aşağıdaki kriterlerin tümü

- 1.Hiperandrojenizm :Hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi
- 2.Ovarian disfonksiyon:Oligo-anovülasyon ve/veya PKO
- 3.Androjen fazlalığına neden olan diğer hastalıkların ekarte edilmesi.

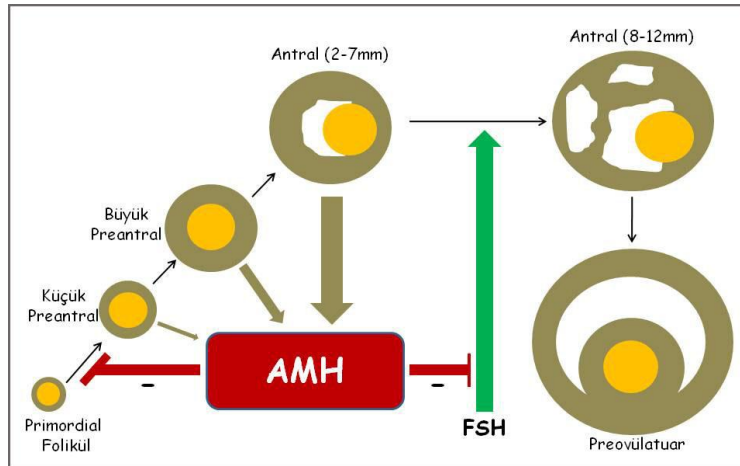
Ekarte edilmesi gereken, androjen fazlalığına neden olan diğer hastalıklar; non-klasik adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, androjen etkili ilaç kullanımı, Cushing sendromu, ağır insulin resistansının varlığı, tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi.

Genelde PKOS tanısında kullanılan bu subjektif kriterlerden başka genel kabul görmüş endokrin bir belirteç bulunmamaktadır.

Anti-Müllerian Hormon (AMH)

AMH, transforming growth factor familyasından bir glikoprotein olup, Müllerian inhibiting substance (MIS) olarak da isimlendirilir^{6,7}

AMH, foliküler gelişime inhibe edici yönde etki eder. Bu etkisini hem recruitment döneminin başlangıcında ve hem de antral foliküllerin FSH'a karşı sensitivelerini azaltarak seleksiyonda rol oynar^{7,8}. (Şekil-1). Böylece aşırı foliküler recruitmentı ve foliküler gelişimi engelleyerek, fizyolojik sınırları belirleyici rolü vardır. AMH yokluğunda ise recruitment hızı artarak, primordial folikül rezervinin hızla tükenmesi söz konusu olabilir^{9,10}.



Şekil-1: AMH sekresyonu ve etkisi. Primer ve küçük antral foliküllerden salgılanır, folikül büyüdükçe, sekresyonu azalır. AMH, recruitment başlangıcında ve FSHın foliküler gelişimi engelleyici yönde etkilidir.

Kız çocuklarında, AMH sekresyonu 36.gebelik haftasından başlayarak, menopoza kadar devam eder¹¹. Doğum sırasında çok düşüktür, ilk 2-4 yıl içinde minimal bir artış gösterir. Genellikle püberteye kadar salgılanmadığını ifade etmek yanlış olmaz. Yaşam boyunca, kadınlarda AMH düzeyi erkeklerden daha azdır. ^{6,12}. Ooferektomi sonrasında 3-5 gün gibi kısa zamanda ölçülemeyecek düzeylere iner¹³.

Klinik uygulamalarda AMH

AMH, başta over rezervinin güvenilir bir göstergesi olmasının dışında, over uyarıcı tedavilerde kötü yanıt ve OHSS öngörülmesinde ve PKOS tanısında umut veren önemli bir belirteçdir^{14,15,16,17}. Granüloza hücreli over tümörlerinde de bir belirteç olarak yararlı olabilir ^{6,18,19}. Bunlardan başka erkek infertilitesinde, Sertoli hücrelerinin fonksiyonunun da göstergesi olabilir. Böylece infertil erkeklerde spermatogenez hakkında bilgi verebilir^{6,20,21}. Erkeklerde püberte öncesinde testosteron sekresyonu olmamasına rağmen, yüksek düzeyde AMH varlığı testis dokusunun önemli bir göstergesi olup, androjen insensitivite sendromu gibi genital interseks anomalilerin ayırıcı tanısında rol oynar²¹.

AMH ölçümüne değer kazandıran başlıca özellikler aşağıdaki şekilde sıralanabilir;

1. Siklustan siklusa ve siklus içinde de özellikle foliküler fazda oldukça sabit düzeydedir.
2. Tek ölçüm yeterlidir.
3. Küçük antral folikül (<12mm) sayısı ile yakından ilişkilidir.
4. Overin foliküler yapısının tek markörüdür.
5. Kötü yanıt veya aşırı yanıtın da ön görülmesinde yararlıdır.
6. Over rezervinden başka patolojilerin de değerlendirilmesinde yararlıdır.

AMH-PCOS ilişkisi

Yukarda belirtildiği gibi, PKOS, gerek etyolojisinin tam açıklanamaması ve gerekse fenotipik çeşitliliği nedeniyle, tanısında zorluklara yol açmaktadır. PKOS tanısı

genellikle klinik ve ultrasonografik bulgular gibi, subjektif kriterlere dayanmaktadır.

Öncelikle over rezervinin belirlenmesinde kullanılan AMH ölçümlerinin, hiperandrojenizm olgularında normalden 2-3 kat kadar daha yüksek olması dikkat çekmiş olup, PKOS tanısında, AMH ölçümlerinin yeri olabileceği düşüncesine yol açmıştır.

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^{8,22}.

AMH, folikülogenezde inhibitör rol oynamaktadır, bu da PCOS'da anovülasyon nedenini açıklayabilir. PKOSda AMH yüksekliğinin anahtarı da budur²³.

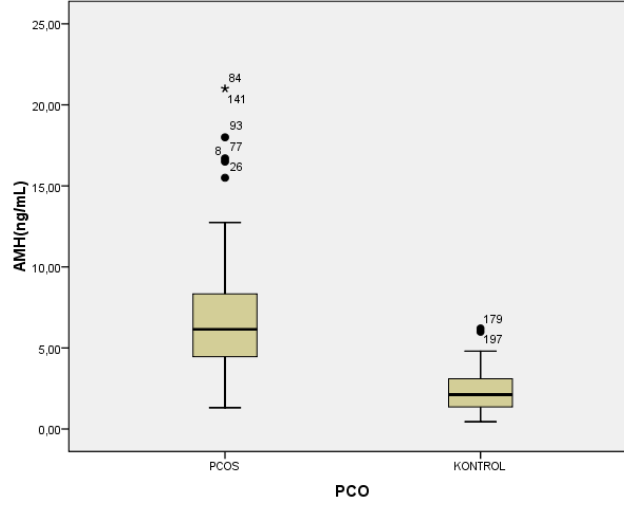
Son yıllarda popülerite kazanan AMH ölçümlerinin PKOS tanısında yerini belirlemek amacıyla Rotterdam kriterlerine dayanarak tanı koyduğumuz PKOS olgularını, AMH ile ilişkisi açısından araştırdık²⁴. Toplam 238 olguyu kapsayan çalışmamızda, olguların 164'ü PKOS olgusu ve 74'ü ise kontrol grubu idi. (Tablo-1)

	PKOS	Kontrol	P değeri
n	164	74	
Yaş	28,8	29,8	NS
VKI (kg/m ²)	25,3	25,7	NS
FSH	5,3	5,9	NS
LH	5,6	3,2	< 0,0001
E2	43,9	42,1	NS
PRL	17,74	17,67	NS
TSH	1,68	1,86	NS
Inhibin-B	101,1	89,9	NS
LH/FSH oranı	1,09	0,56	<0,0001
AMH	6,83	2,36	<0,0001

Tablo-1: Olgularımızın, yaş, VKI, AMH, FSH, LH, E2, İnhibin-B ve LH/FSH oranları açısından karşılaştırmalı tablosu.

Bizim bulgularımıza göre, PKOS'lu hastalarda ortalama AMH değeri 6,83ng/ml. PKOS olmayanlarda ise 2,36ng/ml olarak bulunmuştur.(Şekil-2)²⁴

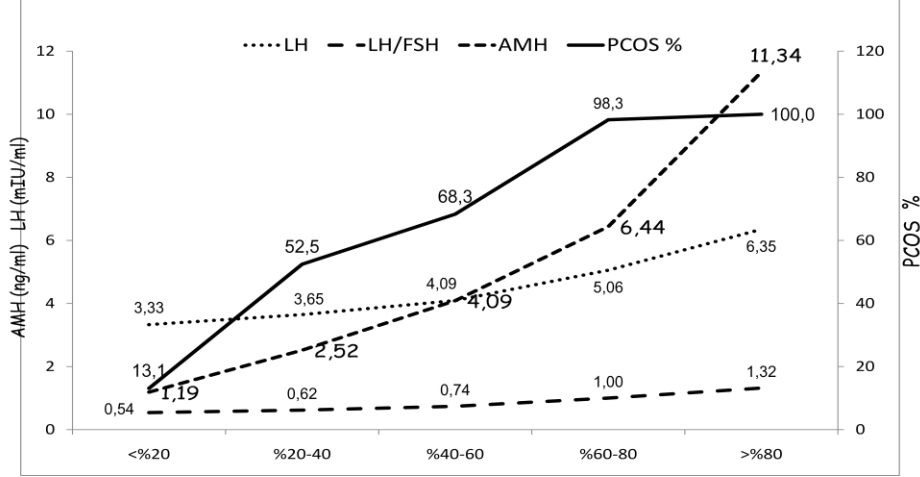
Bizim bulgularımızın da gösterdiği gibi, PKOS'lu hastalarda, AMH değeri, 2-3 kat daha yüksektir. Literatürde, PKOS olgularında ortalama AMH değerleri, 5,0 ile 8,5 ng/ml arasında değişmektedir^{9,22,25}.



Şekil- 2: PKOS ve kontrol olgularında ortalama AMH değerleri. PKOS'lu hastalarda ortalama AMH değeri 6,83ng/ml bulunmuş olup, bu değer PKOS olmayanlarda 2,36ng/ml olarak bulunmuştur.¹³

Bulgularımıza göre, AMH değeri arttıkça, PKOS tanı oranı yükselmektedir. Düşük AMH değerlerinde PKOS olasılığı çok az iken, AMH değeri arttıkça PKOS tanısı de değeri de artış göstermektedir. Özellikle LH düzeyi ve LH/FSH oranlarının düşük olduğu PKOS olgularında, AMH'nin daha belirleyici olduğu görülmektedir. (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 tanısı de değer taşımaktadır^{26,27}.



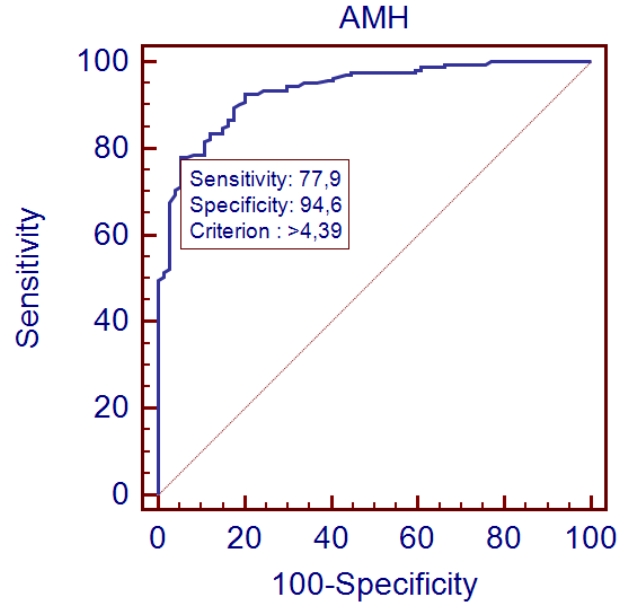
Şekil-3: AMH persantil değerlerine göre PKOS tanı oranları. Düşük AMH değerlerinde PKOS olasılığı çok az iken, AMH değeri arttıkça PKOS oranı artış göstermektedir. Özellikle LH düzeyi ve LH/FSH oranlarının düşük olduğu olgularda, AMH'nin daha belirleyici olduğu görülmektedir.

Yine çalışma sonuçlarımıza göre, %77,9 sensitivite ve %94,5 spesifite ile PKOS tanısında, AMH sınır değeri 4,39ng/ml. olarak bulunmuştur (Şekil-4)²⁴.

Bizim çalışmamıza benzer bir başka çalışmada da AMH ölçümünün oldukça yüksek spesifite ve sensitivite ile (%92 ve 67), PKOS'da folikül sayısı yerine tanısal bir belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür^{9,28}.

PKOS'da artan AMH değerinin VKİ ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca PKOS'da hemen hemen ilk belirteçlerden biridir^{11,29}.

PKOS'lu ve normal kadınlarda yapılan histolojik incelemelerde, primordial folikül sayılarının her iki grupta da normal olmasına karşılık, PKOS olgularında gelişen folikül sayısının 2 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da gösterildiği gibi, serum AMH düzeylerinin PKOS'da 2-3 kat yüksek olduğu da pek çok çalışma ile gösterilmiştir^{9,23,28}. Bu bulgular bize, PKOS'da AMH fazlalığının, sadece antral folikül sayısının artışından değil, granuloza hücrelerindeki AMH sekresyonunun artışından da kaynaklandığını göstermektedir. Farklı çalışmalarda PKOS'lu kadınlardaki granuloza hücrelerinin sekresyon artışının normale oranla 18-75 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir^{22,23,28,30}.



Şekil-4: PCOS tanısında, AMH sınır değerinin 4,39ng/ml. olması %77,9 sensitivite ve %94,5 spesifite ile oldukça anlamlı bir belirteç olduğu görülmektedir.²⁴

PKOS'lu hastaların gerek serum ve gerekse foliküler sıvılarındaki artmış AMH düzeyinin anovülayon etyolojisinde rolü olduğu sanılmaktadır. Bu olgularda immature oosit sayısının artışı söz konusudur^{11,31}. Diğer yandan, PKOS'da AMH artışının, folikülogenezin aksaması sonucunda pre-antral ve küçük antral folikül sayısındaki artışın sonucu da olabileceği vurgulanmıştır.^{8,9}

Yukarda ifade edildiği gibi, özetle, PKOS'deki AMH artışı, hem preantral folikül sayısının artmış olması ve hem de foliküler sekresyonun artışından kaynaklanmaktadır. Bu da bize folikülogenezdeki patolojide intrinsik faktörlerin de rol alabileceğini göstermektedir²⁵.

PKOS'da 2 temel bulgu hiperandrojenisim ve anovülasyon değerlendirildiğinde, Hiperandrojenik anovülatuar kadınlarda, AMH düzeyi, hiperandrojenik ovülatuar kadınlara oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu ve buna benzer çalışmalar serum AMH seviyesinin, PKOS'da semptomların ağırlığı ile de paralellik gösterebileceğinin bir kanıtıdır^{23,32}.

PKOS olgularındaki, bu belirgin AMH yüksekliği, PKOS tanısında kullanılabilir. PKOS lu hastalarda serum AMH değerlerinin değişkenliği, bu heterojen sendromun sub gruplarının tesbitinde de kullanılabilir^{10,22}.

Folikül sayısı ve/veya AMH ölçümlerinin, klasik hiperandrojenizm belirteci olarak kullanılabilir²². Özellikle hiperandrojenizm olmayan, Rotterdam kriterlerinin diğer kriterlerine sahip olgularda hiperandrojenizm belirteci olarak kullanılabilir²².(Tablo-2)

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

Tablo-2: PKOS tanısında AMH ölçümü, Ovülatuar disfonksiyon veya hiperandrojenizm yerine kullanılabilir.²²

Deneyimlerimize göre, PKOS tanısında ve hatta hastalığın ağırlık düzeyini göstermekte AMH ölçümlerinin çok yararlı bir belirteç olduğunu düşünmekteyiz.

Literatür

1. Wendy A. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Human Reproduction, Vol.25, No.2 pp. 544-551, 2010
2. Azziz R, et al.: The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril, 91:456, 2009

3. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In Dunaif AGJ, Haseltine F (eds). *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific, pp.377-384., 1992
4. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction* 19:41, 2004
5. Azziz R, et al.: Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4237, 2006)
6. La Marca A. et al.: Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human Reproduction Update*, 16:113, 2010.
7. Nardo GL et al.: Circulating basal anti-Mullerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 92:1586, 2009
8. Desforges-Bullet V. et al.: Increased anti-mullerian hormone and decreased FSH levels in follicular fluid obtained in women with polycystic ovaries at the time of follicle puncture for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 94:198, 2010.
9. A. La Marca^{1,4}, F.J. Broekmans², A. Volpe¹, B.C. Fauser², and N.S. Macklon^{2,3}: Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Human Reproduction*, 24:2264, 2009
10. Visser JA et al.: Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction*. 131; 1, 2006
11. Siow Y et al.: Serum müllerian-inhibiting substance levels in adolescent girls with normal menstrual cycles or with polycystic ovary syndrome *Fertil Steril* 84:938, 2005
12. Singer T et al.: Correlation of antimullerian hormone and baseline follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 91:2616, 2009
13. La Marca et al.: Anti-Mullerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *J Soc Gynecol Investig*. 12:545, 2005
14. Sahmay S, Çetin M et al.: Serum anti-Müllerian hormone level as predictor of poor ovarian response in IVF patients. *Reprod Med Biol* 10:9, 2011
15. Ocal P, Sahmay S. ve ark. : Serum anti-müllerian hormone and inhibin B levels as predictive markers of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in IVF patients. *Baskıda*

16. Sahmay S, Atakul N, et al.: Anti-Mullerian hormone levels as markers of premature ovarian failure. Abstract in 13th world congress on Menopause, 2011.
17. Sahmay S et al.: The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count, Inhibin-B and FSH levels. Baskıda
18. Seifer DB, MacLaughlin DT.:Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. Fertil Steril. 88:539, 2007
19. Sun, W et al.: A new approach to ovarian reserve testing. Fertil Steril 90:6, 2008.
20. Tran D, et al.:Anti-Mullerian hormone is a functional marker of foetal Sertoli cells. Nature 269:411, 1977
21. Rey R. Anti-Mullerian hormone in disorders of sex determination and differentiation. Arq Bras Endocrinol Metabol. 49:26, 2005
22. Dewailly D. Et al.:Reconciling the Definitions of Polycystic Ovary Syndrome: The Ovarian Follicle Number and Serum Anti-Mullerian Hormone Concentrations Aggregate with the Markers of Hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab, 95:4399, 2010
23. Pellatt L, Rice S, Mason HD.:. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? Reproduction. 139:825, 2010
24. Sahmay S, Atakul N, et al.: Elevated Serum Level of Anti-Mullerian Hormone is a new diagnostic tool for patients with Polycystic Ovary Syndrome? Baskıda.
25. Das M. Gillott DJ, Saridogan E, Djahanbakhch O.:Anti-Mullerian hormone is increased in follicular fluid from unstimulated ovaries in women with polycystic ovary syndrome. Human Reproduction, 23:2122, 2008
26. David H. Barad, M.D., M.S. Norbet Gleicher, M.D. Tomer Singer, M.D. Reply of the Authors:. Fertil Steril 93: 3, February 2010
27. Metwally M et al.:Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. Fertil Steril, 90:714, 2008
28. Neoklis A.et al.:Serum AMH, FSH, and LH levels in PCOS. Fertil Steril. 93, No.3, February 2010

29. Sahmay S et al.:Serum anti-mullerian hormone concentrations in reproductive age women with and without polycystic ovary syndrome:the influence of body mass index. *Reprod Med Biol* DOI 10.1007/s12522-011-0078-5 Published online 05 March 2011
30. Pellatt L, et al.: Granulosa cell production of anti-Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 92:240, 2007.
31. Bregues F et al.:The effect of different hormone therapies on anti-mu" llerian hormone serum levels in anovulatory women of reproductive age. *Gynecological Endocrinology*, 2010; Early Online, 1-9
32. Piouka A et al.:Anti-Mu" llerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296: E238, 2009.