T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PUBERTA ÖNCESİ VE SONRASI SAĞLIKLI KIZ ÇOCUKLARI, OVER KİSTLİ YETİŞKİNLER İLE HAMİLELERDE AMH (ANTİ-MÜLLERİAN HORMON) VE DİĞER BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRMALI ARAŞTIRMALARI

Levent SARIYILDIZ

DOKTORA TEZİ

BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Ali Muhtar TİFTİK

KONYA – 2010

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PUBERTA ÖNCESİ VE SONRASI SAĞLIKLI KIZ ÇOCUKLARI, OVER KİSTLİ YETİŞKİNLER İLE HAMİLELERDE AMH (ANTİ-MÜLLERİAN HORMON) VE DİĞER BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRMALI ARAŞTIRMALARI

Levent SARIYILDIZ

DOKTORA TEZİ

BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Ali Muhtar TİFTİK

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 09202037 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA – 2010

ii. ÖNSÖZ

"Puberta Öncesi ve Sonrası Sağlıklı Kız Çocukları, Over Kistli Yetişkinler ile Hamilelerde AMH (Anti-Müllerian Hormon) ve Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Araştırılması" isimli tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Uz. Dr. Ayfer BALA, Sayın Uz. Dr. İdris SÜTÇÜ, Sayın Uz. Dr. Necati ÖZÇİMEN, Sayın Md. Yrd. Nesrin ÖĞÜT, Sayın Veli KİRAZ, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İdris MEHMETOĞLU, Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Ali Muhtar TİFTİK, Sayın Arş. Gör. Dr. Esma ÖZTEKİN, İstatistiksel analizlerde yardımlarını esirgemeyen Ziraat Fakültesi öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. İsmail KESKİN'E ve Biyokimya Laboratuarı çalışanlarına; teşekkürlerimi sunarım.

iii. İÇİNDEKİLER

Sayfa

1.GİRİŞ…..…….....1

1.1.Ovaryen Aktivite Üzerinde Etkili Olan Bazı Hormonlar…….5

1.1.1.Testosteron…….....5

1.1.2. LH (Lütenizan Hormon) …….6

1.1.3.Östrojen……...…..8

1.2. Anti- Müllerian Hormon…….....…9

1.2.1. Anti-Müllerian Hormonun Genetiği ve Yapısı…….....…..9

1.2.2. Anti-Müllerian Hormonun reseptörleri ve sinyal yolları……...…11

1.2.3. Follikülogeneziste AMH, FSH, LH ve diğer TGF β süperfamilyn üyelerinin arasındaki etkileşimler……..13

1.2.4. Follikülogeneziste AMH ve FSH arasındaki ilişki…….....……14

1.2.5 FSH (Follikül Stimüle Edici Hormon) ……...…20

1.3.Kan Lipidleri……...……...……20

1.3.1 HDL (Yüksek Dansiteli Lipoproteinler)……...……20

1.3.2. LDL (Düşük Dansiteli Lipoproteinler)… …….....……21

1.3.3. Total Kolesterol……...…22

1.3.4. Trigliserid…….....…….22

1.4. AKŞ (Açlık Kan Şekeri)… ……23

1.5. Puberte Dönemi ……..…….…….……23

1.5.1. Pubertenin Nöroendokrin Özellikleri…….……24

1.5.2. Pubertedeki Hormonal ve Metabolik Değişiklikler……...….26

1.5.3. Gonadotropinler……..…26

1.5.4. Gonadal Steroidler……..…28

1.5.5. Adrenal Anrojenler …….....…29

1.5.6. İnhibin, Aktivin, Follistatin…… …….....….30

1.5.7 İnsülin…… ……31

1.5.8. Biyokimyasal Değişiklikler…… ……31

1.5.9 Vücut Kompozisyonundaki Değişiklikler……31

1.5.10 Menstrüasyon…… ……32

1.5.11. Menstrüasyon Fizyolojisi……32

1.6. Hamilelik Dönemi…… ……34

1.6.1.Hamilelik…… ……34

1.6.2.Hamilelerde Anti-Müllerian Hormon…… ……35

1.6.3.Hamilelerde Meydana Gelen Metabolik Değişiklikler……37

1.6.4.Hamilelerde Lipid Metabolizması…… ……38

1.6.5. Gebelikte Östrojen ve Progesteron…… ……39

1.7. Over Kistileri…… ……39

1.7.1.Over Kisti Türleri (Nonneoplazik Ovaryen Kistler) ve Polikistik Over... 40

2. GEREÇ VE YÖNTEM……44

2.1. Gereç……44

2.2. Yöntem……45

2.2.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler……45

2.3. Analizler……45

2.3.1. AMH Ölçümü……45

2.3.2. FSH, LH, Östrojen ve Testosteron Ölçümleri……46

2.3.3. Trigliserid, T. Kolestrol, HDL ve LDL Kolestrol Ölçümleri……47

2.3.4. Açlık Kan Şekeri (AKŞ) Düzeyinin Ölçümü……47

2.3.5. Antropometrik Ölçümler……47

2.4. İstatistikî Analiz…… 47

3. BULGULAR……48

4. TARTIŞMA ……54

5. SONUÇ VE ÖNERİLER……...68

6. ÖZET……70

7. SUMMARY……71

8. KAYNAKLAR……72

9. EKLER……83

EK A: Etik Kurul Üst Yazısı……83

EK B: Etik Kurul Kararı ……84

10. ÖZGEÇMİŞ……85

iv. SİMGELER ve KISALTMALAR

AMH:Anti-Müllerian Hormon

LH:Luteinize hormon

TGF-β: transforming growth- β ailesi

SHBG:Cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin

DHEA: Dihidroepiandrostenodion

DHEAS: Dihidroepiandrostenodion sülfat

PCOS:Polikistik over sendromu

FSH :Follikül Stimüle Edici Hormon

HDL : Yüksek Dansiteli Lipoproteinler

LDL :Düşük Dansiteli Lipoproteinler

TG:Trigliserid

AKŞ : Açlık Kan Şekeri

DHT:Dİhidrotestosteron

GnRH:Gonadotropin- releasing hormon

1.GİRİŞ

Anti-müllerian hormon (AMH) kadınlarda overlerde granuloza hücrelerinde, erkeklerde testiste sertoli hücrelerinde sentezlenir (Picon 1983).

AMH aynı zamanda MIF ve MIS diye de isimlendirilir ve TGF-β ailesinin bir üyesidir. Erkek fetuslarda müllerian kanalın regresyonuna neden olur. Bu regresyon erkek genital yolunun organogenezinin ilk adımıdır. AMH homodimerik disülfit bağlı bir glikoproteindir ve molekül ağırlığı 140 kDa'dur. Doku büyümesi ve farklılaşmasında etkilidir (Pricard ve Josso 1984,di Clemente ve ark 2003).

AMH, inhibin, aktivin ve glikoproteinlerin dâhil olduğu transforming growth-β ailesindendir (Teixeria ve ark 2001).

Kadın folliküllerinin büyüme ve gelişiminde çeşitli büyüme faktörlerinin bağlantılı olduğu TGF süperfamily ailesinin onların sahip oldukları fonksiyonları kullandığı ve gonadotropine neden olan sinyallerle birbirlerini etkiledikleri belirtilmektedir (Matzuk ve ark 2002; Knight ve Glister 2006).

Özellikle granuloza hücreleri tarafından lokal olarak üretilen AMH ve İnhibin-B gibi büyüme faktörleri folliküler büyüme ile yakından ilişkili oldukları görülmektedir (Knight ve Glister 2006).

AMH'nın düzeyinin tespiti klinikte over rezervinin değerlendirilmesinde, granuloza hücreli tümörlerin saptanmasında ve takibinde, puberta peroks, gecikmiş pubertanın tanınmasında, kriptoorşit, anorşit tanısında ve her yaşta erkek gonad fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. (Teixeria ve ark 2001, Gruijters ve ark 2003)

Sertoli hücrelerinde embriyogenezisle başlayan AMH sekresyonu ömür boyu devam eder (Teixeria ve ark 2001).

Temel çalışmalar AMH'nın folliküler hormon yapımında etkili olduğunu göstermiştir. Hayvanlardaki çalışmalar AMH'nın aromataz aktivitesini granuloza hücrelerinde FSH'nın stimüle ettiği, LH reseptör sayısını azalttığı görülmüştür. Teka

hücrelerinde testosteron yapımını azaltır, ovaryen aktivite üzerinde düzenleyici etkisi vardır (van Roij ve ark 2002).

Primordial folliküllerin sınırlı stoku fetal yaşam boyunca oluşturulur. 1000–2000 germ hücresinde ki bu hücreler allontoisten gonadol hat boyunca göçerler ve overlerde yerleşirler. Germ hücreleri oositlerin maksimum sayısına kadar 10–15 kez bölünür. Gebeliğin 20. Haftasına kadar yedi milyona kadar çıkar. Oositlerin sayısı logaritmik biçimde düşer ve doğumda yaklaşık bir milyon oosit kalır bir sonraki oosit sayısındaki azalma çocukluk döneminde meydana gelir. Menarş dönemine 300.000–500.000 kadar oositle girilir (te Velde ve ark 1998).

Primordial folliküllerin kaybından sonra sınırlı kalan follikül stoğu, primordial folliküllerin büyüme fazına ya da atreziye uğramasıyla da ayda yaklaşık 1000 follikül kaybı sürer. Bu aylık kayıp oranı hatta 35 yaşından sonra hatta daha da artabilir (Gougeon 1996).

Menopoz döneminde follikül havuzunun büyüklüğü yaklaşık olarak 100-1000'dir. Menstrual siklustaki kalıcı durum follikül havuzunun bitmesi nedeniyle meydana gelir. Bu follikül sayısı normal menstrual siklus için gerekli hormon konsantrasyonlarının meydana gelmesini başaramaz. (te Velde, van Leusden 1994).

Postmenapozal dönemde overlerden kadın steroid hormonlarının sekresyonunun hemen hemen tamamen bitmiş olmasından dolayı over fonksiyonları durur. Sonuç olarak menopoza geçişin öncesinde ve sonrasında çok farklı hormon rejimlerinin hâkim olması kadının yaşam kalitesinde ve sağlıklı yaşlanmasında majör bir etkiye sahiptir. Menopozdan sonra koruyucu kadın seks steroid hormonlarının salgılanmasının durmasından dolayı farklı sağlık problemleri riskleri de meydana gelir. Örnek osteoporoz, bilişsel fonksiyon değişiklikleri (Alzheimers) gibi sağlık problemleri ortaya çıkabilir (Gibaldi 1997, Kesslak 2002).

Kardiyo vasküler hastalıklarında bu dönemde arttığı belirtilmektedir (Mijatoviç ve ark 1999).

İnfertilite ve menapoz dönemi öncesi kadın sağlık problemlerine bakışta AMH düzeyinin ölçülmesi ile elde edilecek veriler yukarıda bahsedilen bilgiler ışığında önceden önlemlerin alınmasında anahtar bir role sahip görünmektedir.

AMH'nın Mullerian kanaldan elde edilen dokunun büyümesini inhibe etme yeteneğinin olmasından dolayı; endometriozis adenomiyozis, uterus kanseri dâhil çeşitli tıbbi durumlarda hormonun bu durumu tedavinin faydalı olacağı umutlarını artırmaktadır (Cupisti ve ark 2007).

AMH'nın klinik çalışmalarda over rezervinin tespit edilmesinde kullanılması infertilite tedavisinin ve yardımcı üreme tekniklerinin başarısını önceden tahmin etme anlamında bir avantaj sağlamaktadır. İnfertilite toplumun %10- 15'ini ilgilendiren bir sorundur. Tedavi süreci uzun, maliyeti yüksek bir sağlık problemidir (Freaman ve ark 2007).

AMH'nın ölçülmesi aynı zamanda infertilitenin değerlendirilmesinde faydalıdır. AMH ile over rezervinin değerlendirilmesi kadınlara bu konuda bir rehber olmaktadır. AMH seviyelerine bakılarak over rezervi azaldığı tespit edilen kadınlarda ileride gelişebilecek infertilite öncesinde planlarında değişiklik yapabilme şansı sağlanabilir. Bu kadınlar ya yumurta dondurmayı, ya da bir an önce çocuk sahibi olmayı bu hormon seviyelerinin ışığında infertilite öncesinde karar verebilirler (Cupisti ve ark 2007).

Over kistleri konusunda araştırma yapan tüm araştırmacılar tarafından AMH düzeyinin ölçülmesinin PKOS (Polikistik Over Sendromu) ve premature over yetmezliği gibi over fonksiyonlarının bazı özelliklerinin değerlendirilmesi açısından faydalı olacağını belirtilmektedir (Visser ve ark 2006).

Petermann ve ark (2006) normal doğum yapan PCOS'lu ve PCOS'lu olmayan annelerin 2–3 aylık kız bebekleri ve prepubertal (4–7 yaş) dönemde olan kız çocukları üzerinde AMH, FSH, E2, testosteron, SHBG ve İnhibin-B düzeyini ölçen bir araştırma yapmışlar. PKOS'lu kadınların bebekleri ve prepubertal dönemde olan kız çocuklarında AMH düzeyini kontrol grubundan önemli düzeyde yüksek, Gonadotropin ve seks steroidleri konsantrasyonunu her iki grupta benzer düzeyde, FSH düzeyini ise PCOS'lu kadınların çocuklarında düşük bulmuşlardır (Petermann ve ark 2006).

Prepubertal dönemde PKOS'lu annelerin kız çocuklarında AMH düzeyinin yüksek olması ileride bu çocuklarında PKOS olma riskinin yüksek olduğuna işaret

etmektedir ki AMH ölçümü bu anlamda bir erken teşhis kriteri olabilir (Crisosto ve ark 2007).

Freaman ve ark (2007)'nın obez ve obez olmayan kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmanın sonucunda obez olanlar da AMH seviyesini 0,016 ng/ml obez olmayanlarda ise 0,046 ng/ml bulmuşlardır. Obez olan bayanlarda AMH seviyesi diğer gruptan % 65 oranından daha düşüktür ki bu da infertilite sebebi olabilmektedir.

Son bulgular AMH'nın üreme çağındaki kadında hayati önemi olduğunu göstermektedir. AMH primordial follikül havuzun azalmasında, folliküllerin primordial safhadan büyüme safhasına geçiş hızının düzenlenmesinde önemli role sahip görülmektedir. AMH, primordial follikül havuzunun tüketilme hızını yavaşlatarak, koruyucu bir rol oynamaktadır. AMH erken antral dönemde de FSH'a bağlı follikül büyümesini inhibe ederek, folliküllerin büyüme hızını düzenlemektedir (Durlinger ve ark 2001).

Kadınlarda over rezervini değerlendirmek için yaş, bazal FSH, E2 düzeyleri, VKİ (vücut kitle indeksi) ile over volümü, antral follikül sayısı, overian ve uterin arterlerin vasküler resiztansı üzerinde çalışılmaktadır.

Henüz over rezervini belirlemede kesin bir standardizasyon yapılmamış ve güvenilir parametre konusunda araştırmalar devam etmektedir.

Son değerlendirmeler over fonksiyonunu rezervini belirlemede AMH' nın önemi ortaya koymakta ve AMH'ı, FSH'dan öne çıkarmaktadır. Bu nedenlerle biz çalışmamızda puberta öncesi ve sonrası sağlıklı kız çocukları ile hamile ve over kistlilerde AMH düzeyini ölçtük. Diğer steroid hormonlarla arasındaki ilişkiyi anlamak için Östrojen(E2), testosteron seviyelerinide aynı gruplarda belirlemek amacıyla ölçümlerini gerçekleştirdik. Obezite ve AMH arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için VKİ, Trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, T kolesterol gibi diğer obezite ile ilişkili biyokimyasal parametrelerin düzeylerinin ölçümlerini yaptık.

Bu parametrelerin hamileliğin 1-trimesterindeki sağlıklı gebelerde ve over kistli bayanlarda değerlendirilmesi ile hem infertilite nedenleriyle bu parametrelerin

arasındaki ilişkilerin belirlenmesi, hem de prepubertal dönemden itibaren bu parametre düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Buradan elde edilecek bilgilerin bu konuyla ilgili düşünülen çalışmalara destek olabilmesi çalışmanın önemini oluşturmaktadır.

1.1. Ovaryen Aktivite Üzerinde Etkili Olan Bazı Hormonlar

1.1.1.Testosteron

Biyolojik olarak kuvvetli bir androjendir. Kadınlarda majör androjen olup % 30 u adrenalden %20 si ise overlerden salgılanır. Geriye kalan yaklaşık olarak % 50 ' side periferde androstenodion'dan dönüşümle oluşur. Bu nedenle testosteron klinikte over kaynaklı androjenlerin belirteci olarak değerlendirilir (Atasü ve Şahmay 2001).

Dolaşımdaki testosteronun yaklaşık % 66 ile % 78 i SHBG (seks hormon bağlayıcı globulin)'e bağlıdır. Biyolojik olarak inaktif olarak kabul edilir. SHBG e bağlı olmayan serum testosteronun büyük bir kısmı ise albumine bağlanmaktadır (%20-%32). Sonuçta testosteronun küçük bir yüzdesi (%1 - %2) tamamen serbest haldedir. Serbest testosteronun konsantrasyonu ile SHBG konsantrasyonu arasında ters orantı vardır. Artmış SHBG seviyeleri yüksek östrojen düzeyleri ile ilişkili durumlarda gözlenir. Böylece gebelik ve lüteal faz, östrojen kullanımı ve tiroid hormon seviyelerinde artış yapan durumlar ve karaciğer sirozu artmış SHBG düzeylerinin sebep olduğu azalmış serbest testosteron seviyeleriyle ilişkilidir (Berek 2004).

Albumine non spesfik bir şekilde bağlanan testosteron (AT), $AT=Ka[A]\times FT$ denklemi ile serbest testosteronla (FT) ilişkisidir. Burada AT; albümine bağlı testosteron, Ka; albüminin testosteron için bağlanma katsayısı ve [A] albümin konsantrasyonudur. Biyolojik olarak aktif testosteron seviyesi albümin ve serbest testosteron ilişkisine bağlıdır ve total testosteron ve SHBG ile albümin seviyelerinin tam ölçümü birleştirilerek elde edilir (Vermeulen ve ark 1999).

Gebelik sırasında Östradiol, SHBG bağlanma bölgelerini büyük oranda işgal eder. Bu da SHBG'nin esas bağlanma kapasitesini azaltır. Testosteron tüm SHBG bağlanma bölgelerine bağlanamaz çünkü bu bölgeler östradiol ile işgal edilmiştir. Böylece serbest testosteron düzeyi gerçekte olduğundan daha düşük hesaplanır.

Bu yüzden gebelik sırasında total testosteron seviyesi klinik olarak güvenilir tek ölçümdür ve testosteron sekresyonu yapan bir tümörü ekarte etmek için kullanılabilir (Berek 2004).

Testosteron hedef doku üzerindeki biyolojk etkilerini gösterebilmesi için 5α redüktaz tarafından aktif metabolitine, DHT'a dönüştürülmesi gerekir. 5α redüktazın iki izoenzimi vardır. Her iki izoenzimde androjenlerin kıl büyümesi üzerindeki etkilerinde rol oynayabilir. Dihidrotestosteron, primer olarak androjen reseptörüne olan yüksek affinitesi ve daha az ayrılması nedeniyle testosterondan daha güçlüdür. Androjenlerin rölatif androjeniteleri şöyledir. DHT 300, Testosteron 100, androstenodion 10 ve DHEAS 6. Adrenarşa kadar androjen seviyeleri düşük seyreder. 8 yaş civarında adrenarş, DHEA ve DHEAS' daki belirgin artış ile başlar. Serbest DHEA'nın ömrü saatler düzeyine ulaşır. DHEAS için açık bir görev belirlenmişse de stres ile ilişkilidir ve düzeyleri yaş ilerledikçe azalır. Yaşlanmayla beraber bezler daha az DHEA ve DHEAS üretirler. Overler menopoz sırasında östrojen üretimini durdurunca, testosteron ve androstenodion üretimi artar. Diurnal varyasyon adrenal bezin katkısı ile sağlanır. Bu androjenler sonunda ekstragonadal aromatizasyon ile östrojen (E1) ve östradiol (E2) e dönüştürülür (Berek 2004).

1.1.2. LH (Lütenizan Hormon)

LH 92 aminoasitten oluşan alfa ve 112–114 aminoasitten oluşan beta subünitleri olan bir hormondur. FSH, TSH, HCG hormonlarının alfa alt üniteleri ile benzerdir. Hormonların biyolojik ve immünolojik özgünlüklerini beta parçaları belirler. Lütenizan hormon ön hipofizden salgılanır ve yarı ömrü 30 dk dır. Normal LH sekresyonu için pulsatil gonadotroin releasing hormon (GnRH) salınımına ihtiyaç vardır. Yüksek konsantrasyonlarda östrojen LH üzerinde pozitif feedback etkisine sahipken, Progesteronun ise luteal fazda negatif etkisi vardır. LH un biyolojik aktivitesi teka hücrelerde membran üzerindeki reseptörler düzeyinde gerçekleşir, bu etki hızlı ve geri dönüşümlüdür. LH adenilat siklaz enzimini stimüle eder böylece c-AMP sentezi artar, stereoidogenes uyarılır. Oluşan küçük c-AMP ise pirüvat kinazı aktife eder böylece mitokondriye kolesterol transportu artar. Mitokondriye ulaşan kolesterol pregnenolona dönüştürülürse ve bu işlem androjenin sentezinde hız belirleyici basamaktır. Böylece LH teka hücrelerde androjen üretimini stimüle eder (Shoham 2002).

Granuloza hücrelerde LH reseptörleri FSH reseptörler, FSH stimülizasyonu sayesinde folliküler fazın orta ve geç safhasında gelişir. Bu dönemde FSH ve LH granuloza hücrelerde folliküler gelişimi destekler. Aromatoz aktivitesini ve inhibinin üretimini artırır, follikül ve oositi ovülasyona hazırlar. LH'un foolikül oogenez üzerindeki etkileri folliküler faz boyunca LH, üzerinde LH reseptörleri taşıyan teka hücrelerini etkileyerek androjenlerin tonik üretimini sağlar. LH: aynı zamanda FSH tarafından indüklenen spesifik reseptörleri yoluyla granuloza hücre fonksiyonlarının kontrolüne katılır. LH, aromatoz aktivitesini doz bağımlı olarak artırır.
Yüksek konsantrasyonlarda ise hücre proliferasyonu üzerinde negatif etkiye sahiptir(Yong ve ark 1992).

LH teka hücrelerinde androjen üretimini stimüle eder. Bu etkisi fetal hayattan menapoz sonrasına kadar devam eder. Son zamanlarda androjenlerin primatlarda preantral ve small antral folliküllerde growth faktörler gibi etkide bulundukları anlaşıldı (Vendola ve Zhou 1998).

Gerçekte de androjen reseptör çokluğu granuloza hücre proliferasyonuyla, azlığı ise granüloza apopitozisiyle korelasyon halindedir. mRNA ekspresyonu sağlıklı preantral ve antral folliküllerin granuloza hücrelerinde yüksektir (Weil ve ark 1998).

Böylece lokal olarak üretilen androjenler immatür follikülerin FSH a cevabını artırmaktadır. Androjenler granuloza hücrelerinde estrojen sentezinin preküssörleri olarak kullanırken, diğer taraftan primatlarda folliküler gelişimi artıran etkiye de sahiptirler. Aynı zamanda FSH tedavisi ile androjen reseptörlerinde belirgin artış gözlenmiştir (Weil ve ark 1999).

1985 yılında Stanger ve ark yüksek serum LH seviyeleri olan kadınlarda IVF başarısının anlamlı olarak düşük olduğunun gösterdiler (Stranger ve Yovich 1985).

Yüksek serum LH konsantrasyonları izlenen kadınlarda oositlerin erken dönemde atreziye olduğu düşündüren aşırı frağmantasyon ve asimetrik kliajların gözlenmesi ve gebelik oranlarının düşük bulunması, folliküler fazda yüksek LH'un fertiliteyi olumsuz etkilediği hipotezini desteklemektedir (Shoham 2002).

Yüksek endojen LH düzeylerinin gözlendiği durumlarda artan oranlarda infertilite ve ilk trimester gebelik kayıpları gözlenmektedir (Stranger ve Yovich 1985).

LH'ın yüksekliğine bağlı gelişen androjenin atreziyi tetiklemesi, oositte mayozun erken başlaması gibi bazı mekanizmlarda PCOS (Polikıstik Over Sendromu)'lu kadın' da gözlenen zayıf oosit ve embriyo kalitesi ve buna bağlı azalan fertilizasyon açıklanmaya çalışılmaktadır (Filicori ve ark 1988).

PCOS'lu kadınlarda görülen hiperinsülinemi nedeniyle LH'ın etkisi artmaktadır. Normalde follikül çapı 0–10 mm'ye ulaştığında granuloza hücreleri LH'a cevap vermeye başlarken PCOS'lu kadınlarda folliküllerin çapının 4 mm oldukları andan itibaren granüloza hücreleri LH'a cevap verirler(Willis ve ark 1998).

1.1.3.Östrojen

- Korpus luteumda progesteron üzerinden
- Folliküllerde DHA üzerinden
- Stromada ise DHA ve testosteron üzerinden üretilir.

Teka hücreleri öncelikle testosteron ve androstenodion üretir. Granuloza hücreler Estrone, Estradiole ve ovaryum stroması DHEA ve testosteron üretir. Östrojen ve androjenlerin %80 i taşıyıcı bir proteinle (B globulin) bağlıdırlar, %19 u albumine bağlı ve %1' i serbest haldedir. Biyolojik olarak aktif olan hormon serbest hormondur. En etkili östrojen, östradiol (E2)'dur. Östron (E1) ise en az etkili olandır. Östriol (E3) over salgısı değildir. E2 ve E1 'in son metabolizma ürünüdür (Arısan 1993).

Östrojenlerden her biri O2 ve NADPH' ya bağımlı 3 Hidroksilasyon basamağını içeren kompleks bir işlem ile androjenlerin aromatizayonu oluşur. Bu enzim kompleksinin substratı testosteron olduğunda östradiol oluşur, buna karşın androstenodin aromatizasyonunun sonucu östron meydana gelir (Murray ve ark 1993).

Over kaynaklı E2 ve androstenodion kas, endometrium, deri ve özellikle deri altı yağ dokusunda östron'a dönüşebilir. Periferde üretilen E1 (östron) uterus

kanamalarına bile sebep olabilir. Östronun %20–30'u periferik dokularda androjenlerden çevrilir. Dolaşımdaki Östrojenlerin kaynağı over (Östradiol, Östron) ve çevre dokulardır (Arısan 1993).

Östrojenler üreme ile ilgili dokuların gelişimini uyarırlar. Genellikle bu hormonlar protein, rRNA, tRNA, mRNA ve DNA sentez hızını artırarak hücre büyüklüğü ve sayısını uyarırlar. Östrojen uyarısının etkisi altında çoğalma ve farklılaşmaya uğrayan vajina epiteli yanı sıra uterus endometriyomu da prolifere olarak, bezlerde hipertrofi ve uzama ortaya çıkarken, miyometriumda intrensek ritmik bir hareket gelişir, ayrıca meme kanallarında da proliferasyon gözlenir. Östradiolün kemik ve kıkırdak üzerine anabolik etkisi vardır. Bundan ötürü büyümeyi uyarıcıdır. Östrojenler periferik kan damarlarını etkileyerek kendilerine özgü vazodilatasyon ve ısı sarfiyatına yol açarlar. Östrojenler duktal gelişmeyi uyardıktan sonra progestinler meme bezlerinin asiner porsiyonlarının gelişimini artırırlar. Progestinler periferal kan akımını azaltarak ısı kaybını azaltırlar. Öyle ki bu steroidlerden üretildiği menstrual döngünün lüteal fazında vücut sıcaklığı artma eğilimi gösterir. Genellikle 0,5 C olan temparatür artışından ovülasyonun bir endikatörü olarak yararlanılır (Murray ve ark 1993).

1.2. Anti- Müllerian Hormon

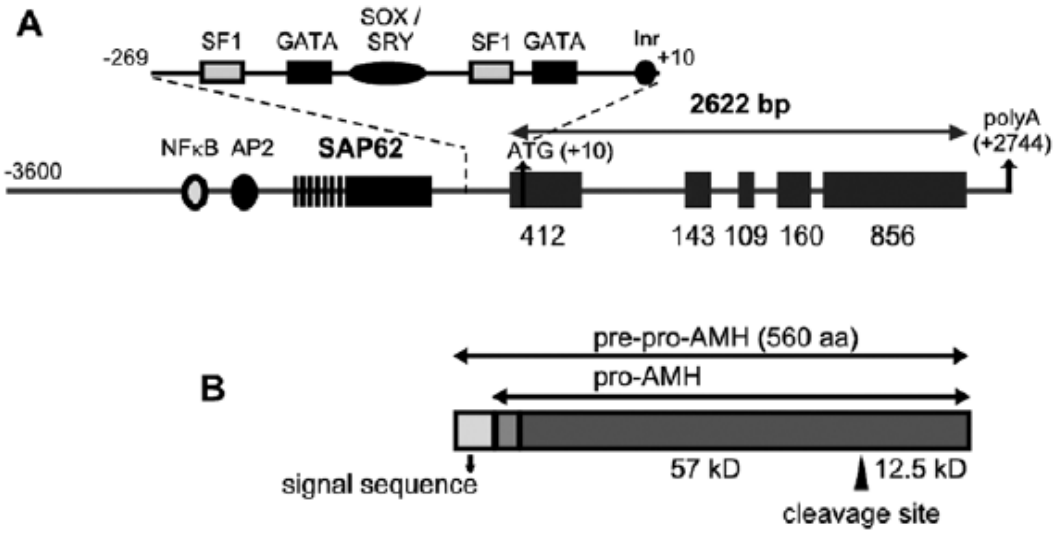
1.2.1 Anti-Müllerian Hormonun Genetiği ve Yapısı

Aynı zamanda AMH; Mülleran İnhibiting Factor (MIF) ve Müllerian İnhibiting Substance (MIS) olarakta isimlendirilmektedir. Johanes Peter Müllerden sonra hormona bu isim verilmiştir.

AMH balıklarda, kuşlarda, sürüngenlerde, keseli hayvanlarda ve memelilerde mevcuttur. AMH inhibin ve aktivinle yapısal ilişkili protein yapıda bir hormondur ve Transforming Growth Factor-β (TGF-β) ailesinin bir üyesidir. AMH erkek embriyoda müllerian kanal gelişimini inhibe eden dimerik bir glikoproteindir (Behringer 1994).

Transforming growth ve differantion β (TGF-β) büyüme ve farklılaşma faktörlerinin en geniş ailesidir. Bu aile TGF β5 (TGFβ1–5), aktivinler (inhibin α,

βA- C, E) kemik morfo genetik proteinler (BMP1–15, GDF 1–9) gibi farklı subfamilyalarına bölünebilir (Massague 1998).



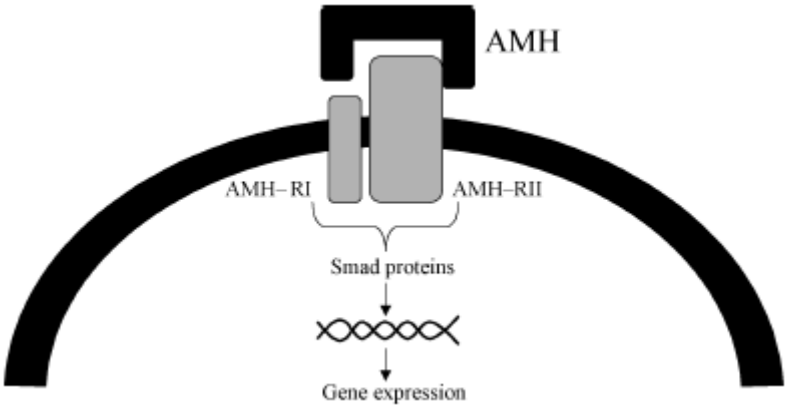
Şekil 1.1.AMH'nın geni ve sentezi(Rey ve ark 2005).

Anti-müllerian hormon AMH olarakta bilinen bir glikoproteindir ve insanlarda AMH geni tarafından kodlanır. İnsanlarda AMH'nın gen kromozomu 19 p 13.3 ' de yer almaktadır (Cate ve ark 1986).

AMH'nın moleküler ağırlığı jel filtrasyonuyla 200–300 kDA değerleri arasında bulunmuştur. Bu değerler AMH'nın glikoprotein yapıda olduğunu göstermektedir. Son olarak AMH'nın 140 kDA ağırlığında bir homodimeri olduğu belirlenmiştir (Josso 1977).

İnsan AMH preküssör proteini 560 aa olarak sentezlenir.C terminalinde 109 amino asitlik proteolitik kopma noktası ile aktif hale gelir.AMH geniş preküssör ile sinyal sekansı homodimer formu oluşturmak üzere preprohormon olarak sentezlenir (Şekil 1.1).Sekresyon öncesi olğun hormon dimerizasyona ve glikosilasyona uğrayarak prohormona dönüşür.Preküssör formu biyolojik açıdan inaktiftir.AMH'dan bu kısmın ayrılması hormonun aktivite gösterebilmesi için gereklidir.AMH beş ekzona bölünmüş 2.75'lik nisbi kısa gen ile kodludur.Gen haritasında 19. kromozom 13.2-13.3'te lokalizedir.AMH reseptör tip 2 , 12. kromozom üzerinde uzun kolda lokalize olup 11 ekzondan oluşur (Behringer 1999).

1.2.2 Anti-Müllerian Hormonun reseptörleri ve sinyal yolları



Şekil 1.2: Anti- Müllerian hormonun Reseptörleri (Ingraham ve ark 2000).

Overlerde follikülogezis sırasında AMH önemli bir rol oynar. Çünkü AMH primordial follikül üyelerini inhibe eder ve büyük preantral, antral follikülerin FSH sensitivitesini düşürür. Bununla birlikte son zamanlara kadar AMH'nın etkisiyle gerçekleştirilen sinyal yolları hakkında çok az bilgi biliniyordu. AMH sinyal yollarında tespit edilen tek mediatör AMH-RII'idi (Baarends ve ark 1994, di Clemente ve ark 1994).

Müllerian kanal regresyonunun incelenmesi ile birlikte AMH sinyal yolları hakkında daha fazla bilgi elde edildi. Müllerian kanal kadın genital yolunun anlageni, embriyogenezis döneminde şekillenir. AMH fetal testislerdeki sertoli hücreleri tarafından üretilir. Epitel hücrelerin apoptozisi yoluyla Müllerian kanalın regresyonuna neden olur (Jost 1947, Visser ve ark 1998, Roberts ve ark 1999, Allard ve ark 2000).

Bununla birlikte AMH-RII, Müllerian kanalın epitel hücreleri vasıtasıyla değil mekanizmal olarak görülür (Baarends ve ark 1994, di Clemente ve ark 1994).

AMH'nın epitel hücrelerinde mekanizmal bir sinyale neden olduğu ve bu sinyalin epitel hücrelerinde apoptozis oluşturduğu belirtilmektedir. İn vitro co-kültürün mekanizmal sonuçları göre Müllerian kanaldaki epitel hücreleri, AMH yıkım faktörlerinin ortaya çıkmasını ya stimüle ediyor ya da mezenşim hücrelerinde yaşam faktörünün ifadesini baskılıyor görünmektedir (Roberts ve ark 1999).

Son deliller AMHR-II'nin AMH'nın tip 2 reseptörü olduğunu ortaya koymaktadır. PMDS (Persistent Müllerian Duct Syndrome)'de AMH-RII geninin farklı mutasyonlarının belirlenmesiyle bu bilgiye ulaşıldığını göstermektedir. PMDS'li hastalar ve bunların fenotipleri AMH'daki mutasyonlar bakımından benzer olan kişilerdir (Knebelmann ve ark 1991, Imbeaud ve ark 1996).

PMDS erkeklerde nadir olarak görülen müllerian kanal regresyonunda meydana gelen yetersizliğin yani pseudohermafrodizmin bir nadir formudur. İn vivo çalışma verileri müllerian kanalın regresyonunda AMH için AMH-RII'nin tip 2 reseptör olduğunu göstermektedir. Son çalışmalar AMH tip I reseptörünün ve onun sinyal akım yolları parçasının belirlenmesi için bir ışık sunmaktadır. Bununla birlikte AMH-RII müllerian kanalın epitel hücreleri vasıtasıyla olmayıp mekanizmal olarak görülür (Baarends ve ark 1994, di Clemente ve ark 1994).

AMH erkek çocuklarda testislerin sertoli hücreleri tarafından salgılanır ve çocukluk dönemi boyunca yüksek kalır. Fakat puberta ve yetişkinlik döneminde ise düşük seviyelere geriler. Erkeklerde yetersiz AMH aktivitesi PMDS (Persistent Müllerian Kanal Sendromu)'na neden olur ve bu kişilerde basit bir uterus ve inmemiş testis mevcuttur. AMH geni ya da reseptör geni (AMH-R2) genellikle anormaldir (Cupisti ve ark 2007).

TGF-β ailesinin diğer üyeleri gibi AMH sinyaleri tip 2 trans-membran serin/threonin kinaz (S/T) reseptörüne bağlanır. Bu reseptör kompleks şeklindedir (Şekil 1.2) ve tip 1 serin/threonin kinaz reseptörünün fosforilasyonu vasıtasıyla sonradan aktive olmaktadır. AMH'nın spesfik tip 2 reseptörü (AMH-R2) ve bu reseptörün mRNA'sı granuloza hücelerinde AMH ile birlikte co-lokalize haldedir (Baarends ve ark 1994,di Clemente ve ark 1994).

AMH sinyalizasyonu reseprörler tarafından regüle edilen SMAD'ların fosforilasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Fosforillenmiş R-SMAD'lar SMAD–4 ile kompleks oluştururlar ve nükleus içinde transloke olurlar. Bu düzenleme ile spesifik target genler uyarılmış olur (Massague 1998).

Bu aile hücrelerde geniş bir aralıkta fonksiyonlara, farklılaşmaya hücre adezyonuna ve morfolojisine sahiptir. Follikülogenezis sıkıca regüle edilen bir

süreçtir. Bu süreçte oosit granuloza ve teka hücreler arasındaki inter-aktif bir etkileşim önemli bir rol oynamaktadır. TGF-β süper ailesinin en az üç üyesi oositlerde görülmektedir (Massauge 1998).

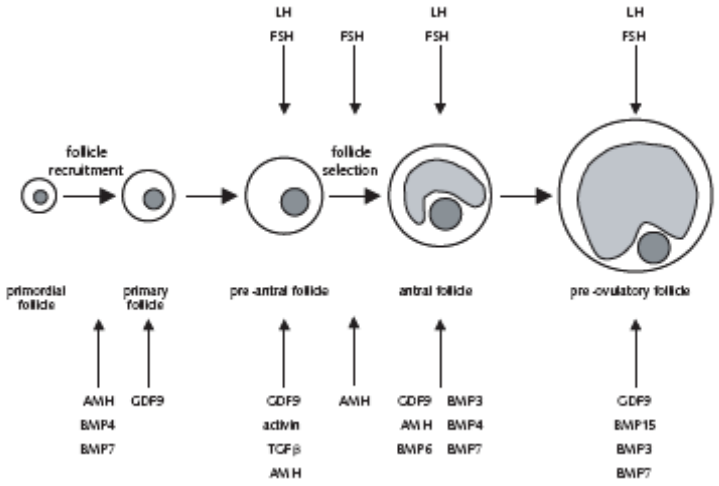
Tablo 1.1: TGF-β ailesinin ligand-reseptör kombinasyonları

Ligand:	Type II receptor:	Type I receptor:	References:
TGFβs	TβRII	ALK5	Attisano *et al.*, 1993; Franzen *et al.*, 1993;
		ALK1	Chen and Massagué, 1999; Oh *et al.*, 2000
activins	ActRII	ALK4	Attisano *et al.*, 1992, 1993; Franzen *et al.*, 1993;
	ActRIIB	(ALK2)	Yamashita *et al.*, 1995
nodal	ActRIIB	ALK4	Reissmann *et al.*, 2001
		ALK7	
BMPs	ActRII	ALK2	Attisano *et al.*, 1992, 1993; Koenig *et al.*, 1994;
	ActRIIB	ALK3	ten Dijke *et al.*, 1994; Rosenzweig *et al.*, 1995;
	BMPRII	ALK6	Yamashita *et al.*, 1995
AMH	AMHRII	ALK2	Baarends *et al.*, 1994; di Clemente *et al.*, 1994;
		ALK3	Gouédard *et al.*, 2000; Clarke *et al.*, 2001; Visser *et al.*, 2001;
		ALK6	Jamin *et al.*, 2002

AMH özellikle tip 2 reseptöre bağlanır (Tablo 1.1). AMH biyolojik etkilerini bu reseptör aracılığıyla gösterir ve her iki cinsiyetin gonadlarında ve müllerian kanallarında AMH-R2 tespit edilmiştir (Baarends ve ark 1994).

Primordial folliküllerin pregranulosa hücrelerinde tip 2 reseptörün görülmesi muhtemeldir. Buna ilaveten farelerin overlerinin pre-antral ve small antral folliküllerinin teka hücrelerinde AMH-R2'nin görüldüğü iddia edilmektedir (Ingraham ve ark 2000) .

1.2.3. Follikülogeneziste AMH, FSH, LH ve diğer TGF β süperfamily üyelerinin arasındaki etkileşimler



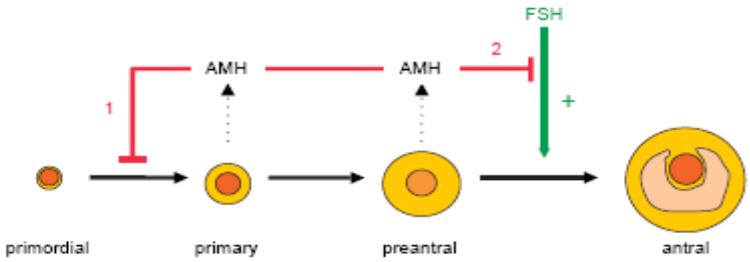
Şekil 1.3: Memelilerde follikül gelişimi ve FSH, LH, TGF β süperfamily üyelerinin etkileri (Gruijters ve ark 2003).

Follikülogenezis overlerde primordial folliküllerin preovülatuar folliküllere gelişimi olarak tanımlanmaktadır. Follikülogeneziste iki önemli nokta bulunmaktadır bunlar follikül üyeleri ve follikül seçimidir (Şekil 1.3).

Üye olmada uyumakta olan follikül havuzundaki primordial folliküller büyüme fazına geçerler; follikül seçiminde ise pre-ovülatuar döneme kadar büyüme için seçilen folliküller ayrılırlar. Follikülogenezis oositler ve granulosa hücreleri tarafından üretilen faktörlerle sıkıca reğüle edilen bir süreçtir. Teka hücreleri bu süreçte önemli bir role sahiptirler. Bunlara ilaveten hipofiz bezinden üretilen gonadotropinler FSH ve LH folliküler gelişim esnasında baskın bir rol oynarlar. Gonadotropinlerin primordial follikül üyeleri üzerinde direkt bir etkilerinin olmadığı bulunmasına rağmen indirekt etkilerinin olduğu tanımlanmaktadır. Preantral folliküllerde granuloza hücrelerinin proliferasyonu ve büyümesi FSH tarafından stimüle edilmektedir. Onların FSH duyarlılığı folliküllerin seçiminden sonrasına dayanır. Folliküller hayatta kalma, büyüme, antrum oluşumu ve oosit olgunlaşması için FSH'a bağımlı olur. LH ise oositin başarılı ovülasyonu için esansiyeldir. FSH ve LH'ın follikül üyeleri üzerindeki etkisi kısmen östrojenler aracılığıyla olmaktadır. LH teka hücrelerinde testosteronun sentezini stimüle eder. Testosteron granuloza hücrelerinden salgılanan aromataz tarafından östrojenlere dönüştürülür. Bu dönüşüm FSH tarafından aromataz enziminin up-regülâsyonu yoluyla stimüle edilir. Böylece FSH ve LH folikülogeneziste önemli bir rol oynar (Xiao ve ark 1992, Burns ve ark 2001).

Follikülogenezis sıkıca düzenlenen bir süreçtir. Bu süreçte oosit, granuloza ve teka hücreleri arasında interaktif etkileşim önemli bir rol oynamaktadır (Gruijters ve ark.2003)

1.2.4. Follikülogeneziste AMH ve FSH arasındaki ilişki



Şekil 1.4: Overlerde AMH 'nın etki modeli (Visser ve ark 2006).

Posnatal overlerde AMH büyüyen (primer ve preantral) folliküller tarafından üretilir ve etkili olduğu iki nokta vardır.1. ilk follikül üyelerini inhibe eder.2. Pre-antaral ve small antral folliküllerin seçimini ve FSH bağımlı büyümeyi inhibe eder (Visser ve ark 2006).

AMH başlangıçta follikül gelişimde bir etkiye sahiptir (Durlinger ve ark 1999).

Overlerde follikülogenezis sırasında AMH önemli bir rol oynar Çünkü AMH primordial follikül üyelerini inhibe eder ve geniş pre-antral ve antral folliküllerin FSH sensitivitesini düşürür (Şekil 1.4). Bununla birlikte son zamanlara kadar AMH'nın bu etkisiyle gerçekleştirilen sinyal yolları hakkında çok az bilgi biliniyordu. AMH sinyal yolunda tespit edilen tek mediatör AMH-R2' idi (Baarends ve ark 1994; di Clemente ve ark 1994).

AMH, FSH duyarlılığını folliküllerde modüle edebilmektedir. FSH 'nın çok düşük serum düzeylerine rağmen overlerinde AMH bulunmayan fareler diğerlerine kıyasla daha fazla büyüyen follikül içerirler. Overlerinde AMH bulunmayan farelerle diğer yabani farelerin pre-antral folliküllerinin in vitro kültürleri karşılaştırıldığında yabani farelerdeki AMH, FSH'ı inhibe etmek suretiyle kültürden 4–5 gün sonra folliküllerin büyümesini engellediği tespit edilmiştir. AMH kontrol grubunda follikül büyümesinde bir inhibisyon meydana getirmektedir. Büyümedeki bu inhibisyon muhtemelen granuloza hücrelerinin çoğalma hızındaki azalma nedeniyle meydana gelmektedir (Durlinger ve ark 2001).

Son bulgular AMH'nın üreme çağındaki kadında hayati önemi olduğunu göstermektedir. AMH primordial follikül havuzun azalmasında, folliküllerin primordial safhadan büyüme safhasına geçiş hızının düzenlenmesinde önemli role sahip görülmektedir. AMH, primordial follikül havuzunun tüketilme hızını yavaşlatarak, koruyucu bir rol oynamaktadır. AMH erken antral dönemde de FSH'a bağlı follikül büyümesini inhibe ederek, folliküllerin büyüme hızını düzenlemektedir (Durlinger ve ark 2001).

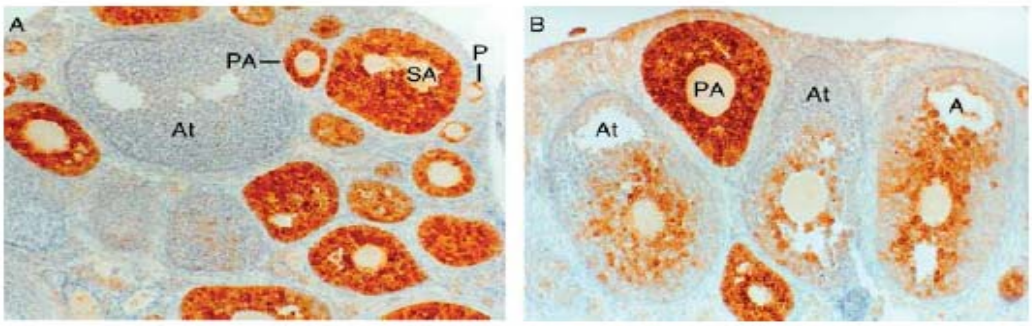
AMH'nın eksikliğinin sonucu olarak daha fazla primordial follikül FSH tarafından stimüle edilir. Böylece daha fazla follikül gelişme evresine girer.

Overlerinde AMH bulunmayan bir kız çocuğu 13 yaşında primordial folliküllerinin hemen hepsini kaydeder. Sonuç olarak overlerde büyüyecek hemen hemen hiç follikül kalmaz (Durlinger ve ark 2002).

Farelerde yapılan bir deneyde AMH'nın olmadığı farelerde daha fazla primordial follikül, büyüme havuzunun üyesi olmuştur (Durlinger ve ark 1999).

AMH'nın FSH duyarlılığı üzerindeki inhibitör etkisi AMH bulunmayan farelerde yapılan in vitro çalışmalarla doğrulanmıştır. Aynı deney koşulları altında GnRH antogonist tedavisi neticesinde düşük serum FSH düzeylerinde overlerinde AMH olmayan fareler overlerinde AMH bulunan kontrol grubundaki farelerle karşılaştırıldıkları zaman daha fazla sayıda büyüyen folliküllerinin bulunduğu bu araştırmada belirlenmiştir (Durlingerve ark 2001).

Durlinger ve ark (2001)'nın çalışmalarının aksine Mc Gee ve ark (2001)'nın sıçanların pre-antral folliküllerinin in vitro kültürlerinde yaptıkları çalışmada AMH'nın bir stimülatör etkisinin olduğunu buldular. Her iki çalışmada da perantral folliküller kullanılmasına rağmen zıt sonuçlar elde edilmesinin nedeni deneyde kullanılan türlerinin farklı olması kültür şartlarıyla açıklanabilmektedir.



Şekil 1.5:Fare overlerinde Anti Müllerian Hormonun görülümü (Visser ve ark 2006).

A-AMH granuloza hücrelerinin preantral(PA) , primer(P) ve small antral(SA) folliküllerinde görülür. B-Antral (A) ve atretik(At) folliküllerde AMH görülmez

AMH primer folliküllerde görülmeye başlar ve bu görülüm small antral evrede görülüm duruncaya kadar devam eder. Son antral ve preovülatuar folliküllerde AMH varlığı yok gibi görünmektedir (Visser ve ark 2006).

Geniş pre-antral ve small antral folliküllerin granuloza hücrelerinde AMH'nın en yüksek düzeylerine rastlanılmıştır (Ueno ve ark 1989, Hirobe ve ark 1994).

Antral fazın ilerleyen döneminde AMH'nın görülmesi kaybolur, pre-ovülatuar folliküllerde ve korpus lüteumda da AMH tespit edilemez. Bunlara ilaveten folliküller atreziye ugradıkları zaman AMH görülümü sona erer (Hirobe ve ark 1992, Baarends ve ark 1995, Durlinger ve ark 2002).

AMH'a overlerin interstitial hücrelerinde, oositlerde ve teka hücrelerinde rastlanılmamıştır (Ueno ve ark1989, Hirobe ve ark 1994, Baarends ve ark 1995).

Müllerian kanal içerisinde uterus ve diğer müllerian yapıların gelişmesini önlemek için embriyogenezis dönemindeki fetal erkek çocuklarında testislerin sertoli hücreleri tarafından AMH salgılanır (Behringer 1994).

Her bir testis kendi kısmındaki müllerian gelişimini inhibe eder. Memelilerde bu olay hamileliğin 8. haftasında görülmeye başlar. Kız çocuklarında embriyogeneziste AMH'nın yokluğu ovidukt, serviks, uterus ve vajinanın üst kısımlarının gelişimine izin verir. AMH'nın kandaki miktarı yaş ve cinsiyete bağlı olarak farklı ölçülebilir. AMH hedef dokularının hücrelerinin yüzeyinde bulunan spesifik reseptörleri ile interaktif olarak çalışmaktadır. AMH erkeklerde çocukluk ve yetişkinlik döneminde iken ölçülebilirken; kadınlarda puberta dönemine kadar çok düşük düzeylerde tespit edilebilir. AMH üreme çağında overlerdeki granuloza hücreleri tarafından salgılanır. AMH follikülogeneziste önemli bir role sahiptir. (Weenen ve ark 2004).

Müllerian kanal regresyonunun incelenmesiyle AMH sinyal yolları hakkında en fazla bilgi edildi. Müllerian kanal, kadın genital yolunun kökeni, embriyogenezis döneminde şekillenir. AMH fetal testislerdeki sertoli hücreleri tarafından üretilir. Epitel hücrelerinin apoptozisi yoluyla müllerian kanalın regresyonuna neden olur (Visser ve ark 1998, Roberts ve ark 1999, Allard ve ark 2000).

AMH'nın epitel hücrelerinde mekanizmal bir sinyali oluşturduğu ve bu sinyalin epitel hücrelerinde apoptozise neden olduğu belirtilmektedir. Aslında in-vitro co-kültürün mekanizmal sonuçları, Müllerian kanaldaki epitel hücrelerinde AMH tarafından yıkım faktörlerinin ortaya çıkmasının ya stimüle edildiği ya da

mezenşim hücrelerinde yaşam faktörü ifadesinin bu hormon tarafından baskılandığı ortaya koymaktadır (Roberts ve ark 1999).

PCOS'lu ve PCOS'lu olmayan kadınların her ikisindeki antral follikül sayısıyla, overlerdeki small antral follikül havuzundan dolaşıma salınan AMH düzeyi arasında güçlüce bir ilişkinin olduğu tespit edildi. AMH seviyesinin antral follikül sayısıyla doğru orantılı olduğu tespit edildi (van Rooij ve ark 2002).

Bunun sonucucunda ileryen yaşla birlikte antral follikül sayısının azalmasıyla AMH'nın serum düzeylerinde de azalmalar meydana geldi (Piltonen ve ark 2005).

Yapılan çalışmalar sonucunda AMH seviyelerinin ovaryen follikül havuzunun hem nicelik hemde miktar bakımından özelliklerini gösterdiği ortaya çıktı. Bu özelliğinden dolayı biyolojik ovaryen yaşlanmayı göstermesi bakımından en iyi marker rolünü AMH oynayabilir (la Marca ve ark 2005).

Bununla birlikte follikülogeneziste ve özellikle small antral folliküllerde AMH'nın rolü anlaşılabilmekten uzaktır. Bu konuda bugünkü mevcut hipotezler AMH'nın granuloza hücrelerinin duyarlılığını FSH stimülasyonuna karşı azalttığı yönündedir. AMH preovülatör faza geçen folliküllerin sayısını sınırlandırarak geçmeyi engellemektedir (Visser ve ark 2006, Pellatt ve ark 2007).

Bu hipotez AMH overlerinde AMH üretimi olmayan fareler üzerinde yapılan deneye dayanmaktadır. Bu deneyin sonucunda overlerinde AMH bulunmayan farelerin folliküllerinin kontrol grubundakilere nazaran daha fazla FSH stimülasyonuna duyarlı olduğu rapor edilmektedir (Durlinger ve ark 2001).

Yukarıdaki hipotezle bağlantılı olarak in vitro insan granuloza hücre kültür deneylerinde progesteron üretimi ve proliferasyonda AMH'nın inhibitör etkisi gözlendi (Kim ve ark 1992).

Domuz immatür overlerinde ve sıçanların granuloza hücre kültürlerinde LH reseptörleri ve Aromatazın görülümünde azalma meydana geldi (di Clemente ve ark 1992).

Pellatt ve ark (2007)'nın yaptığı araştırmada insan small antral follikül kültürlerinde granuloza hücrelerinden AMH sekresyonu üzerinde FSH'nın bir etkisinin olmadığını buldu.

Wachs ve ark (2007)'ı başka bir çalışmada da AMH serum konsantrasyonları üzerinde FSH'nın yönetimsel olarak bir etkisinin olduğunu incelemeyi başaramadı.

Her iki çalışmanın sonuçlarıda yukarıda bahsedilen hipotezle çelişir gibi görünmektedir. Çünkü preovülatör folliküllerden elde edilen sıvıda AMH düzeyleri en düşük bulunurken, bununla birlikte implantasyon olasılığınında en yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum bu folliküllerde iyi bir FSH duyarlılığına işartet etmektedir (Fanchin ve ark 2007).

Tüm bu hipotezlerin yanında PCO'lu kadınların granuloza hücrelerinde FSH yönünden duyarlılık normal kadındakinden daha yüksektir (Erickson ve ark 1992).

Hipotezlerin neleri öngördüğünün aksine ya ovulatuar ya da anovulatuar PCOS'lu kadınların small antral follikülerinden elde edilen granuloza hücrelerinde normal kadının granuloza hücrelerinde daha yüksek düzeyde AMH üretimi tespit edilmiştir (Pellatt ve ark 2007).

PCOS'lu kadınlarda yükselmiş olan androjen seviyeleri bu kadınlarda görülen yüksek AMH düzeyinin sebebidir (Pellatt ve ark 2007).

PCOS'lu ve normal kadınlarda AMH seviyesi ile androstenodion, testosteron düzeyleri arasında pozitif bir korelasyonun olduğunun tespit edilmesi bu hipotezi desteklemektedir (Cook ve ark 2002, la Marca ve ark 2004, Pigny ve ark 2006).

Bunlara ilaveten diğer çalışmalarda da AMH ile Estradiol görülümü arasında yakın bir ilişkinin olduğuna işaret edilmektedir. AMH ile AMH tip 2 reseptör polimorfizmini inceleyen yeni bir araştırma folliküler faz estradiol sevileri ile AMH konsantrasyonu arasında bir korelasyon olduğunu belirtmektedir. İnsan overlerinde AMH, FSH duyarlılığının modülasyonu yoluyla estradiol seviyelerini modüle etmektedir (Kevenaar ve ark 2007)

1.2.5 FSH (Follikül Stimüle Edici Hormon)

Follikül uyarım hormonu, LH (lüteinizan hormon) ile birlikte gonadotropin ailesine bağlıdır. FSH ve LH gonadların(yumurtalık ve testislerin) büyümesi fonksiyonlarını sinerjik olarak düzenler ve uyarır (Jhonson ve ark 1983)

LH, TSH ve HCG gibi FSH da iki zıt birimden (α ve β zincirleri) oluşan bir glikoproteindir. Molekül ağırlığı yaklaşık 32000 daltondur. Kadınlarda gonadotropinler menstrual siklusu kontrol etmek için hipotalamus-hipofiz-over düzenleme döngüsü içerisinde görev alır (Beastil ve ark1987, Runnebaum ve ark 1994).

FSH ve LH anterior hipofizin gonadotropin hücrelerinden salgılanır. Dolaşımdaki hormonların seviyeleri hipotalamusa negatif geri besleme aracılığıyla steroid hormonları tarafından kontrol edilir. Overlerde FSH ve LH ile birlikte follikülün büyümesini ve olgunlaşmasını ve böylelikle folliküllerde östrojenin biyosentezini uyarır.

FSH seviyesini siklusun ortasında bir tepe değeri gösterirken bu LH ile daha az göze çarpar. Menapoz sırasında over fonksiyonundaki değişiklikler ve östrojenin salgılanmasındaki azalmadan dolayı yüksek FSH konsantrasyonları meydana gelir (Joshi ve Dunaif 1994).

FSH erkeklerde spermatagonium gelişimine neden olur. FSH konsantrasyonunun tayini hipotalamus- hipofiz- gonodlar sistemi içerisinde fonksiyon bozukluklarının ortaya çıkarılmasında kullanılır. LH ile birlikte FSH tayini şu endikasyonlar için kullanılır: kromozom anomalileri ile birlikte, konjenital hastalıklar, polikistik overler (PCO), amenore ve menapoz sendromu erkeklerde gonadotropin seviyelerinde azalma azospermşide meydana gelir (Scatt ve ark 1989).

1.3.Kan Lipidleri

1.3.1 HDL (Yüksek Dansiteli Lipoproteinler)

HDL karaciğerde sentezlenir ve buradan kan dolaşımına salınır.

Fonksiyonları: Sirkülasyona Apo-C–2 sağlamak, serbest kolesterolü, ekstra hepatik dokulardan ayırmak ve esterleştirmek, fosfotidilkolin, kolesterol açitransferaz (PCAT veya LCAT L:Lesitin) plazma enzimi kullanarak kolesterol esterlerini VLDL ve

LDL' ye transfer etmek ve Kolesterol esterlerini karaciğere taşımaktadır. HDL bir apolipoprotein deposu olarak sadece apolipoproteini sağlamaz aynı zamanda atık şilomikronlardan kalan bu proteinleri de geri alır. Yeni salınan HDL henüz tam şeklini almamıştır ve yapısında esterleşmemiş kolesterol, fosfolipid ve apolipoprotein vardır. Bunlar hızla şekillenir ve kolesterol olarak toplanır. HDL hücre membran yüzeylerinden esterleşmemeiş kolesterolü ve dolaşımdaki lipoproteinlerdekini hızla alır. Serbest kolesterol HDL tarafından alındıktan sonra PCAT 'ye esterleşir. Bu enzim HDL 'deki Apo A-1'le aktive edilir (Aksoy 2000).

Yüksek dansiteli lipoprotein partiküllerinin periferik dokulardan kolesterolün karaciğere taşınmasından sorumlu oldukları ve bunu HDL reseptörleri aracılığıyla yaptıkları düşünebilmektedir. Düşük HDL düzeylerinin kolesterolün hücrelerden yeterince uzaklaştırılamadığı yansıttığı düşünülmektedir. Bu süreç yavaş olduğunda arter duvarlarındaki köpük hücrelerinde daha fazla kaldığı ve atherosiklerozun daha hızlı geliştiği düşünülmektedir. Başka çalışmalarda HDL'nin öteki lipoproteinlerinin oksidasyonuna engel olacağı düşündüren sonuçlar elde edilmiştir (Klimov ve ark 1993).

Şekillenmiş HDL karaciğer tarafından alınır ve kolesterol esterleri parçalanır. Bu kolesterol ya tekrar lipoproteinlere girer veya safra asidine dönüşür ve safrayla atılır (Aksoy 2000).

1.3.2. LDL (Düşük Dansiteli Lipoproteinler)

LDL partikülleri Apo B-100'i tutarlar fakat diğer lipoproteinler HDL ye geçmiştir. VLDL'den daha az trigliserid içerirler. Ancak kolesterol ve kolesterol ester düzeyi daha yüksektir. LDL'nin görevi periferal dokular kolesterol sağlamaktadır. Bu işlem hücre membranlarında serbest kolesterolü boşaltarak yaparlar. Bunun için hücre membran yüzeylerini tanıyan Apo B-100'leri vardır. Bu reseptörlere bağlanarak hücre yüzey membranlarıyla iletişim kurulur (Aksoy 2000).

LDL reseptör fonksiyonlarındaki yetersizlik plazmadaki LDL'nin yükselmesine, dolayısıyla plazma kolesterolün artmasına neden olur. Buna ''TİP 2 hiperlipidemi''denir. Bu artheriosklerоz riskini artırır. Atık(kalan) şilomikron, HDL ve LDL'den ayrılan kolesterol, hücredeki kolesterol düzeyini çeşitli yollarla etkiler

HMG-COA redüktaz aktivitesi kolesterolce inhibe edilir ve kolesterol sentezi azalır (Aksoy 2000).

1.3.3. Total Kolesterol

Kolesterol steroid yapıda bir alkol olup 17. karbon atomuna bağlı hidkarbon yan zincirinden dolayı lipid özelliği gösterir. Kolesterol dışarıdan alındığı gibi asetil-COA' dan da kolayca sentezlenir. Kolesterol safra asitleri D vitamini ve steroid hormonları sentezinde kullanılır. Ayrıca hücre zarının yapısına dâhil olur. Kolesterolden enerji üretilmediğinden dolayı sentezi kolay, yıkımı zordur (Akkuş ve ark 1997).

Kolesterol sentezi asetil-COA ile başlar. Kolesterol sentezindeki ilk iki reaksiyon keton cisimciklerindeki gibidir.3-Hidroksi 3 metil glutaril – COA (HMG-COA) üretilir. Önce 2 asetil COA, asetoasetil COA oluşturur. Buna 3.molekül COA eklenir ve HMG-COA oluşur. HMG-COA redüktazca son ürün mevalonik asite çevrilir. Buna takiben 8 reaksiyon sonucunda kolesterol sentezlenir (Aksoy 2000).

Normal plazma kolesterolün %70'i yağ asitleriyle esterleşir(ester kolesterol),%30'uda serbest haldedir. Total kolesterol miktarı yaşla ilgili olup 45 yaşın altındaki %120–240 mg arasındadır.45–60 yaşları arasında ise %260 mg'ın üzerine kadar çıkabilir.15–45 yaşların arasında her sene yaklaşık %2 mg kadar artar.60 yaşından sonra ise düşmeye başlar. Bütün yaşlar ise ideal kolesterol miktarı 200 mg'dan düşük olmasıdır. Gebelikte ve hasta doğuma yakın devrede total kolesterol miktarında da fazla bir artış görülür. Kan kolesterol seviyesi kolesterolemi tabiriyle ifade edilir. Kolesterolün artmasına hiperkolestrolemi azalmasına hipokolestrolemi denir (Akkuş ve ark 1997).

1.3.4. Trigliserid

Alkol ve gliserolün esteri olan yağ asitlerine açil gliseroller yahut gliseridler adı verilmektedir. Bunlara bazen nötral yağlar yahut arkaik yağlarda denilmektedir. Bu bileşikleri tanımlamak için daha çok trigliserid terimi kullanılmaktadır. Trigliseritler büyük çoğunlukla depo lipitleri olarak görev yapmaktadır. Triaçilgliseroller suda çok az çözündükleri ve sağlam miseller oluşturamadıkları için ya hücreler içinde hemen hemen susuz olan yağlı damlacıklar oluşturmak üzere

birikirler. Bu lipit damlacıkları vücudun en büyük enerji kaynağıdır (Gözükara 1997).

1.4. AKŞ (Açlık Kan Şekeri)

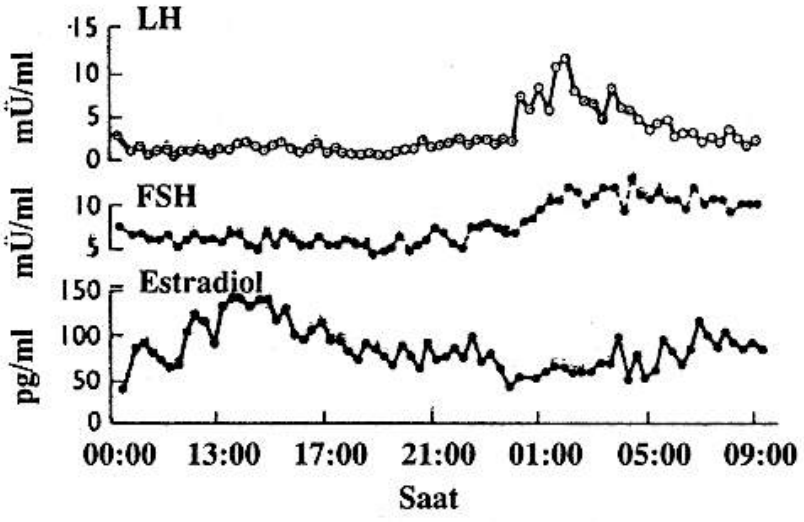
12–24 saat açlıktan sonra ölçülen kan glukozu düzeyi açlık kan şekeri olarak adlandırılmaktadır.

1.5.Puberte Dönemi

Adölesan dönemi fiziksel, hormonal, ruhsal ve sosyal olarak çocukluktan yetişkinliğe geçiş sürecidir. Puberte terimi bu geçişteki nöro-endokrin ve fiziksel değişiklikleri kapsamaktadır. Pubertede oluşan majör fiziksel değişiklikler; sekonder cinsel özelliklerin belirginleşmesi, vücut yağ dağılımının değişimi, iskelet gelişiminde hızlanma sonucu boy uzamasında sıçrama, giderek epifizlerin kapanması ile beraber sonunda yetişkin boya ulaşma ve ovulasyonun başlamasıdır. Puberte genellikle yaşamın 2.dekadında başlamakta olup başlangıcı ve süresi değişkenlik göstermektedir. Kızlar ve erkekler arasında olan farklılıklar yanında etnik veya ırklar arasında da farklılıklar bulunmaktadır (Bucler 1997).

Günümüzde düzelen sosyo-ekonomik ve beslenme koşullarına paralellik göstermek üzere normal puberte başlama yaşının erkene kaydığı ileri sürülmektedir. Tüm dünyada ve özellikle ABD'deki gözlemler, düzelen sosyo-ekonomik koşullara paralellik göstermek üzere, puberte başlangıç yaşının son 150 yıl içinde her 10 yıl başına 2–3 ay erkene kaydığını vurgulamaktadır. Pubertenin bugün için kızlarda kabul edilen normal aralığı 8–13.5 yaştır. ABD'de yapılan birçok çalışmada pubertenin yaş sınırlarıyla ilgili farklı veriler mevcuttur. Yapılan çalışmaların sonucunda bu aralık 6.7–13 yaş olarak belirlenmiştir.

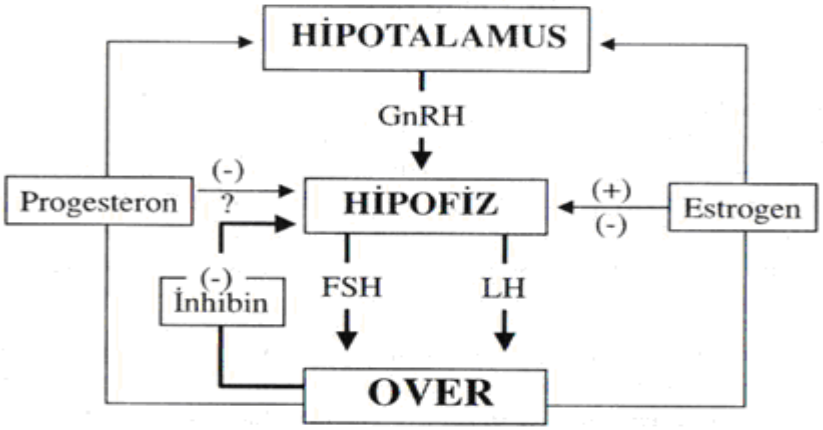
1.5.1. Pubertenin Nöroendokrin Özellikleri



Şekil 1.6.Ergenliğin başlangıcında kız çocukta 24 saat boyunca plazma LH, FSH ve Estradiol düzeyleri (Öcal 2003).

Pubertede estradiol günün erken saatlerinde pik yapar. Pubertenin başlaması, ilerlemesi ve tamamlanması kompleks nöroendokrin mekanizmalarla kontrol edilmektedir. Hipotalamo-hipofizer portal sistem, Hipotalamik Gonadotropin Salgılatıcı hormonun (GnRH) hipofizdeki gonadotroplara ulaşması ile gebeliğin 20. haftasından itibaren çalışır duruma gelir. Hipotalamus-hipofiz ekseni aktifleştikten sonra gonadlar hipofizer gonadotropinlerin etkisi altına girerler. Doğumda gonad hormonları ve gonadotropinler her iki cinste de pubertal düzeylerdedir (mini puberte) ve gonadotropinler yaklaşık 2–3 yaşlarına dek pikler gösterebilir. Bu aktivite gerçek puberte ile karıştırılmamalıdır (Öcal 2003).

Juvenil faz olarak kabul edilen 4–9 yaşları arasında gonadal hormonların oluşturduğu negatif feedback ve daha da önemli olmak üzere santral inhibitör mekanizmalarla GnRH nörönal sistem büyük ölçüde baskı altında tutulmaktadır (Grumbach 1975, Bucler 1997,Ojeda ve Heger 2001, Rosenfeld 2002).



Şekil 1.7: Kızlarda Hipotalamus-Hipofiz-Gonad Ekseni (Öcal 2003).

Pubertenin başlayabilmesi için hipotalamusun medio-lateral bazal kesiminde yerleşen GnRH nöronlarından episodik GnRH salınımı gereklidir. Pubertal uyanmanın primer merkezi beyindir. Puberte başlangıcında gonad hormonlarına karşı negatif feedback azalmakla birlikte, en önemli değişim GnRH nöronları üzerinde inhibitör sistemlerin etkinliğini azaltıp, uyarıcı sistemlerin etkin duruma gelmesidir (Bourvignon ve ark 1992, Zamorano ve ark 1998).

Puberte, seksüel farklılaşmanın ve HHG aksın ontogenisinin artarak devam ettiği ve tam bir seksüel olgunlaşmanın tamamlanması ile sonuçlanan bir durumdur (Terasawa ve ark 1999).

Bu süreç pubertede GnRH sekresyonunun amplitüd ve sıklığında artma ve SSS'deki değişiklikleri içerir. GnRH hipofizer gonadotropinlerin ve gonadal steroidlerin sırayla artışını başlatan ve düzenleyen hormondur. Bunun sonucu olarak seksüel olgunlaşma ve fertilite meydana gelir. Sekonder seksüel karakterlerin gelişimi; adolesan büyüme atağı, fertilitiye ulaşma, psikososyal değişiklikler, gonadların matürasyonu ve gonadal steroid sekresyonundaki artmanın bir sonucudur. Gonadal fonksiyonun gelişimi ile karakterize olaylar, seksüel farklılaşmanın devamlı ilerlemesi ve juvenil sessiz bir dönemden puberte sürecindeki fertilite ve tam seksüel matürasyona ulaşma şeklindedir (Grumbach ve Kaplan 1974, Terasawa ve ark 1999).

İki bağımsız fakat birbiri ile ilişkili yol (arasıra birbiri ile ilişkili fakat farklı mekanizmalar tarafından kontrol edilen) pubertal ve peripubertal dönemde gonadal steroidlerin artmış sekresyonunda yer alır. Birincisi yani adrenarş adrenal androjen

sekresyonunundaki artıştır ve puberteden 2 yıl önce başlar. İkincisi yani gonadarş HHG sistemin pubertal yeniden aktivasyonunun bir sonucudur (Reiter ve Grumbach 1982, Terasawa ve ark 1999, Ibanez ve ark 2000).

1.5.2. Pubertedeki Hormonal ve Metabolik Değişiklikler

Puberte seksüel farklılaşmanın ve HHG aksın tam bir seksüel matürasyon ile tamamlanmasıyla sonuçlanan bir durumdur. Bu süreç pubertede GnRH sekresyonunun amplitüd ve sıklığında artmayı ve SSS'deki değişiklikleri içerir. GnRH hipofizer gonadotropinlerin ve gonadal steroidlerin sırayla artışını başlatan ve regüle eden hormondur. Bunun sonucu olarak seksüel olgunlaşma ve fertilite meydana gelir **(**Melvin ve ark 2002).

1.5.3. Gonadotropinler

GnRH'ın pulsatil sekresyonundan dolayı gonadotropin sekresyonu epizodiktir. Fetüste LH ve FSH'ın plazma düzeyleri midgestasyona kadar HHG aksın oluşumundan sonra yükselir ve terme doğru düşer. Bu düşmenin nedeni inhibitör etkilerin daha fazla önem kazanmasıdır. Doğumdan sonraki ilk 2 yıl süresince plazma LH ve FSH düzeyleri erişkin düzeylerine hatta daha yüksek seviyelere ulaşacak şekilde aralıklarla yükselir. Daha sonra orta çocukluk çağında plazma FSH ve LH konsatrasyonları puberteye kadar düşük seviyede kalır. LH sekresyonunun artmış amplitüdü sekonder seks karakterleri gelişiminin başlamasından 2 yıl önce olur. Amplitüd 28 kata kadar artabilir. LH ve FSH'nın diürnal ritmi 5 yaş civarında mevcuttur. Prepubertal dönemde serum FSH düzeyleri LH düzeylerinden daha yüksektir (Melvin ve ark 2002).

Peripubertal dönem seksüel matürasyonun belirtilerinin daha ön plana çıktığı bir zaman dilimidir. Prepubertal dönemde, ultrasensitif LH değerlendirmeleri geceleri daha fazla olmakla beraber GnRH sekresyonunun diürnal varyasyonu olduğunu göstermiştir. Peripubertal döneme kadar LH amplitüdü artmadığı halde, erken pubertal dönemdeki GnRH sekresyonunun sıklığı peripubertal dönemdekine benzerdir (Boyar ve ark 1972, Apter ve ark 1993).

Prepubertal periyot süresince intravenöz GnRH'a ilk cevap artmış LH salınımıdır ve uyku süresince artmış pulsatil LH salınımı baskındır (Kapen ve ark 1975, Mitamura ve ark 2000).

Puberte süresince FSH ve LH'nın epizodik salınımı, gonadotropin pulslarının amplitüdlerinin artması yoluyla daha açık hale gelir (Boyar ve ark 1974, Kapen ve ark 1975).

Beş yaş civarındaki prepubertal artmış LH ve FSH amplitüdü geceleri meydana gelir (Mitamura ve ark 2000, Steyne 2002).

Amplitüd ve sıklıktaki pikler artar ve pubertal gelişimin ilerlemesi ile beraber gün içindeki sekresyonlar artar. Kullanılan metodların sensitif olmaması nedeniyle geçmişte gün içinde tek serum örnekleri pubertenin evresini güvenilir bir şekilde göstermemekteydi. Bununla beraber gün içinde tek serum örneği ve çok sayıda bireyle yapılan çalışmalarda, prepuberte ve puberte arasında ortalama serum gonadotropin düzeylerindeki değişiklikler gösterilmiştir. Kızlarda FSH düzeyleri pubertenin erken evreleri süresince artar, LH düzeyleri daha geç evrelerde yükselme eğilimindedir. Puberte başlangıcından geç puberteye kadarki dönemde LH konsantrasyonu 100 kattan fazla olacak şekilde yükselir. Şu anda ultrasensitif LH ve FSH metodları serum LH ve FSH'nın bazal düzeylerinin doğru ölçümü için uygundur ve sonuçlar daha önceki metodlarla tespit edilenlerden daha düşüktür. Serum LH ve FSH'nın bazal değerleri, GnRH testinde olduğu gibi pubertal gelişimin başlangıcını tahmin etmek için rapor edilmektedir. İmmunokemiluminometrik metodlarla ölçülen serum LH düzeyinin 4 mIU/mL'den daha yüksek olması pubertenin başlaması ile uyumludur (Apter ve ark 1989, Garibaldi ve ark 1991).

Puberte başlangıcından en az 1 yıl önce serum LH amplitüdünde çok daha önemli bir yükselme meydana gelir. İdrarda LH ve FSH konsantrasyonlarını tespit etmek için kullanılan ultrasensitif metodlarla yapılan çalışmalarda puberte süresince üriner FSH'da 5 kat artış, LH'da ise 100 kat artış görülmektedir (Demir ve ark 1996).

Puberteden önce gonadal steroid sekresyonunda veya gonadotropinleri stimüle etmede relatif olarak etkisiz olan eksojen LHRH uygulamaları pubertenin

başlaması ile birlikte etkili hale gelir. Sonuç olarak pubertenin ilerlemesi ile birlikte HHG aksda ampflikasyon meydana gelir (Spratt ve Crowley 1998).

LHRH testi LHRH'nın uygulanmasından sonra çok sayıda örneklemeyi gerektirirken, yeni sensitif immünoradyometrik yöntemlerle eğer pozitif bir sonuç alınabilirse 30, 45 veya 60. dakikaların herhangi birinde tek bir örneklemede yeterli olmaktadır (Cavallo ve Zhou 1994).

1.5.4. Gonadal Steroidler

A.Testosteron

Kızlarda over ve adrenal kökenli androstenedionun ekstraglandüler dönüşümü neredeyse dolaşan testosteronun tamamından sorumludur **(**Baenziger 1996).

Prepubertal dönemde plazma testosteron konsantrasyonu 0.3 nmol/L'den (0.1 ng/ml) daha düşüktür. Normal pubertal gelişim dönemine kadar serbest testosteron konsantrasyonları düşük veya tespit edilemez düzeydedir fakat pubertal dönemde artmaktadır. Testosteron dolaşıma verildikten sonra seks hormon bağlayıcı globine (SHBG) bağlanır. Etkin olan şekli serbest formudur. Etkili olduğu hücrelere SHBG'den ayrıldıktan sonra diffüze olan testosteron nükleer reseptörü ile direkt olarak ya da 5-α steroid redüktaz enzimi ile dihydrotestosteron'a (DHT) dönüşerek etkileşir. Testosteronun bir kısmı ise aromataz enzimi ile östrojene dönüşür. Testosteron ve DHT X kromozumunun uzun kolunda kodlanan (Xq11- q12) aynı nükleer androjen reseptörleri ile etkileşmektedir. Androjen reseptörleri DHT'na testosterondan çok daha güçlü yanıt vermektedir **(**Öcal 2003).

B. Östrojen

Kızlardaki majör östrojen olan Estradiol (E2) esas olarak overlerden (% 90) salgılanır. Dolaşan E2'nin az bir miktarı testosteron ve androstenedionun ekstraglandüler dönüşümünden kaynaklanır. Kızlarda over follikül hücrelerinden östrojen salınımı testosteron sentez basamaklarının tamamlanması ve bunu aromatizasyonun izlemesi ile olmaktadır. LHover follikül hücrelerindeki membran reseptörüne bağlanmakta, cAMP uyarılmakta ve kolesterolden pregnenolone oluşumu ile steroidogenez başlamaktadır. Ovulasyonun başlamasından sonra LH daha çok overin teka hücreleri üzerine etkili olmaktadır. Kızlarda

FSH granüloza hücrelerinde testosteronun östrojene aromatizasyonunu uyarmaktadır. Aktif östrojen formu E2'dir. Östrojenler de testesteron gibi dolaşımda büyük bir oranda SHBG'ne bağlı olarak bulunurlar. E2 primer etkisini meme dokusu, uterus, vücuttaki yağ dağılımı ve kemik üzerinde göstermektedir. Çocuklardaki düşük düzeylerdeki prepubertal östrojen rutin yöntemlerle sağlıklı ölçülememekte, duyarlı yeni yöntemlerle belirlenmesi gerekmektedir. Prepubertal düzeydeki östrojenin görevleri henüz açıklık kazanmamıştır (Öcal 2003).

Fetüste ve termde östrojen düzeyleri, fetal ve maternal adrenal C19 steroidlerinin plasenta aracılığıyla östrojene dönüşümünden dolayı yüksektir. Östrojenin plazma düzeyleri hayatın ilk birkaç günü içinde düşer. Östrojen düzeyleri prepubertal dönemde oldukça düşüktür (Melvin ve ark 2002).

Plazma E2 düzeyleri olgunlaşmaya kadar pubertenin tüm evreleri boyunca durmaksızın yükselir ve diürnal ritim gösterir. Folliküler evrede östrojen konsantrasyonu yaklaşık 500 pg/ml, luteal fazda ise yaklaşık 200 pg/ml'ye ulaşırsa östron düzeyleri erkenden yükselir ve mid pubertede bir platoya ulaşır (Jenner ve ark 1972).

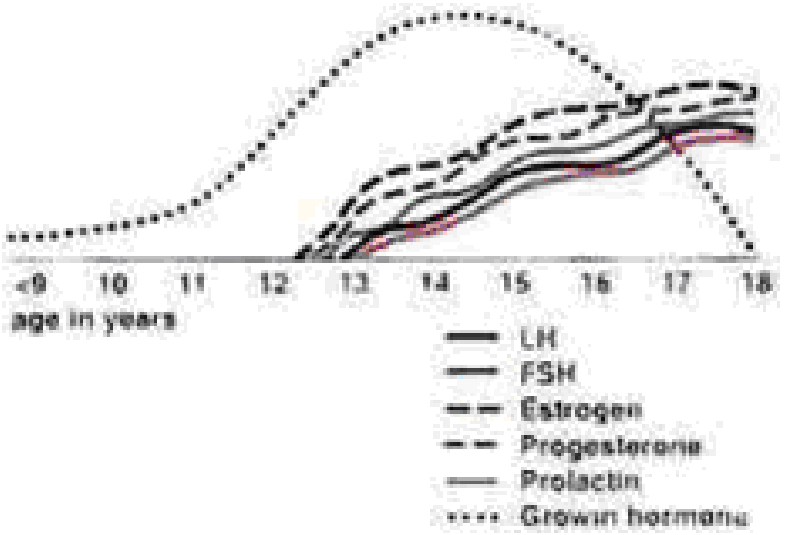
Erken pubertal kızlarda E2'nin günlük piki gece boyunca tespit edilen LH pikinden yaklaşık 6–9 saat sonra meydana gelir, bu gecikme muhtemelen E2'in overlerden sentezi için geçen süre ile ilgilidir.

1.5.5. Adrenal Anrojenler

Kızlarda, 8 yaşından önce (iskelet yaşı 6–8) Δ5-steroidleri, Dehidroepiandrosteron (DHEA), Dehidroepiandrosteron sulfat formunun (DHEAS) plazma düzeylerinde progresif bir artış görülür ve erken ergenlik süresince de devam eder. Adrenal androjen ve preküsörlerinin sekresyonundaki artışa adrenarş denir. Adrenarş adrenal bezin pubertesidir ve her iki cinsde HHG eksen aktifleşmeden (yaklaşık 2 yıl önce) 6–8 yaşları arasında başlamaktadır (Bucler 1997, Rosenfeld 2002).

Adrenarşın biyokimyasal göstergesi serum Dehidroepiandrosteron sulfat formu (DHEA/S) düzeyindeki artışıdır (≥ 45 μg/dl). Adrenarşı başlatan mekanizmalar henüz tamamen açıklık kazanmamıştır. Adrenal korteksde zona retikülaris maturasyonu bu aktivitede önemli rol oynamaktadır. Bu bölge, zona

retikülarise göre daha fazla 17,20 liyaz aktivitesi göstermektedir. Bu mekanizmada Adrenal Corticotropin Releasing Hormon (ACTH) etkili ise de tek faktör değildir. Adrenal içinde enzimatik aktivitelerin değişimi üzerinde durulmaktadır. ACTH uyarısına adrenal yanıtta değişim oluşmakta, kortizol sekresyonu artmadan sürrenal androjen sentezi uyarılmaktadır. Adrenarşın başlamasını yöneten ACTH'dan ayrı olası bir hipofizer hormonun (adrenarş faktör) varlığı öngörülmekle beraber, öyle bir faktör belirlenememiştir. Adrenarşın başladığı 6–8 yaşları arasında boy eğrisinde mini bir sıçrama dikkati çekmektedir (Öcal 2003).



Şekil 1.8. Puberte sırasındaki hormonların salgılanım süreci(Öcal 2003)

1.5.6. İnhibin, Aktivin, Follistatin

İnhibin, aktivin ve follistatin FSH sekresyonu üzerine olan etkileri aracılığıyla keşfedilmişlerdir. İnhibin ve follistatin FSH β subunit ekspresyonunu ve dolayısıyla FSH biyosentezini ve sekresyonunu inhibe ederken, aktivin ise sitümüle eder. Bu hormonlar, gonadlara ek olarak çok çeşitli dokularda sentez edilir ve üreme üzerine olan etkilerinden ayrı olarak çeşitli aktivitelere sahiptirler (Vale ve ark 1994).

İnhibin, overdeki granülosa hücrelerinden (plasenta ve diğer dokulardan olduğu kadar) salgılanan heterodimerik glikoprotein bir üründür. Hipofizden salınan FSH sekresyonu üzerine negatif feedback bir etki gösterir. FSH gonodal inhibinin sentezini ve sekresyonunu indükler. İnhibin puberte süresince FSH sekresyonunu feedback regülasyonunda rol oynar. İnhibin bir α subuniti ve iki β subunitinden oluşur. β subunitinin βA veya βB olmasına göre inhibin A veya inhibin B oluşur.

Kızlarda erken pubertede inhibin A ve inhibin B artar. Prepubertal periyotta inhibindeki artmalar direkt olarak FSH düzeyleri ile ilişkilidir **(**Croftan ve ark 2002).

Bu da FSH sitümülasyonu ile ilişkili infant ve çocuklardaki sporadik folliküler gelişimi gösterir. İnhibin B folliküler fazda inhibin A luteal fazda baskın olan formdur (Groome 1996 ve ark, Bergada ve ark 1999).

İnhibin A ve B midpubrtede pik yapar inhibin B daha sonra düşer. Puberte süresince aktivin düzeyinde önemli bir değişiklik olmazken follistatin midpubertedeki pikten sonra giderek azalır hatta prepubertal düzeylerininde altına düşer.

1.5.7. İnsülin

İnsülinin puberte sırasındaki salgılanması yaklaşık % 30 oranında artar. Adolesanlarda prepubertal çocuklar ve yetişkinlerle karşılaştırıldığında insüline karşı duyarlılık sekonder olarak azalmaktadır Aktif BH salgılanmasındaki değişikliklerin nedeni pubertal dönemdeki insülin rezistansının artmasıdır. Adolesan insülin rezistansının sonucu olarak, ergenlik döneminde genetik olarak yatkın ve obez olanlarda Tip 2 diyabetes mellitus insidansında artış olmaktadır (Bloch ve ark 1987).

1.5.8. Biyokimyasal Değişiklikler

Puberte sürecinde iskelet büyümesinin temelini oluşturan biyokimyasal değişiklikler olmaktadır. Örneğin, serum alkalen fosfataz seviyesi maturasyon düzeyine bağlı olarak değişmektedir. Orta puberteye kadar seviyesi artmakta, sonra azalarak erişkin seviyesine ulaşmaktadır. Çocukluk ve erken adölesan döneminde ortalama plazma ferritin konsantrasyonu her iki cinste de 10–45 ng/ml'ye artmaktadır. Kızlarda hamilelik ve menstrüel kayıplar sonucunda üreme döneminde 25–30 ng/ml seviyesinde kalmaktadır (Melvin ve ark 2002).

1.5.9. Vücut Kompozisyonundaki Değişiklikler

Adölesandaki büyüme atağı sürecinde kas dokusunda artış gözlenir. Kızlarda menarş ile kas dokusundaki artış hızı en yüksek düzeyine erişir. Deri altı yağ dokusunda adölesanın ilk yıllarında azalma görülür. Yağ dokusu azalma hızı boyca uzama hızı doruğunda en yüksek değere erişir. Bundan sonra kızlarda daha fazla

olmak üzere yağ kitlesinde artış görülür. Adölesansda su miktarı ve dağılımında da değişiklikler olur. 12–17 yaşlar arasında suyun kızlarda vücut ağırlığına katkısı % 5 azalır. Total vücut suyunun hücre dışı kısmı sabit kaldığı halde, hücre içi su kızlarda % 36'dan % 29'a iner (Kınık 2000).

1.5.10. Menstrüasyon

Menstrüasyon kadınlarda hormonların etkisi ile kalınlaşmış endometriyum tabakasının kanama şeklinde dışarı atılmasıdır. Periyodik vajinal kanama olan menarş genellikle meme tomurcuklanmasından yaklaşık 2 yıl sonra ve boy uzamasındaki sıçramayı takiben görülür. Ortalama menarş yaşı 12,5-13 arasında değişmektedir. Menarşın 10 yaşından önce görülmesi erken, 16 yaşından sonraya kayması ise geç olarak yorumlanır. Periotların arasındaki süre, kanamanın şiddeti normal adölesanlarda da bireysel farklılıklar gösterebilmektedir (Öcal 2003).

1.5.11. Menstrüasyon Fizyolojisi

Normal menstrual siklusun gerçekleşebilmesi için, hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonel olarak çalışması gerekir. Menstrüel siklus folliküler, ovulatuar ve luteal fazlardan oluşur. Folliküler faz; bir önceki siklusun luteal faz bitiminden başlayıp, ovulasyona kadar geçen süredir. Folliküler faz sırasında pulsatil GnRH salınımı ön hipofizden FSH ve LH salgılanmasını uyarır. FSH ve LH'ın etkisi altında menstrüel siklusun 5–7. gününde bir dominant follikül oluşur ve diğerleri atreziye uğrar. Serum FSH miktarlarındaki artış, gelişen follikül üzerindeki granulosa hücrelerinin sayısını ve östrojen salgısını arttırır. FSH aynı zamanda aromataz enzimini de indükler. Aromataz androjen öncülerinin E2'ye dönüşümünü sağlar. FSH'ın etkisiyle artan E2 varlığında granüloza hücreleri üzerinde LH reseptörleri oluşur. LH reseptörlerinin belirlenmesinden sonra preovulatuvar granuloza hücreleri az miktarda sınırlı miktarlarda progesteron salgılamaya başlar. Progesteronun ovulasyon öncesi dönemde sınırlı miktarlarda da olsa salınımı LH salınımı üzerine pozitif feedback etki yapar. Folliküler fazda LH, teka hücrelerinden androstenedion başta olmak üzere androjen salgılanmasını uyarır. Teka hücrelerinde üretilen androjenler, granüloza hücrelerinde östrojenlere aromatize edilirler. Bu overler de östrojen oluşumunun primer yoludur. Ovulasyon öncesi dönemde dominant gonadotropin FSH; dominant steroid ise E2'dir. Genellikle dominant folikül siklusun 5–7. günlerinde belirir. Dominant foliküldeki FSH reseptörlerinin çokluğu nedeniyle

artan E2 düzeyleri FSH üzerinde negatif feedback etki oluşturduğunda dahi bu follikül gelişmeye devam eder. Lokal olarak dominant folikül içinde E2 düzeyleri androstenedion düzeylerinden daha yüksekken, atrezik folliküllerde androstenedion düzeyleri E2 düzeylerinden daha yüksek bulunmuştur. IBF'nin FSH ile sinerjik etki göstererek antral folikülllerde E2 sentezini arttırdığı bilinmektedir. Bazı IBFBP, (özellikle IBFBP–2,4 ve 5) IBF'lere bağlanarak; IBF'lerin reseptörlerine bağlanamamalarına ve etkilerini gösterememelerine neden olurlar. Bazı IBFBP proteazlar IBFBP'yi parçalayarak IBF'nin reseptörlerine bağlanmasını sağlarlar. IBFBP–4 ve 5'e karşı proteolitik aktiviteyi ilk gösteren follikülün folliküler sıvıda IBF ve E2 artışı ile dominant folliküle dönüştüğü düşünülmektedir. Artan E2 düzeyleri, endometriumda glandüler hücre sayısını ve stroma miktarını arttırır. E2 düzeylerindeki artışa paralel olarak granüloza hücreleri tarafından salınan inhibin miktarı artar. İnhibin folliküler fazın ortasında FSH sentezini ve salınımını inhibe eder. Bu dönemde E2'nin pozitif feedback etkisine bağlı olarak LH yükselmeye devam eder. Serum E2 konsantrasyonları ovulasyondan 48 saat önce en yüksek düzeye ulaşır. E2 yükselmesi LH yükselmesini tetikler ve LH tepe değeri oluşur. Folliküler faz menstrüasyonun ilk günü başlar ve genellikle 14 gün sürer (Kılıç ve ark 2005).

Bu sırada granülosa hücreleri üzerindeki LH reseptörleri giderek kendini gösterir. Follikül, periovulatuvar fazda daha fazla E2 salgılayarak endometriumun daha fazla proliferasyonuna neden olur. Yükselen LH progesteron salgılanması ve folliküler granüloza hücrelerinin luteinizasyonunu başlatır. Bunun sonucu olarak progesteron LH ve FSH'yı daha fazla uyarır. E2'nin yükselmesi LH yükselmesini tetikler ve sonunda LH düzeyi çok yükselir ve bu da follikülin yırtılarak oositi atmasına neden olur (Winer-Muram ve ark 1989).

Luteal fazda GnRH'nın pulsatil salgılanması daha seyrekleşir. LH ve FSH düzeyleri yavaşça azalır. Korpus luteum, progesteron ve 17-OH progesteron salgılar. Endometrium ovulasyondan 8-9 gün sonra olgunlaşarak yükselen östrojen ve progesteron düzeylerine bağlı olarak sekretuvar faza girer. Eğer gebelik veya plasental Human chorionic gonadotropin (HCG) yoksa luteolizis başlar. Östrojen ve progesteron düzeyleri azalır ve endometrial tabaka menstrüasyon kanaması olarak dökülür (Winer- Muram ve ark 1989).

Genelde siklus uzunluğundaki değişkenlikler foliküler fazın uzunluğuna bağlıdır. Menarştan sonraki yıllarda siklus, luteal fazda düzenlidir. Bu durum perimenapozal döneme kadar devam eder. Düzenli adet görenlerin sadece % 1'inde 21 günden kısa 35 günden uzun süren adetler görülür. Anovulatuvar siklus 20 yaştan küçüklerde ve 40 yaştan büyüklerde fazladır. Menarştan sonraki 5 yılda uzun sikluslar vardır. Sonra bu uzunluk azalır ve daha düzenli olmaya başlar. Menapoz öncesi birbirini takip eden 8–10 yılda uzunluk ve değişkenlik yeniden artmaya başlar. Ortalama siklus uzunluğu aşırı vücut kitlesi ve kompozisyonunda artar. Vücut kitle indeksinin (VKİ) hem artması, hem de azalması ortalama siklus uzunluğunu arttırır (Kılıç 2005).

Menstrüal kanamaların düzenli bir karakter kazanması bireysel değişiklikler gösterir. Genellikle ilk iki yıl içindeki düzensizlikler olağan kabul edilir. Ovulasyon menarştan yaklaşık 1–1,5 yıl sonra, nokturnal pulsatil gonadotropin salgılanma şeklinde salınımın başlaması ile oluşur. Oniki yaşından önce menarş olan kızların % 50'si 1 yılda; 12-13 yaş arasında menarş olanların % 50'si 3 yılda; 13 yaşından sonra menarş olanların % 50'si 4.5 yılda ovulatuvar olurlar (Kılıç ve ark 2005).

1.6.Hamilelik Dönemi

1.6.1.Hamilelik

Ejekülasyondan sonra, 5–10 dakikalık süreç içinde birkaç bin sperm fallop kanallarının ovaryuma açılan ampulla bölgesine taşınır. Transport olayına uterus ve fallop kanallarındaki kasılmaların yardımı büyüktür. Vajinada depolanan yarım triyonca yakın spermin yalnız birkaç bin tanesi ampullaya ulaşma başarısı gösterebilir. Vagina içerisine bırakılan spermden ancak 1000–3000 tanesi tubadan geçerek ovarium yakınına ulaşabilir. Sperm kadın genital kanalında canlılığını 24–72 saat kadar koruyabilir. Ancak döllenme güçleri 12–24 saat boyunca en yüksektir. Bundan başka ovulasyon ile serbest kalan erişkin bir ovum döllenebilme yeteneğini 24 saat kadar koruyabilir. Bunun ilk 8–12 saatinde adı geçen yetenek en yüksek seviyededir. Bu iki ayrı faktörün bir arada bulunduğu zaman hamilelik (döllenme) olayı gerçekleşebilir. Ovumun döllenmesi normalde, ovum ampullaya girdikten çok kısa bir süre sonra gerçekleşir. Spermin ovuma girmesiyle baş kısmı iyice şişer ve erkek prenükleus'unu oluşturur. Daha sonra, erkek prenükleusundaki 23 eşleşmemiş

kromozom ile kadın prenükleusunun 23 eşleşmemiş kromozomu bir araya gelerek, döllenmiş ovumun birbirini bütünleyen 46 kromozomunu (23 çift)oluştururlar (Guyton ve Hall 1996).

1.6.2.Hamilelerde Anti-Müllerian Hormon

AMH dinlenme fazındaki primordial folliküllerin büyüyen folliküllere geçişini etkiliyor gözükmektedir (Durlinger ve ark 1999).

AMH'nin düzeyi menstrual siklus esnasında çok az değişir ve folliküller fazın son döneminde pik değerine ulaşır (Hudson ve ark 1990, Josso ve ark 1990, Cook ve ark 2000).

AMH düzeyinin zaman içerinde ilerleyen yaş, FSH ve antral follikül sayısı ile bağlantılı olarak kadınlarda azaldığı görülmüştür. Bir grup kadın üzerinde iki defa gerçekleştirilmiş olan ve son yapılan bir çalışmaya göre; ilk ölçüm ile son ölçüm arasındaki zaman aralığı 1,1 – 7,3 iken; ikinci ölçümde AMH düzeyindeki düşme %38 olarak tespit edilmiştir (de Vet ve ark 2002).

Bu yüzden AMH over yaşlanması için hassas bir marker olarak görülebilir (de Vet ve ark 2002, Fanchin ve ark 2003, Laven ve ark 2004).

La Marca ve Ark (2005)'nın tarafından yapılan çalışmaya kadar hamilelik esnasındaki AMH düzeyleri ile ilgili herhangi bir literatür bilgisi yoktur. Yapılan bu çalışma ile hamilelik boyunca ve doğumdan hemen sonraki dönemde AMH düzeylerinin değerlendirilmesi fırsatı doğmuştur. Bu çalışmada hamilelik esnasında AMH düzeyleri arasında önemli farklılıklar olmadığı görülmüştür. İstatistiksel anlamda önemli olmayan aşağıya doğru bir eğilim 3. trimesterde görülmeye başlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre 3 trimesterdeki AMH düzeylerinin cinsiyet farklılıklarına işaret etmediği gözlenmiştir (la Marca ve ark 2005).

Anne dolaşım AMH düzeyi ile hamile olmayan kadının folliküler fazdaki AMH düzeyi benzer olarak bulundu. Doğumdan sonraki 2 – 3 gün içerisinde de önemli değişikliklerin olmadığı gözlendi (la Marca ve ark 2005).

AMH geninin promoter alanında bir östrojen yanıt elementlerinin olabileceği son zamanlardaki yapılan çalışmalarda rapor edilmektedir (Chen ve ark 2003).

E2 düzeyleri hamilelik esnasında normal siklus dönemine nazaran daha yüksektir. Bu yüzden östrojenler hamilelik esnasında AMH'nin görülmesini inhibe edebilir. Plesental AMH üretiminin olup olmadığı tartışmalı olmasına rağmen doğumdan sonra AMH eksikliği azalır. Yani AMH düzeyi biraz yükselir. Bununla birlikte yüksek östrojen düzeylerinin AMH geni üzerindeki etkisi doğumla birlikte azalır. Hamilelik esnasında progesteronun dolaşımda uzun süre yüksek olması folliküler üyelerin azalmasına sebep olabilir (la Marca ve ark 2005).

Hamile farelerde yapılan klinik çalışmalar follikül rezervinin kesin korunmasıyla birlikte, birim zamanda daha az follikülün büyümeye başladığına işaret etmektedir (Lapolt ve ark 1998).

Epidemiyolojik çalışmalar yüksek parite görülen kadınların menopoz başlangıçlarını öteledikleri̇ne işaret etmektedir (Whelan ve ark 1990, Cramer ve ark 1995).

AMH yalnızca granuloza hücrelerinin pre-antral ve small antral folliküllerita rafından üretildiği bilinmektedir (Durlinger ve ark 2002).

Döngüsel olmayan ilk folliküler üyelerin hamilelik esnasında ortadan kalkmadığı sonucuna bağlanabilir (la Marca ve ark 2005).

Farelerde yürütülen çalışmalarda da FSH, AMH senkrasyonunu inhibe ediyor görülmektedir (Baarends ve ark 1995).

Diğer bağımsız çalışmalarda AMH ile FSH arasında fizyolojik bir bağlantının olduğuna işaret etmektedir (Seifer ve ark 2002, van Rooij ve ark 2002, Franchin ve ark 2003).

Hamilelik esnasında AMH düzeylerinde görülmeyen değişiklikler üzerinde hipofiz FSH sekresyonunun derin bir baskısı olduğu tespit edilmiştir (la Marca ve ark 2005).

Hamile olmayan kadınlarda bulunan AMH ile FSH arasındaki muhtemel ilişki aralarında ortak durum olan erken antral follikül sayımıdır. AMH overyan aktivite de yeni bir marker profilidir. AMH hamilelik esnasında siklik olmayan overyan folliküler aktiviteye işaret etmektedir. Üstelik FSH'nin AMH sentez ve sekrasyonunda direkt bir rolünün olmadığı görülmektedir (la Marca ve ark 2005).

1.6.3. Hamilelerde Meydana Gelen Metabolik Değişiklikler

Gebelik süresince sağlanan metabolik denge, annenin yaşamı ile beraber fetusun büyüme ve gelişiminde devamını sağlamaya yönelik olarak bazı değişiklikler göstermektedir. Fetusa gerekli olan bütün esensiyel maddeler anneden sağlanmaktadır. Glukoz hızlandırılmış difüzyonla aminoasitler ise aktif transportla plesentadan fetusa geçmektedir. Normal insanda mg/dl olan glukoz tüketimi fetusta 6 mg/dl kadardır. Anneden fetusa doğru olan bu sürekli nakil nedeniyle annenin plazma glukozu, aynı kilodaki gebe olmayan bir kadından yaklaşık 10 – 20 mg/dl daha düşüktür. Aminoasit düzeyinde de benzer şekilde bir düşüş gözlenmektedir (Brody ve ark 1989; Wilson ve Foster 1992).

Gebeliğin ilk yarısında gıda alımını takiben annenin yağ depoları artarken gestasyonun son dönemlerinde özellikle uzayan açlık hallerinde bu depolanmış olan yağ kütlesinin yıkılması ağırlık kazanmaktadır. Artmış bir anabolizma ile hızlanmış bir katabolizma arasında ilk kez Freinkel ve art tarafından tanımlanmıştır (Daniel ve ark 1974, Wilson ve Foster 1992).

Fetusun özellikle 3. trimesterde hızlı büyüme dönemine girmesi ile beraber plesenta yolu ile esansiyel maddelerinin geçişi hızlanmaktadır. Anne uzayan açlık hallerinde kendine gerekli enerjiyi daha önce depolamış olduğu yağ kitlesinin yıkımı üzerinden sağlarken; glukoz, aminoasitler, keton cisimleri ve laktik asit ise fetusa nakledilmektedir (Herrera ve ark 1991).

Gerek glukozun, gerekse başta annenin olmak üzere glukoneojenetik aminoasitlerin fetusa geçişi ve annenin kan volümünün artışı ile beraber glukozun dağılım volümünün de artışı, anne glukozunun açlıkta 45 – 50 mg/dl düzeylerine kadar düşmesine yol açmaktadır (Brody ve ark 1989).

Bu belirgin hipoglisemi insülin salınımını baskılamakta ve açlık halinde kolayca ketoz oluşabilmektedir. Gece boyu süren açlıktan sonra beta-hidrosibutirat ve asetoasetat düzeylerinin yaklaşık 2 – 4 kat artmış olduğu saptanmıştır. Hipogliseminin, hipoinsülinemi ve hiperketonomi açlık uzadıkça daha da belirgin bir hal almakta, artan lipolizin sonucu olarak plazma FFA ve gliserol düzeyleri de yükselmektedir (Persson ve Lunel 1975).

İlk trimesterde artmış olarak gözlenen lipogenez gestasyonun son dönemlerinde yerini lipolize bırakmakta ve giderek artan periferik insülin direnci bu dönüşümü sağlamaktadır. Gebeliğin ilk yarısında karaciğer dışı dokulardaki lipoprotein lipaz aktivitesinin artmış olduğu gösterilmiştir. Trigliserid den zengin lipoproteinlerin (VLDL) ve silomikronlar hidrolizini ve oluşan serbest yağ asitlerinin (FFA) yağ dokuya girişini hızlandıran lipoprotein lipaz, lipogenezi artıran en önemli enzimdir. Erken gestasyonel dönemde FFA'nın yağ dokuya girişi ve trigliseridlere reesterifikasyonu hızlanmıştır. Anne aldığı glukozu da alfagliserofosfat üzerinden trigliseridlere dönüştürmektedir. Sonuçta yağ hücreleri hipertrofiye uğramakta ve yağ dokusu kitlesi artmaktadır. Yağ hücrelerinin sayısında ise her hangi bir artış saptanamıştır. Gebe kadınlarda gıda alımını takiben plazma FFA, gliserol ve 3–hidroksibütirat düzeylerinde düşme saptanması bu bilgileri destekleyen verilerdir (Knopp ve ark 1971, Gillmer ve ark 1977, Ramirez ve ark 1983).

1.6.4. Hamilelerde Lipid Metabolizması

Gebelikte 36 – 39 haftalarda en yüksek düzeyine ulaşan plazma trigliserid, kolestrol ve fosfolipit artışı gözlenmektedir. Plazma trigliserid artışı ön planda VLDL düzeyindeki artışa bağlıdır. VLDL endojen trigliseridleri taşıyan en önemli lipoproteindir. Anne karaciğerinde FFA'dan trigliserid sentezi artışını sağlayan başlıca hormonal faktör son trimestere doğru progressif artış gösteren östrojendir (Gluek ve ark 1975).

Periferik VDLD triglideridlerin hidrolizini hızlandıran lipoprotein lipaz aktivitesinin 3 trimesterde azalmış olması da hipertrigliseridemiyi artırmaktadır. Anne triglideridleri bir yandan süt sentezinde kullanılırken, bir yandan da karaciğerde keton cisimlerine yıkılım artmaktadır. Meme glandlarındaki lipoprotein lipaz aktivasyonu süt sentezini hızlandırmaktadır (Ramirez ve ark 1983).

Gebelikte LDL ve HDL trigliserid oranlarında da artış mevcuttur. Bunun yanında HDL kolestrolde artmıştır. VLDL trigliseridlerin yanında kolestrol içeriğinden, plazma kolestrolüde yükselmektedir (Gillmer ve ark 1977, Ramirez ve ark 1983).

1.6.5. Gebelikte Östrojen ve Progesteron

Gebeliğin devamı için gerekli olan progesteron esas olarak plesentadan, daha az miktarlarda ise korpus luteumdan salgılanmaktadır. Plazma düzeyi 4 – 13. haftalar arasında sabit kalırken 2. trimesterden itibaren terme kadar sürekli bir artış göstermektedir (Brody ve ark 1989).

Östrojende benzer şekilde, 9. haftadan itibaren doğuma kadar artan miktarlarda plesentadan salgılanmaktadır. Salgılanan östrojenin %80 – 95'ini özellikle gebeliğin geç dönemlerinde östriol oluşturmaktadır. Bu iki hormonun karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri zıt yönlerde gelişmektedir. Östrojen kas dokusunda insülin etkisini artırmakta ve karbonhidrat toleransını düzeltici rol oynamaktadır. Yağ hücrelerinde insülin reseptörleri ile etkileşimi de yine östrojen tarafından artırılmaktadır. Progesteron ise insülin duyarlılığını azaltmakta ve glukoz intoleransına yol açabilmektedir. Her iki hormon birlikte verildiğinde gözlenen ketonemi, trigliseridemi, FFA artışı ve hipoalaninemi, her biri tek tek verildiğinde ortaya çıkmamıştır (Kühl 1991, Cousins 1991).

1.7. Over Kistileri

Reprudiktif yıllarda sıkça görülen ovaryen kitleler benigndir. Ovaryen tümörlerin yaklaşık üçte ikisine reprodüktif çağda rastlanır. Çoğu over tümörü (%80 – 85) benigndir ve üçte ikisi 20 – 44 arası kadınlarda görülür. 45 yaş öncesi bir hastada, primer over tümörünün malign olma olasılığı on beşte birden daha azdır. Çoğu tümör az veya hafif nopnspesifik semptoma neden olur. En sık görülen septomlar içinde; abdominal gerginlik, ağrı veya rahatsızlık, alt abdominal bası hissi, üriner veya gastrointestinal semptomlar yer alır. Eğer tümör hormonal aktif ise; östrojen üretimi ile ilişkili olarak vajinal kanama benzeri hormonal dengesizlik semptomları da bulunabilir (Berek 2004).

1.7.1.Over Kisti Türleri (Nonneoplazik Ovaryen Kistler) ve Polikistik Over

Follikül kistleri, korpus luteum kistleri, teka lutein kistleri, fonksiyonel over kistleri bu kategori içerisinde yer alır. Hepside benigndir ve semptom oluşturmadıkları gibi cerrahi tedavide gerektirmezler. Her ne kadar epidemiyolojisi konusunda kesin bilgiler yoksa da fonksiyonel over kistleri nedeniyle yıllık hospitalisazyon oranının ABD'de 100.000 kadında 500 olduğu sanılmaktadır (Grimes 1989).

En yaygın fonksiyonel kist follikül kisttir ve çapı 8 cm'den büyüktür. Kistik bir follikülün çapı 3 cm'i geçtiğinde follikül kisti olarak adlandırılır. Bu kistler ağrı ve periteonal bulgulara yol açarak rüptüre olabilseler de genellikle pelvik muayenede tesadüfen saptanırlar (Berek 2004).

Korpus lüteum kistleri follikül kistlerinden daha az görülür. Korpus lüteum kistleri rüptüre olarak hemoperitoneuma ve bunun sonucunda cerrahi girişime neden olurlar. Antikoagulan tedavi altındaki hastalar özellikle rüptür riski altındadırlar. Bu kistlerin rüptürleri genellikle sağda görülür (Hallatt ve ark 1984).

Teka lutein kistleri fonkdiyonel over kistlerinin en seyrek görülenidir. Sıklıkla iki taraflıdır ve molar gebelik, koryokorsinom, diyabet, RH uyumsuzluğu, klomifen sitrat kullanımı, human menapozal gonadotropin – human koryonik gonadotropin ovulasyon indiksüyonu ve GnRH analogları kullanımı ile ilişkilidir. Teka lutein kistler genellikle büyüktür. (30 cm'ye kadar), multikistiktir ve spontan gerilerler (Joshi ve Dunaif 1995).

Diğer benign kistler: Endometriozisli kadınlarda boyutu 6 – 8 cm kadar ulaşan endometriomalara (çikolata kistleri) rastlanabilir. Gözlemle gerilemeyen bu kitle endometrioma olabilir (Berek 2004).

Her ne kadar polikistik over sendromunda (PKOS) büyük polikistik overlerin her zaman bulunması gerektiği farz edilirsede polikistik overler çok çeşitli nedenlerin en yaygın son şeklini belirten, teşhisten ziyade bulgular topluluğudur. Her zaman sendromun diğer komponentleri ile birlikte bulunmamaktadır. Genel toplum içerisinde PKOS prevalansı, tanı için kullanılan kriterlere bağlıdır. Bir çalışma da

257 gönüllü ultrasonografi ile değerlendirilmiş %22 oranında polikistik overler bulunmuştur (Polson ve ark 1988).

PKOS prevelansı %5 – 10 olarak tahmin edilen reprodüktif dönemdeki kadınlarda yaygın endokrin bir durumdur. PKOS'un klinik belirtilerinde insülin rezistansı, hiperanrogenedizm, obezitenin artmış prevalansı, abdominal obezite, metabolik sendrom, bozulmuş glukoz toleransı ve tip II diyabet görülür (Dunaif ve ark1989, Hart ve ark 2004).

PKOS için 1990 yılında üç esasa dayanan tanı kriterleri geliştirilmiştir.

1. Ovulatuar disfonksiyon
2. Hiporandrogenemik bulgular (Hirsutizm, akne, hiperandrojenemi)
3. Diğer nedenlerin (Hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları ve klasik olmayan hiperplazi) dışlanması (Knockhenhauer ve ark 1998).

Kadınlarda hiperandrojeneminin en sık nedeni PKOS'tur. Hastalar infertilite, uterin kanamalar, endometrium kanseri, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kalp damar hastalıkları gelişimi açısından risk altındadırlar. (Pasquali ve ark 1994, Futterweit 1999)

PKOS'lu hastalarda en sık görülen hormonal değişiklikler FSH/LH oranında azalma, androjenlerde artma, şeklindedir (Knockhenhauer ve ark 1998, Futterweit 1999, Driscoll 2003).

Üretim yeri neresi olursa olsun (ister over ister androjenlerde ya da çevre dokularda) patolojik ölçülerde, androjenemi over fonksiyonlarını bozar. Korpus luteum yetersizliği, disfonksiyonel kanamalar, oligomenore, kısırlık ve hirsutizme varan bir semptomlar yelpazesi oluşur (Arısan 1993).

Patogonez tam olarak aydınlatılmış değildir. Öncelikle kanda androjenler yükselmekt ve biyolojik aktiviteleri artmaktadır. Androjenler deri altı yağ dokusunda östrojenlere dönüşmekte ve FSH üretimini frenleyerek, hipotalamus hipofiz fonksiyon ilişkilerinin dinamik-siklik etkilerini kilitlemekte, yerini statik-asiklik denge almaktadır. Aynı zamanda FSH seviyesi düşerken LH seviyesi artmaktadır. Artan LH seviyesi androjen üretimini artırmakta ve ovulasyon durmaktadır. FSH

azlığı nedeniyle granuloza inovulasyonla geriler. Östrojen üretimi düşer, testosteron overlerde kapsül fibrozu, periferik hedef dokularda hirsutismus, akne, sebare, bazen klitoris hipertrofisi ve memelerde atrofiye yol açar. PKOS sendromu küçükken çok şişman çocuklarda pubertada önce gelişmeye başlar. Bilindiği gibi adipositazlı kimselerde SHBG miktarı azdır. Serumda aktif testosteron (globüline bağlı olmayan) çok yükselir (Arısan 1993).

PKOS'lu hastalarda görülen diğer bir semptomda tip II diyabetin epidemiyolojisinde hastalığın sıklığının artması ve vakaların yeni sanayileşen ülkelerde yoğunlaşması yanında, bir diğer önemli değişim tip II diyabetin başlangıç yaşının aşağıya inmesidir (Zimmet 2000).

PKOS'lu hastaların %40'ı aşırı kilolu yani obez hastalardır. Yağ dokusu ölçümleriyle insülin direnci arasında bir korelasyon vardır. İskelet kası insülin etkisi için temel hedef dokudur ve insülin direnci gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (Caprio 2002).

Yağ dokusundan salgılanan ve insülin duyarlılığını artırdığı bilinen adinopektin düzeylerinin metabolik sendrom vakalarında (PKOS gibi) belirgin olarak düşük olduğuna son yıllarda yapılan çalışmalarda dikkat çekilmektedir. Endokrin bir doku gibi işlev gören yağ dokusu hem yağ hücrelerindeki hem de diğer dokulardaki insülin duyarlılığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Yong ve ark 2002, Shand ve ark 2003).

PKOS'lu kadınlarda tedavi öncesi AMH düzeyinin ölçülmesi potansiyel bir klinik predüktör olarak rol oynamasına neden olmaktadır. Polikistik overlerde bilinmeyen nedenlerle aktive olan granüloza hücrelerinde meydana gelen düzensiz, kronik AMH sekresyonu veya diğer bazı etkenler PCOS gelişimine neden olmaktadır. Oligoovulatuar veya anovulatuar kadınların serum AMH düzeylerinin ölçümü PCOS'lu hastaların saptanmasına yardımcı olacaktır (Christine ve ark 2002).

Peterman ve ark (2006) normal doğum yapan PKOS'lu olan ve olmayan annelerin 2 – 3 aylık bebekleri ve prepubertal (4 – 7 yaş) dönemde olan kız çocukları üzerinde AMH, FSH, E2, Testosteron, SHBG ve İnhibin B düzeylerini ölçen bir araştırma gerçekleştirmişler; PKOS'lu kadınların bebek ve prepubertal dönemde olan

kız çocuklarında AMH düzeyini kontrol grubundan önemli düzeyde yüksek, Gonadotropin ve seks steroidleri konsantrasyonunu her iki grupta benzer düzeyde, FSH düzeyini ise PKOS'lu kadınların çocuklarında düşük bulmuşlardır.

Crisosto ve ark (2007)'ı Polikistik over sendromlu kadınların puberte öncesi dönemde bulunan kız çocukları ile Polikistik over olmayan kadınların prepubertal dönemdeki çocukları üzerinde bir araştırma yapmışlar; PKOS'lu kadınların çocuklarında AMH düzeyinin PKOS'lu olmayan kadınların kız çocuklarından daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Prepubertal dönemde PKOS'lu annelerin kız çocuklarında AMH seviyesinin yüksek olması ileride bu çocukların da PKOS olma riskinin yüksek olduğuna işaret etmektedir ki; AMH bu anlamda da bir erken teşhis kriteri olabilir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2. 1 Gereç

Bu çalışma için Dr. Faruk Sükan Doğum ve Çocuk Hastanesinin; Gebe, Nisaiye ve Çocuk polikliniklerine başvuran ve çalışmaya uygun kişilerden her bir çalışma grubunda 25 kişi olmak üzere dört çalışma grubu oluşturuldu.

1. Grupta 7 – 12 yaş aralığında yer alan Puberta öncesi dönemdeki sağlıklı kız çocuklarından 25 kişi

2. Grupta 18-25 yaş aralığında hamileliğinin ilk trimesterindeki (0 – 12 hafta) gebelerden 25 kişi

3. Grupta 18–24 yaş aralığında yer alan ultrason ölçümleri sonucunda over kisti teşhisi konmuş 25 kişi

4. Grupta ise 18–24 yaş aralığındaki herhangibir sağlık problemi olmayan puberta sonrası dönemde yer alan kız çocuklarından 25 kişi çalışmaya dahil edildi. Aynı zamanda bu son grup çalışmamızın kontrol grubunu da teşkil etmektedir.

Oluşturulan bu dört grupta yer alan toplam 100 kişi üzerine bu çalışma gerçekleştirildi. Gruplarda yer alan kişilerin yaş, boy, kilo ve obezite ölçümleri yapılarak sonuçları kaydedildi. Tanner kriterleri kullanılarak puberta öncesi ve sonrası dönem ayrımları gerçekleştirildi

Çalışmada yer alan dört gruptada VKİ (Vücut Kitle İndeksi) ölçümleri gerçekleştirildi. Bunun için çalışmaya katılanların boy ve kilo verileri elde edildi. Kg/m2 formülü kullanılarak çalışmadaki her birey için ayrı ayrı VKİ hesaplandı.

VKİ sonuçları WHO'ya göre değerlendirilmiştir. WHO'ya göre VKİ'nin değerlendirilme kriterleri aşağıdaki şekildedir. Obez olanlar çalışmaya dâhil edilmedi.

- <20.0 (Zayıf)
- 20.0 – 24,9 (Normal)
- ≥ 25.0 (Obez)

2.2.Yöntem

Hastalardan 12 – 14 saat açlık sonrası sabah saatlerinde 5 – 6 ml kan örnekleri vakumlu jelli tüplere alındı. Jelli tüplerdeki kan örnekleri bekletilmeden santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Elde edilen serumdan bir polipropilen tüpe 1 – 2 ml kadar serum örneği aktarıldı. Serum örneklerinde AKŞ, FSH, Testosteron, E2, LH, HDL, LDL, T. Kolestrol, Trigliserid düzeyleri hemen çalışılırken, AMH ölçümü için ayrılan serum örneği çalışma gününe kadar -85 ºC'de saklandı.

2.2.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

- Santrifüj (Hettich Rotofix 32)
- Ayarlanabilir otomatik pipetler
- Otoanalizör (Beckman Coulter)
- FSH (Advia Centaur Katolog no: 126551135)
- LH (Advia Centaur Katolog no:12430169)
- E2 (Advia Centaur Katolog no:9908111119)
- Testosteron (Advia Centaur Katolog no:97106132)
- AKŞ (dds D Katolog no: 1625 – 600)
- Fotometre (Erba XI 640)
- Mikro Eliza Okuyucu (Posteur LP 400)
- AMH (DSL Katolog no: 10 – 14400)

2.3 Analizler

2.3.1. AMH Ölçümü

Çalışma gruplarından elde edilen serum örneklerinde AMH düzeyleri ELİSA yönteminin kullanıldığı ACTIVE Mullerian Inhibiting Substance / Anti-Mullerian Hormone (MIS/AMH) (Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Alman) kiti ile çalışıldı. Prospektüste kitin analitik duyarlılığı 0,006 ng/mL olarak bildirilmekteydi. Döngü-içi tekrarlanabilirlik değerleri Coefficient of Variation (ortalama konsantrasyon değerleri 8 numunede çalışılmış olup, sırasıyla; % 4,6 (0,144 ng/mL), % 2,4 (0,843 ng/mL), % 3,3 (4,408 ng/mL) olarak verildi.

Çalışma şekli:

1. Standart solüsyonları (0; 0,05; 0,1; 0,26; 2,0; 7,8; 14,0 ng/mL), düşük/yüksek kontrol materyali (2,0 ± 0,5; 8,0 ± 2,0 ng/mL) ve serum örnekleri 20 µL IgG tipi anti-MIS/AMH kaplı kuyucuklara koyuldu, üzerine 100 µL tampon solüsyonu ilave edilerek 1 saat kadar karıştırıcıda (500–700 rpm) oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.

2. Kuyucukların içindekiler dökülerek beş kez yıkandı, biyotinli MIS/AMH antikor içeren solüsyondan 100 µL kuyucuklara ilave edilerek aynı şekilde 1 saat inkübasyona bırakıldı.

3. Tekrar kuyucukların içindekiler dökülerek beş kez yıkandı, streptavidin-enzim içeren solüsyondan 100 µL kuyucuklara ilave edilerek 30 dakika inkübasyona bırakıldı.

4. Tekrar kuyucukların içindekiler dökülerek beş kez yıkandı, plate ters çevrilerek kuyucukların içerisindeki sıvının tamamen kâğıda emdirilmesi sağlandı.

5. Daha sonra 100 µL tetrametilbenzidin (TMB) kromojen içeren tampon solüsyonu eklendi ve 10–15 dakika karıştırıcıda inkübe edilir ve kuyucuklara 0,2 M sülfürik asit içeren solüsyondan 100 µL ilave edilerek; 405 nm'de mikroeliza okuyucuda (Pasteur LP 400) örnekler okutulup sonuçlar elde edildi. Çalışma da DSL marka katolog no: 10 – 14400 Alman test kiti kullanıldı. Bu analiz İstanbul Gelişim Tıp Laboratuarında gerçekleştirildi.

2.3.2. FSH, LH, Östrojen ve Testosteron Ölçümleri

Hastalardan toplanan numune kan örneklerinden santrifüj yoluyla elde edilen serumlar da FSH, LH, E2 ve Testosteron ölçümleri Advia Centaur marka test kitleri kullanılarak Kemilüminessans metoduyla Advia Centaur marka analiz cihazında gerçekleştirildi.

2.3.3. Trigliserid, T. Kolestrol, HDL ve LDL Kolestrol Ölçümleri

Serum Trigliserid, T. Kolestrol, HDL kolestrol düzey ölçümleri Erba XI 640 model fotometre cihazında gerçekleştirildi. LDL Kolestrol düzeyinin ölçülmesi ise cihaz tarafından freidman metoduna göre otomatik olarak gerçekleştirildi.

2.3.4. Açlık Kan Şekeri (AKŞ) Düzeyinin Ölçümü

AKŞ ölçümü, (dds D 1625 – 600) marka test kiti kullanılarak Advia Centaur marka analiz cihazı ile gerçekleştirildi.

2.3.5. Antropometrik Ölçümler

Vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve vücut kitle indeksi (VKİ): Boy uzunluğu ölçümleri alınırken hastaların ince kıyafetli ve ayakkabısız olmalarına dikkat edilmiştir. Vücut ağrlığı 0,5 kg'a duyarlı bir terazi ile boy uzunluğu ise baş franfort düzlemde, ayaklar bitişik bir durumda iken esnemeyen bir ölçer ile ölçülmüştür. Vücut yağ miktarının iyi bir göstergesi olan ve obezitenin değerlendirilmesi için pratikte sıklıkla kullanılan VKİ denklemine göre [Vücut ağırlığı (kg) / boy uzunluğu (m2)] hesaplanmıştır. VKİ sonuçları WHO'ya göre değerlendirilmiştir. WHO'ya göre VKİ'nin değerlendirilme kriterleri aşağıdaki şekildedir. Obez olanlar çalışmaya dâhil edilmedi.

- <20.0 (Zayıf)
- 20.0 – 24,9 (Normal)
- ≥ 25.0 (Obez)

2.4. İstatistikî Analiz

Numunelerden elde edilen veriler, İstatistik Paket programı SPSS 15.0 (2010) aracılığıyla bilgisayar ortamına aktarılmış ve her bir değişken için ilgili analizler yapılmıştır. Çalışma sonucunda elde edilen veriler non prametrik bir dağılım gösterdiği için non paremetrik testlerden Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Veriler sıralanarak ilişki düzeyleri incelendi. Bulgular arası ilişki Pearson korelasyon testi ile incelendi. Çalışmamızda gruplara ait sonuçlar X±SS(ortalama deger ± standart sapma) olarak gösterildi. Değerlendirme sonucunda P<0,05 olan sonuçlar önemli olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Kontrol grubu (Puberta sonrası) , Puberta Öncesi, Gebe ve Over kistli çalışma gruplarına ait Trigliserid, T.Kolesterol, LDL, HDL, LH, Testosteron, Östradiol, AKŞ, AMH ve FSH parametrelerinin ölçülmesiyle elde edilen verilerin ortalamaları (X ±SS) şeklinde tablo 3,1'de gösterilmiştir

Tablo 3.1: Kontrol grubu ve diğer çalışma ğruplarından elde edilen yukarıdaki parametrelere ait verilerin ortalama değerleri (X±SS).

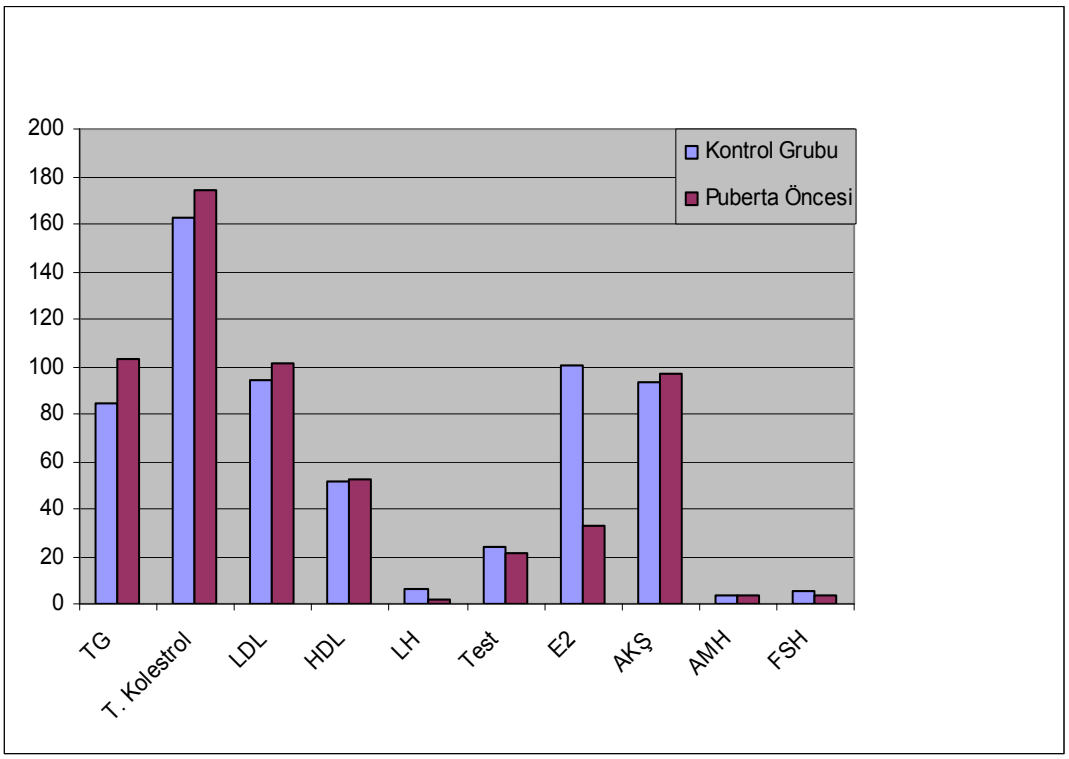
Gruplar	n	TG (mg/dL)	T. Kol (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	AKŞ (mg/dL)
Puberta Öncesi	25	102,88 ± 45,26	174,20 ± 30,85	101,54 ± 29,57	52,08 ± 8,59	96,84 ± 10,83
Gebe	25	97,84 ± 44,77	167,27 ± 23,10	95,94 ± 15,09	52,92 ± 8,89	92,51 ± 10,42
Over Kistli	25	97,32 ± 76,71	178 ± 35,91	105,1 ± 29,57	53,44 ± 12,30	95,36 ± 10,77
Puberta Sonrası (Kontrol Grubu)	25	84,56 ± 35,65	162,76 ± 27,39	94,03 ± 20,07	51,72 ± 9,60	93,44 ± 8,74

Tablo 3.1(Devam). Kontrol grubu ve diğer çalışma gruplarından elde edilen yukarıdaki parametrelere ait verilerin ortalama değerleri (X±SS).

Gruplar	n	Testoste. (ng/dL)	E2 (pg/mL)	LH (mlU/mL)	AMH (pg/mL)	FSH (mlU/mL)
Puberta Öncesi	25	21,15 ± 17,77	32,51 ± 32,62	1,41 ± 2,76	3,58 ± 2,54	3,86 ± 2,12
Gebe	25	33,57 ± 23,94	1412,46 ± 239,88	0,82 ± 0,11	3,54 ± 1,14	2,74 ± 0,86
Over Kistli	25	35,51 ± 21,01	108,12 ± 16,61	7,80 ± 6,07	4,60 ± 2,44	5,63 ± 2,32
Puberta Sonrası (Kontrol Grubu)	25	24,07 ± 16,10	100,24 ± 88,76	5,95 ± 4,27	3,46 ± 1,83	5,39 ± 2,64

Tablo 3.2: Kontrol Grubu (Puberta Sonrası) ve Puberta öncesi Grupta ölçülen Trigliserid, T.Kolestrol, LDL, HDL, LH, Testosteron, Östradiol, AKŞ, AMH ve FSH parametrelerine ait ortalama değerlerin karşılaştırılması

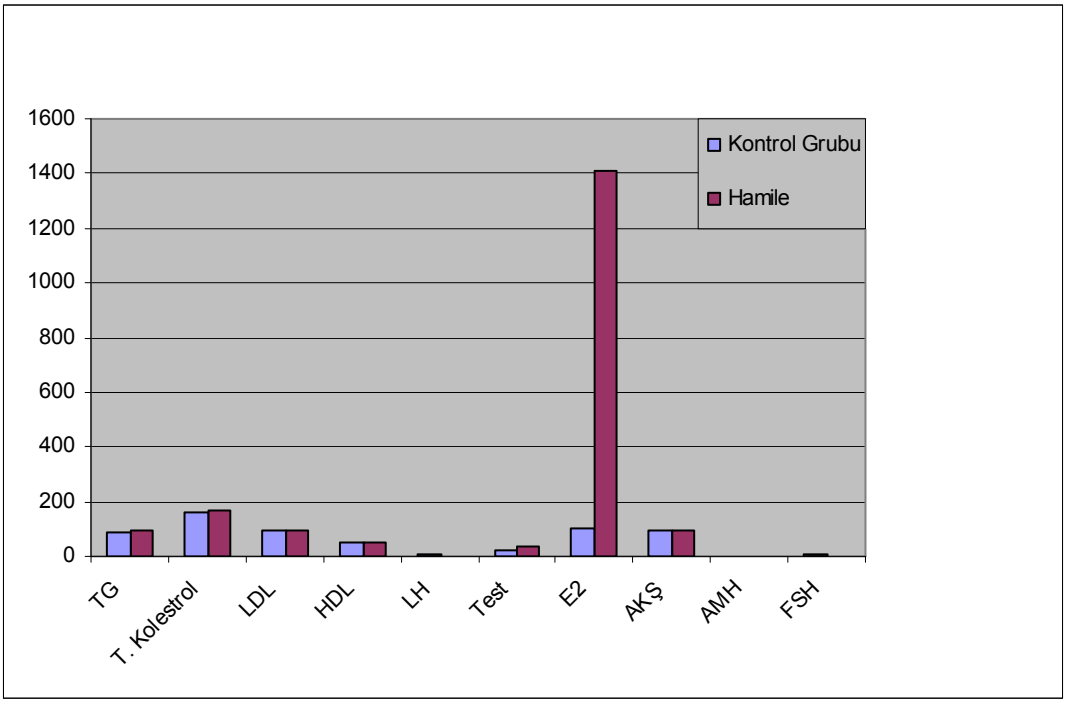
Parametreler	Kontrol Grubu	Puberta Öncesi	P
TG (mg/dL)	84,56 ± 35,65	102,88 ± 45,22	0,06
T. Koles (mg/dL)	162,76 ± 27,39	174,10 ± 30,85	0,21
LDL (mg/dL)	94,03 ± 20,07	101,54 ± 29,57	0,455
HDL (mg/dL)	51,72 ± 9,60	52,08 ± 8,59	0,93
LH (mlU/mL)	5,95 ± 4,27	1,41 ± 2,76	0,00**
Test (ng/dL)	24,07 ± 16,10	21,15 ± 17,77	0,50
E2 (pg/mL)	100,24 ± 88,76	32,51 ± 32,62	0,0013**
AKŞ (mg/dL)	93,44 ± 8,74	96,84 ± 10,83	0,236
AMH (pg/dL)	3,46 ± 1,83	3,58 ± 2,54	0,76
FSH (mlU/mL)	5,39 ± 2,64	3,86 ± 2,12	0,03*



Grafik 3.1: Kontrol grubu(Puberta sonrası) ve Puberta öncesi grupta ölçülen Trigliserid, T.Kolestrol, LDL, HDL, LH, Testosteron, Östradiol, AKŞ, AMH ve FSH düzeylerine ait histogram grafiği.

Tablo 3.3:Kontrol grubu (Puberta sonrası) ve Hamile grubunda ölçülen Trigliserid, T.Kolesterol, LDL, HDL, LH, Testosteron, Östradiol, AKŞ, AMH ve FSH parametrelerine ait ortalama değerlerin karşılaştırılması

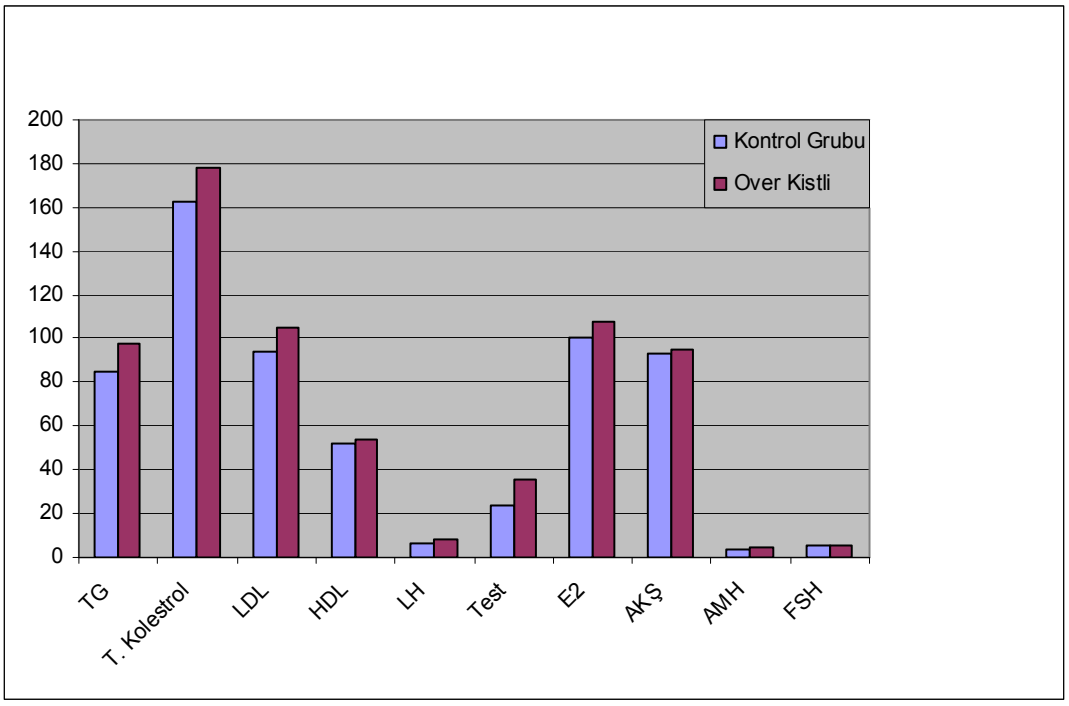
Parametreler	Kontrol Grubu	Hamile	P
TG (mg/dL)	84,56 ± 35.65	97,84 ± 44.77	0,59
T. Koles (mg/dL)	162,76 ± 27.39	167,27 ± 23,10	0,56
LDL (mg/dL)	94,03 ± 20,07	95,94 ± 15,09	0,69
HDL (mg/dL)	51,72 ± 9,60	52,92 ± 8,89	0,14
LH (mlU/mL)	5,95 ± 4,27	0,82 ± 0,11	0,00**
Test (ng/dL)	24,07 ± 16,10	33,57 ± 23,94	0,0003**
E2 (pg/mL)	100,24 ± 88.76	1412,46 ± 239.88	0,00**
AKŞ (mg/dL)	93,44 ± 8,74	92,51 ± 10,42	0,48
AMH (pg/dL)	3,46 ± 1,83	3,54 ± 1,14	0,86
FSH (mlU/mL)	5,39 ± 2,64	2,74 ± 0,86	0,00**



Grafik 3.2: Kontrol grubu (Puberta sonrası) ve Hamile grubunda ölçülen Trigliserid, T.Kolestrol, LDL, HDL, LH, Testosteron, Östradiol, AKŞ, AMH ve FSH düzeylerine ait histogram grafiği.

Tablo 3.4:Kontrol Grubu (Puberta sonrası) ve Over Kistli Grupta ölçülen Trigliserid, T.Kolesterol, LDL, HDL, LH, Testosteron, Östradiol, AKŞ, AMH ve FSH parametrelerine ait ortalama değerlerin karşılaştırılması.

Parametreler	Kontrol Grubu	Over Kistli	P
TG (mg/dL)	84,56 ± 35,65	97,32 ± 76,71	0,57
T. Koles (mg/dL)	162,76 ± 27,39	178 ± 35,91	0,16
LDL (mg/dL)	94,03 ± 20,07	105,10 ± 29,57	0,24
HDL (mg/dL)	51,72 ± 9,60	53,44 ± 1,23	0,92
LH (mlU/mL)	5,95 ± 4,27	7,80 ± 6,07	0,32
Test (ng/dL)	24,07 ± 16,10	35,51 ± 21,01	0,04*
E2 (pg/mL)	100,24 ± 88,76	108,12 ± 16,61	0,87
AKŞ (mg/dL)	93,44 ± 8,74	95,36 ± 10,77	0,60
AMH (pg/dL)	3,46 ± 1,83	4,60 ± 2,44	0,12
FSH (mlU/mL)	5,39 ± 2,64	5,63 ± 2,64	0,46



Grafik 3.3: Kontrol grubu (Puberta sonrası) ve Over kistli grupta ölçülen Trigliserid, T.Kolestrol, LDL, HDL, LH, Testosteron, Östradiol, AKŞ, AMH ve FSH düzeylerine ait histogram grafiği.

Tablo 3.5: Prepubertal dönem grubuna ait parametreler arasındaki korelasyonlar

	LH	Test.	Östr.	FSH	Trigl.	T.Kol.	LDL	HDL	AKŞ
Test.	0,329								
Östr.	0,828**	0,518**							
FSH	0,555**	0,229	0,434*						
Trigl.	0,178	0,284	0,396*	0,256					
T.Kol.	0,100	0,359	0,067	0,002	-0,140				
LDL	0,094	0,163	-0,030	-0,104	-0,389	0,934**			
HDL	-0,154	0,426	-0,072	0,097	-0,215	0,523	0,320		
AKŞ	0,096	0,099	0,040	-0,247	-0,226	0,181	0,352	-0,324	
AMH	-0,260	-0,266	-0,366	-0,401*	0,103	-0,037	-0,043	-0,095	-0,059

* P<0,05 ** P<0,01

Tablo 3.6: Hamile grubuna ait parametreler arasındaki korelasyonlar

	LH	Test.	Östr.	FSH	Trigli.	T.Kol.	LDL	HDL	AKŞ
Test.	-0,198								
Östr.	-0,460*	-0,061							
FSH	0,582**	-0,171	-0,515**						
Trigli.	0,249	0,369	0,201	0,225					
T.Kol.	0,147	0,601**	0,047	0,123	0,381				
LDL	0,090	0,373	-0,178	0,162	-0,113	0,695**			
HDL	-0,146	0,456**	0,219	-0,247	0,066	0,722**	0,373**		
AKŞ	0,274	0,223	-0,474*	0,377	0,104	0,148	0,268	-0,271	
AMH	0,075	-0,059	-0,116	-0,241	-0,244	-0,262	-0,077	-0,199	0,368**

* P<0,05 ** P<0,01

Tablo 3.7: Over kistli gruba ait parametreler arasındaki korelasyonlar

	LH	Test.	Östr.	FSH	Trigli.	T.Kol.	LDL	HDL	AKŞ
Test.	0,443*								
Östr.	0,407*	0,176							
FSH	0,456*	0,079	-0,013						
Trigli.	-0,029	-0,112	-0,222	-0,007					
T.Kol.	-0,156	0,024	-0,140	-0,189	0,337				
LDL	-0,208	0,126	-0,084	-0,292	-0,008	0,880**			
HDL	0,082	-0,092	0,070	0,159	-0,244	0,383	0,176		
AKŞ	0,017	-0,331	-0,042	0,025	0,485*	0,258	0,092	-0,073	
AMH	0,102	0,566**	-0,091	-0,223	-0,248	0,053	0,270	-0,185	-0,308

* P<0,05 ** P<0,01

Tablo 3.8: Kontrol grubuna (Puberta Sonrası) ait parametreler arasındaki korelasyonlar

	LH	Test.	Östr.	FSH	Trigli.	T.Kol.	LDL	HDL	AKŞ
Test.	0,271								
Östr.	0,192	0,445*							
FSH	0,436*	0,178	-0,029						
Trigli.	-0,125	-0,141	-0,399*	0,036					
T.Kol.	-0,079	0,258	-0,005	-0,075	0,345				
LDL	-0,044	0,197	0,037	-0,092	0,132	0,923**			
HDL	-0,048	0,432*	0,208	-0,043	-0,029	0,668**	0,445*		
AKŞ	-0,440*	-0,188	-0,411*	-0,198	0,373	-0,051	-0,161	-0,090	
AMH	0,179	0,081	-0,183	-0,147	-0,004	0,079	0,181	-0,153	-0,114

* P<0,05 ** P<0,01

4. TARTIŞMA

AMH'nın klinik çalışmalarda over rezervinin tespit edilmesinde kullanılması infertilite tedavisinin ve yardımcı üreme tekniklerinin başarısını önceden tahmin etme anlamında bir avantaj sağlamaktadır. İnfertilite toplumun %10- 15'ini ilgilendiren bir sorundur. Tedavi süreci uzun, maliyeti yüksek bir sağlık problemidir (Freaman ve ark2007).

AMH'nın ölçülmesi aynı zamanda infertilitenin değerlendirilmesinde faydalıdır. AMH ile over rezervinin değerlendirilmesi kadınlara bu konuda bir rehber olmaktadır. AMH seviyelerine bakılarak over rezervi azaldığı tespit edilen kadınlarda ileride gelişebilecek infertilite öncesinde planlarında değişiklik yapabilme şansı sağlanabilir. Bu kadınlar ya yumurta dondurmayı, ya da bir an önce çocuk sahibi olmayı bu hormon seviyelerinin ışığında infertilite öncesinde karar verebilirler (Cupisti ve ark 2007).

Araştırmacılar tarafından AMH düzeyinin ölçülmesinin PKOS (Polikistik Over Sendromu) ve premature over yetmezliği gibi over fonksiyonlarının bazı özelliklerinin değerlendirilmesi açısından faydalı olabileceği belirtilmektedir (Visser ve ark 2006).

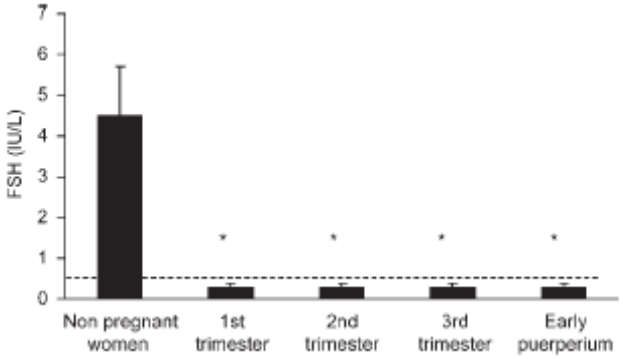
Prepubertal dönemde PCOS'lu annelerin kız çocuklarında AMH düzeyinin yüksek olması ileride bu çocuklarda da PCOS olma riskinin yüksek olduğuna işaret etmektedir ki AMH ölçümü bu anlamda bir erken teşhis kriteri olabilir (Crisosto ve ark 2007).

Freaman ve ark(2007)'nın obez ve obez olmayan kadınlar üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda obez olanlar da AMH seviyesini 0,016 ng/ml obez olmayanlarda ise 0,046 ng/ml olarak bulmuşlar. Freaman ve ark (2007)'nın bulgularına göre Obez olan bayanlarda AMH seviyesi diğer gruba göre % 65 oranından daha düşüktür ki bu da infertilite sebebi olabilmektedir.

Henüz over rezervini belirlemede kesin bir standardizasyon yapılmamış ve güvenilir parametre konusunda araştırmalar devam etmektedir.

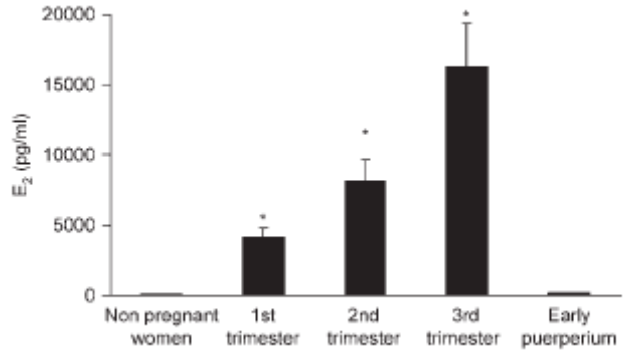
Son değerlendirmeler over fonksiyonunu rezervini belirlemede AMH'nın önemi ortaya koymakta ve AMH'ı, FSH'dan öne çıkarmaktadır. Bu nedenlerle biz çalışmamızda puberta öncesi ve sonrası sağlıklı kız çocukları ile hamile ve over kistlilerde AMH düzeyini ölçtük. Diğer steroid hormonlarla arasındaki ilişkiyi anlamak için Östrojen(E2), testosteron seviyelerinin ölçümlerini tüm gruplarda gerçekleştirdik. Obezite ve AMH arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için Trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, T kolesterol gibi diğer obezite ile ilişkili biyokimyasal parametrelerin düzeylerinin ölçümlerini yaptık.

Bu parametrelerin hamileliğin 1-trimesterindeki sağlıklı gebelerde ve over kistli bayanlarda değerlendirilmesi ile hem infertilite nedenleriyle bu parametrelerin arasındaki ilişkilerin belirlenmesi, hem de prepubertal dönemden itibaren bu parametre düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Buradan elde edilecek bilgilerin bu konuyla ilgili düşünülen çalışmalara destek olabilmesi çalışmanın önemini oluşturmaktadır



Grafik 4.1: Hamilelik süresi boyunca ve doğumdan sonra FSH düzeyleri (La Marca 2005).

La Marca ve ark (2005)'nın hamileler üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada FSH seviyeleri hamile olmayanlarda 4–5 IU/L, hamileliğin tüm dönemleri boyunca ve erken puerperiumda ise 0–1 IU/L bulunurken (Grafik4.1); E2 seviyeleri kontrol grubunda çok düşük düzeylerde, 1.trimesrterdeki hamilelerde 0–5000 pg/ml, 2.trimesterdekilerde 5000–10000 pg/ml, 3.trimesterdekilerde 15000–20000 pg/ml ve erken puerperiumda ise yine kontrol grubuna yakın düşük düzeylerde tespit edilmiştir (Grafik4.2).



Grafik 4.2: Hamilelik süresi boyunca ve doğumdan sonra Östradiol (E2) düzeyleri (La Marca 2005).

Yine aynı çalışmada AMH düzeyleri menstrual siklusun folliküler fazında iken 1,9 ± 05 ng/ml, hamileliğin 1.trimesterinde 2,1 ± 0,56 ng/ml, 2.trimesterinde 2,4 ± 0,64 ng/ml, 3.trimesterinde 1,95 ± 0,60 ng/ml ve erken puerperiumda ise 2,05 ± 0,55 ng/ml olarak bulunmuştur.

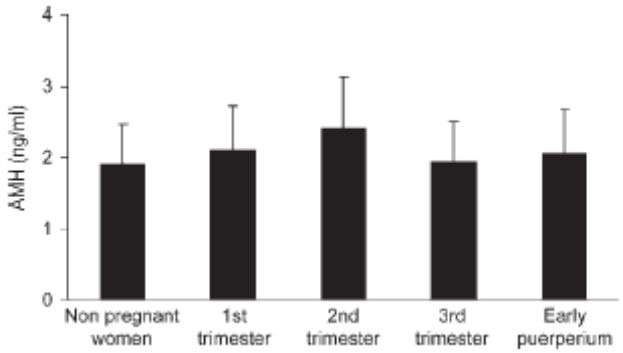
La Marca ve ark (2005)'nın bu çalışmasında hamilelerde serum FSH, E2 ve AMH düzeyleri arasında istatistikî manada önemli bir ilişkinin olmadığı tespit edilmiştir.

Lutterodt ve ark (2009) tarafından hamileliğin 1.trimesterinin son döneminde olan 150 hamile ile hamileliğinin 2. trimesterinde olan 7 kadından toplanan kan serumu örneklerinde AMH gonadotropin, E2 ve progesteron düzeyleri çalışılmış. AMH düzeyi bu çalışmada hamileliğinin 1.trimesterinde olan kadınlarla kontrol grubundaki kadınlarda benzer düzeylerde bulmuştur.

Dzaja ve ark (2009)'nın yaptıkları çalışmada hamilelerde Testosteron düzeyini 2,56 ± 1,17 nmol/ml, kontrol grubunda ise 1,12 ± 0,3 nmol/ml, hamilelerde E2 düzeyini 20000–30000 pg/ml olarak bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada AMH, FSH, E2, Testosteron, LH düzeyini hamileliğin 1. trimesterindeki ve kontrol grubundaki kadınlarda ölçtük. Hamilelerde testosteron, östradiol düzeylerini kontrol grubundan önemli düzeyde yüksek, LH ve FSH düzeylerini ise önemli düzeyde düşük olarak bulduk. AMH düzeyinde hamilerde minimal bir artış meydana gelmesine rağmen bu artış istatistiki olarak önemsizdir (Tablo 3.3).

Yukarıdaki parametreler bakımından La Marca ve ark (2005), Lutterodt ve ark (2009), Dzaja ve ark (2009)'nın çalışmalarının sonuçları ile bizim sonuçlarımız arasında bir benzerliğin oldugu görülmektedir



Grafik 4.3: Hamilelik süresi boyunca ve doğumdan sonra AMH düzeyleri (La Marca 2005).

Yaptığımız çalışmada hamilelerdeki AMH düzeyi ile kontrol grubundaki AMH düzeyini benzer olarak bulduk. Bu anlamda bizim verilerimiz ile la Marca ve ark (2005)'nın ve Lutterodt ve ark (2009)'nın verileri arasında bir uyum söz konusudur.

Hamileliğin ilk trimesterindeki kadınlar ile kontrol grubundaki kadınlarda AMH düzeylerini benzer şekilde bulduk. Bu sonuçda bizden önceki çalışmaların sonuçları gibi plasentanın maternal dolaşıma AMH üretmediği ve salgılamadığına işaret etmektedir. Ancak olası plasental AMH üretimi ile ilgili uygun çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışmalar yapılana kadar hamile kadınlarda AMH düzeyine hem overlerin hem de plasentanın katkıda bulunduğu dışlanacak bir seçenek olarak gözükmemektedir.

Yukarıda verilen her üç çalışmada da E2 düzeyleri kontrol grubunda hamile grubuna nazaran istatistikî olarak önemli düzeyde (P=0,000) düşüktür. Bu çalışmaların sonuçları ile bizim verimiz arasında bir benzerlik bulunmaktadır.

E2 düzeyleri hamilelik esnasında normal siklus dönemine nazaran daha yüksektir. Bu yüzden E2 hamilelik esnasında AMH nin görülümünü inhibe edebilir. Plasental üretim tartışmalı olmasına ragmen doğumdan sonra AMH eksikliği azalır. Yani AMH düzeyi biraz yükselmektedir. Bununla birlikte yüksek E2 düzeylerinin AMH geni üzerindeki etkisi doğumla birlikte azalır (la Marca 2005).

AMH hamilelik esnasında siklik olmayan ovaryen aktiviteye işaret etmektedir (la Marca 2005).

Dzaja ve ark (2009)'nın yaptıkları çalışmada hamilelerde Testosteron düzeyini kontrol grubundan önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da testosteron düzeyi hamilelerde kontrol grubundan önemli düzeyde (P=0,0003) yüksektir. Bu parametre bakımından verilerimiz benzerlik göstermektedir.

La Marca ve ark (2005)'nın her iki çalışma gurubundan elde ettikleri FSH düzeyleri ile bizim sonuçlarımız arasında herhangibir bir çelişki bulunmamaktadır.

Tablo3.6 incelendiğinde çalışmamızda hamileliğin ilk trimesterinde AMH ile FSH arasında istatistikî olarak bir ilişkinin olmadığı görülmektedir. Bu bulgu ile La Marca (2005)'nın verileri arasında bir benzerlik söz konusudur.

Mattoras ve ark (2001)'nın 36 normal hamilelik süreci geçiren kadın üzerinde yaptıkları çalışmada plazma içerisinde 1.trimesterden–3.trimestere omega–3 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asidi miktarında önemli bir azalmanın, doymuş yağ oranında ise önemli bir artışın meydana geldiği bulunmuştur.

Üçüncü ve ark.(1997)'nın hamileliğin 3. trimesterinde bulunan 30 normal gebe üzerinde yaptıkları çalışmada sırasıyla Total Kolesterol, Trigliserid, HDL-kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini ölçülmüştür. Total Kolesterol 259 ± 51 mg/dl, Trigliserid 225 ± 82 mg/dl, HDL- kolesterol 63 ± 4.70 mg/dl, LDL – kolesterol 139 ± 58 mg/dl olarak bulunmuştur.

Turan ve ark (2002) preeklamptik ve normal gebelerin lipid düzeylerini karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada normal gebelerde BMI 26,0 ± 1,90 kg/m2, HDL- kolesterol 46 ± 8 mg/dl, LDL – kolesterol 124 ± 16 mg/dl, Total Kolesterol 219 ± 57 mg/dl, Trigliserid 198 ± 49 mg/dl olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hamileliğinin 1.trimesterinde bulunan gebelerde ve kontrol grubunda Total Kolesterol, Trigliserid, HDL- kolesterol, LDL – kolesterol düzeylerinin ölçümlerini gerçekleştirdik. Hamileler ile kontrol grubu bu parametreler

bakımından karşılaştırıldığı zaman istatistiki olarak ilk trimesterde önemsiz düzeyde yüksek oldukları tablo 3.3'de görülmektedir. Mattoras ve ark (2001), Turan ve ark (2002) tarafından yapılan çalışmalardaki bulgular ile bizim bulgularımız arasında bu artışlar bakımından benzerlik bulunmaktadır.

Gebelikte serum total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri gebelik ayları ile paralel seyreden bir artış göstermekte, özellikle geç gebelik döneminde gebelerin çoğunda maternal hipertrigliseridemi gelişmektedir. Normal gebelikte VLDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleride artarak dönem sonunda en yüksek değerlerine erişmektedir (Knopp ve ark 1986, Herrera ve ark 1987) .

Gebelik hipertrigliseridemisinden adipoz dokuda artmış lipoliz sonucu karaciğere trigliserid sentezi için daha fazla substrat sağlanması, diyetle alınan lipitlerden şilomikron yapımının artması ve yağ dokusundaki azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi sorumlu tutulmaktadır. Gebelikte artmış serum total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri ise muhtemelen hormon değişikliklerinin sonucudur (Knopp ve ark 1986).

Gerek glukozun ve gerekse başta Alanin olmak üzere glukoneojenetik aminoasitlerin fetusa geçişi ve annenin kan volümünün artışı ile beraber glukozun dağılım volümünün de artışı anne glukozunun açlıkta 40–50 mg/dl düzeylerine kadar düşmesine yol açmaktadır (Brody ve ark 1989).

Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde görülen hipoglisemi insülin salınımını baskılamakta ve açlık halinde kolayca ketoz oluşabilmektedir. Gece boyu süren açlıktan sonra ß hidroksibütirat, asetoasetat düzeylerinin 2-4 kat artmış olduğu saptanmıştır. Hipoglisemi, hipoinsülinemi ve hiperketonemi açlık uzadıkça daha da belirgin bir hal almakta, artan lipolizin sonucu olarak plazma FFA ve gliserol düzeyleri de yükselmektedir (Persson ve Lunell 1975).

Normal bir insanda 2,5 mg/dl olan glukoz tüketimi fetusta 6 mg/dl kadardır. Anneden fetusa olan sürekli bir nakil nedeniyle annenin plazma glukozu aynı kilodaki gebe olmayan bir kadından yaklaşık 10–20 mg/dl daha düşüktür (Brody ve ark 1989, Wilson ve ark 1992).

Çalışmamızda hamileliğin 1. trimesterindeki kadınlarda AKŞ düzeyini 92.51 ± 10.42 mg/dl, kontrol grubundakilerde ise 93.44 ± 8.74 mg/dl olarak bulduk. Çalışmamızda AKŞ düzeyi kontrol grubuna nazaran hamilelerde literatürle uyumlu olarak önemsiz düzeyde düşük bulunmuştur. Gebelerin ilk trimesterde bulunması ve diyabet taramasının yapılmamış olması bu farkın az olmasının nedenlerini oluşturduğu tahmin edilmektedir.

Şanlıer (2005)'in 63 puberta sonrası dönemdeki kız çocuğu üzerinde yaptığı çalışmada AKŞ, Total Kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol düzeylerini ölçülmüş ve bu parametrelerin düzeyleri sırasıyla; 80,40 ± 1,20 mg/dl, 163 ± 5.30 mg/dl, 63,20 ± 2,19 mg/dl, 84 ± 4,70mg/dl, 15,80 ± 1,10 mg/dl olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda puberta sonrası dönemdeki kız çocuklarından (kontrol grubu) elde ettiğimiz serum örneklerinde kan lipid düzeyini ölçtüğümüzde; Total Kolesterol 162,76 ± 27,39 mg/dl, Trigliserid 86,56 ± 35,65 mg/dl, HDL- kolesterol 51,72 ± 9,60 mg/dl, LDL – kolesterol 94,03 ± 20,07 mg/dl, AKŞ 93,44 mg/dl sonuçlarını elde ettik.

Şanlıer (2005)'in yaptığı çalışma ile bizim puberta sonrası dönemdeki kız çocukları üzerinde yaptığımız çalışma arasında kan lipid düzeyleri bakımından bir benzerliğin olduğu görülmektedir (Tablo 3.1).

Dimitrou ve ark (2003)'nın 4–5, 8–9 ve 12–15 yaş aralığındaki kız çocukları üzerinde yaptıkları çalışmada Trigliserid düzeyi bakımından yaşın ilerlemesiyle birlikte bir artışın meydana geldiği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda puberta öncesi ve sonrası dönemdeki kız çocuklarında lipid kompozisyonunu ölçtük. Puberta öncesi dönemdeki kız çocuklarında lipid düzeylerini puberta sonrası dönemdekilere nazaran istatistikî manada anlamsız düzeyde yüksek olarak bulduk (Tablo 3.2). Bu anlamda Dimitrou ve ark (2003)'nın verileri ile bizim puberta öncesi dönemdeki kız çocuklarına ait veriler arasında lipid kompozisyonunda meydana gelen artış bakımından bir benzerliğin bulunduğu görülmektedir.

LDL-kolesterol ve T.kolesterol düzeyi yükseldikçe koroner kalp hastalığı riski artmaktadır. LDL-kolesteroldeki her %1'lik düşme koroner kalp hastalığı gelişme riskini %1 azaltmaktadır (Maffeis 2001, Sarria 2001).

Sarrafzade ve Bashtam (1999)'ın yaptıkları çalışmada VKİ (Vücut Kitle İndeksi)'de meydana gelen artış ile trigliserid, total lipid, LDL-kolesterol, AKŞ arasında pozitif bir ilişki, HDL-kolesterol ise ise negatif bir korelasyon bulunmuştur.

Çalışmamızda VKİ (Vücut Kitle İndeksi) ölçümlerini her grup için yaptık. Her grup için medyan değerlerini sırasıyla aşağıdaki şekilde: 1.Grup M=17,85, 2.Grup M=21,48 3.Grup M=22,40, 4.grup içinse M=21,45 bulduk. Vücut kitle indeksinde meydana gelen minimal artışta bile çalışma gruplarımızdaki AMH düzeyleri arasında negatif bir korelasyonun olduğu sonucunu elde ettik. Bu bilgi Freaman ve ark (2007)'nın çalışmalarıyla bir paralellik göstermektedir. Çalışmamızda ise bu bulgunun tam tersine over kistli grupta hem en yüksek VKİ'ini ve hem de çalışmanın en yüksek AMH değerini bulduk. Bu verimizde Petermann ve ark (2007)'nın çalışma verisiyle bir benzerlik göstermektedir.

Çimen ve ark (2003)'nın yaptıkları çalışmada kontrol grubunda ve PCOS'lu kadınlarda sırasıyla LH, FSH, LH/FSH oranı, serbest ve total Testosteron düzeyleri ölçülmüştür. Kontrol grubunda sırasıyla 4,30 ± 0,50 nıU/ml, 12,30 ± 20 mıU/ml, 3,50 ± 0,40 mıU/ml, 3,7 ± 0,5 oran, 2,40 ± 0,20 pg/ml, 55,6±13,6 ng/dl değerleri bulunmuştur. PCOS'lularda ise bulunan değerler 11,10 ± 1 nıU/ml, 14,50 ± 2,90 mıU/ml, 3,41 ± 0,4 mıU/ml, 4,01 ± 0,50 oran, 3,60 ± 0,40 pg/ml, 73,21 ±7,8 ng/dl düzeyindedir. Çimen ve ark (2003) yılında yaptıkları çalışmanın verilerinde kistli grupta FSH dışındaki diğer çalışılan parametrelerin tamamı kontrol grubundan daha yüksektir. Over kistlilerde sadece FSH düzeyinde bir azalmanın meydana geldiği görülmektedir.

Tablo 3.4 incelendiğinde FSH'nın azalması diğer parametrelerin artması anlamında Çimen ve ark (2003)'nın bulguları ile bizim çalışmamız arasında bir benzerliğin olduğu görülmektedir.

Petermann ve ark (2006)'nın yaptıkları çalışmada PKOS'lu ve PKOS'lu olmayan kadınlar (kontrol grubu) üzerinde testosteron, AKŞ, SHBG pametreleri

araştırılmış. PKOS'lularda sırasıyla; 0,80 ± 0,04 ng/ml, 85,20 ± 2,50 mg/dl, 24.40 ± 4.20 nmol/l, kontrol grubundaki kadınlarda ise 0,35 (0,15–0,57) ng/ml, 78,00 (51,0–102,0) mg/dl, 61,20 (20,50–138,60) nmol/l düzeylerinde bulunmuştur.

Petermann ve ark (2006)'nın tarafından yapılan çalışmada over kistli gruptaki annelerde ve bunların kız çocuklarında AMH düzeyi kontrol grubuna nazaran daha yüksek çıkmaktadır.

Bizim yaptığımız çalışmadaki Tablo 3,4'ün verileri incelendiğinde AKŞ düzeyi over kistli grupta kontrol grubuna nazaran istatistikî manada önemsiz düzeyde yüksek bulunurken; Testosteron düzeyi ise over kistli grupta kontrol grubundan önemli düzeyde (P = 0,0416) yüksek olduğu görülmektedir. AKŞ ve Testosteron düzeyi bakımından verilerimizle Petermann ve ark (2006)'nın verileri arasında benzerlik bulunmaktadır

Petermann ve ark (2006)'nın PKOS'lu kadınların 25 kız çocuğu ile kontrol grubundaki annelerin 24 kız çocuğu üzerinde yaptıkları çalışmada LH, FSH, Testosteron, Estradiol düzeyleri araştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir. PKOS'lu annelerin kız çocuklarında; LH<0,10 IU/L, FSH 1,60±0,60 IU/L, Testosteron 0,20 ± 0,10 ng/ml; Estradiol 5,70 ± 2 pg/ml kontrol grubundaki annelerin kız çocuklarında ise LH < 0.10 IU/L, FSH 2.40 ± 1.50 IU/L, Testosteron 0.20 ± 0.10 ng/ml, Estradiol 6.50 ± 2.90 pg/ml olarak bulunmuştur. Bu çalışmada FSH düzeyi kontrol grubundan önemli düzeyde düşük olarak bulunmuştur.

Tablo 3.2. incelendiğinde puberta öncesi dönemdeki kız çocuklarına ait Estradiol, FSH, LH, Testosteron düzeyleri ile Petermann ve ark (2006)'nın kontrol grubundaki annelerin prepubertal dönemdeki kız çocuklarından elde ettiği bulgular ile yukarıdaki parametrelere ait veriler bakımından bizim çalışmamız arasında bir benzerlik söz konusudur.

Petermann ve ark (2006)'nın PKOS'lu annelerin 2-3 aylık kız çocuklarında yaptıkları çalışmada AMH düzeyini 20,40 ± 15,60 pmol/L, kontrol grubundaki annelerin kız çocuklarında ise 9,16 ± 8,60 pmol/L; PKOS'lu annelerin prepubertal dönemde olan kız çocuklarında 14,80 ± 7,70 pmol/L, kontrol grubundaki annelerin

yine aynı dönemde yer alan kız çocuklarında ise 9,61 ± 4,40 pmol/L olarak bulmuşlardır.

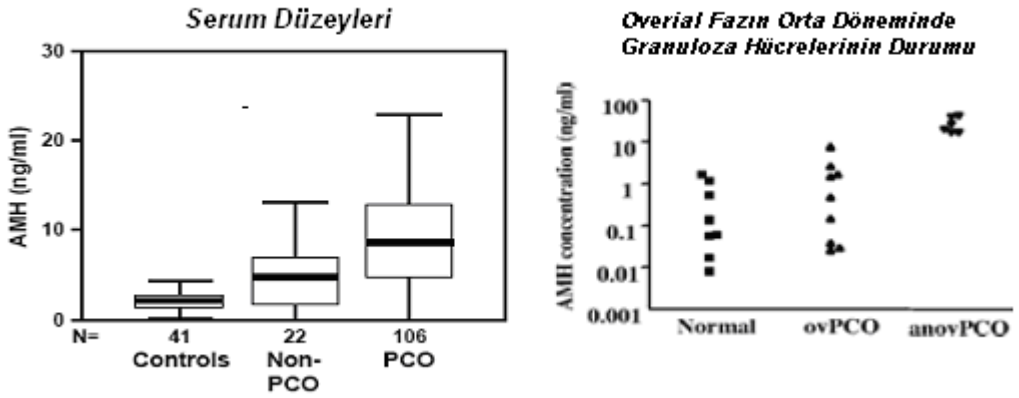
Gonadotropin ve testosteron hamileliğin 3.trimesterinin son periyodunda iken düşmektedir. Doğumdan sonra tekrar yükselmekte 2–3 aylık dönemde iken pik yapmaktadır. Prepubertal dönemin 6.-7. ayına kadar önce tekrar azalmalar meydana gelmektedir (Winter ve ark 1976).

Bu çalışmada gonadotropin ve sex steroid konsantrasyonları her iki çalışma grubunda da birbirine yakın olarak bulunurken, FSH düzeyi kontrol grubundaki annelerin kız çocuklarında PKOS'lu annelerin kız çocuklarına nazaran daha yüksek bulunmuştur.

Petermann ve ark (2006)'nın bulgularında da görüldüğü gibi PKOS'lu annelerde ve bunların tüm dönemlerdeki kız çocuklarında AMH düzeyi yüksek bulunurken FSH düzeyi düşük olduğu görülmektedir.

Crisosto ve ark (2007)'nın Polikistik over sendromlu kadınların puberte öncesi dönemde bulunan kız çocukları ile Polikistik over olmayan kadınların prepubertal dönemdeki çocukları üzerinde yaptıkları araştırmada; PKOS'lu kadınların çocuklarında AMH düzeyinin PKOS'lu olmayan kadınların kız çocuklarından daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir.

Yaptığımız çalışmada over kistlilerde (tablo 3.4) Testosteron düzeyini kontrol grubundan önemli düzeyde yüksek (P=0.0416),Trigliserid, HDL, LDL, T.kolesterol, LH, AMH, AKŞ, FSH düzeyleri ise istatistiki manada önemsiz düzeyde yüksek olarak bulduk.



Grafik 4.4:PKOS'lu hastalarda serum AMH düzeyleri (Laven ve ark 2004, Pelatt ve ark 2007).

Yukarıda bahsedilen iki araştırmada ve mevcut diğer literatür bilgilerinde AMH düzeyinin over kistli gruplarda kontrol grubuna nazaran daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Bizim çalışmamızdaki verilerde bu anlamda mevcut literatür bilgileri ile bir paralellik arz etmektedir. PKOS'lu annelerin prepubertal dönemdeki kız çocuklarında AMH seviyesinin yüksek olması ileride bu çocukların da PKOS olma riskinin yüksek olduğuna işaret etmektedir ki; AMH bu anlamda da bir erken teşhis kriteri olarak rol oynayabilir.

Courant ve ark (2010)'nın pre ve post pubertal dönemdeki kız ve erkek çocukları üzerinde dolaşımdaki sex steroidlerini ölçmek amacıyla gaz kromatografi tandem mass spectrometri yöntemiyle yaptıkları çalışmada, 17 beta Estradiol seviyelerini prepubertal erkeklerde tespit edemezken (medyan < 3.7 pmol/L'den düşük olduğu için); Prepubertal dönemdeki kız çocuklarında ise Estradiol medyan değerini 9.6 pmol/L olarak bulunmuştur. Sekiz yaşından büyük prepubertal dönemdeki kızlarda ise Androsteron 4.07 nmol/L, 17 beta Testosteron 0.69 nmol/L, 5 α dihidrotestosteron 0.11 nmol/L erkek çocuklarında ise bu parametreler sırasıyla 1.45 nmol/L, 0.47 nmol/L , < 0.10 nmol/L düzeylerinde bulunmuştur. Çalışmanın verileri dolaşımdaki sex steroidlerinin kızlarda önemli düzeyde yüksek olduğuna işaret etmektedir

Tablo 3.1 incelendiğinde puberta öncesi ve sonrası kız çocukları üzerinde yaptığımız çalışmada dolaşımdaki sex streoidlerinin konsantrasyonunun bizim çalışmamızda da yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızla Courant ve ark

(2010)'nın çalışması arasında Estradiol ve testosteron parametreleri bakımından benzerlik bulunmuştur.

Yding ve ark (2008)'nın 43 kadının overlerinden elde edilen çapları 3-9 mm arasında olan 100 folliküldeki sıvıda yaptıkları çalışmada ölçülen hormonların intrafolliküler konsantrasyonları ve onların olası yaşla ilişkili ve kendi aralarındaki korelasyonları incelemişler:

-AMH konsantrasyonu ile Androstenodion ve Testosteron'un folliküler sıvı konsantrasyonu arasında bir ilişki bulamamışlar

-Estradiol, İnhibin-B, Progesteron ve AMH arasında önemli negatif bir korelasyon saptamışlar

-11–37 yaşları arasında olan dört farklı yaş grubunda da AMH,E2,Androstenodion, testosteron, İnhibin-B düzeyleri sabit kalırken Progesteron'un önemli değişimler gösterdiğini tespit etmişler. IGF bağlayıcı–4 ile ölçülen hiçbir hormon arasında ise ilişki saptanamamış. Bu çalışmada da androjenlerin AMH sekresyonunda stimülatör bir etkisi olduğunu ispatlanamazken, AMH ile büyüyen folliküllerden salgılanan Estradiol arasında yakın bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir. İlerleyen yaşla birlikte AMH düzeyinde azalmalar meydana gelmektedir. AMH düzeyinde meydana gelen bu azalmalar prepubertal dönemdeki kızlarda da önemsizdir. Bu çalışma AMH düzeyinin menstrual siklustaki FSH döngüsünden bağımsız olduğuna işaret etmektedir.

Tablo 4.1. Yaşla birlikte AMH düzeyinde meydana gelen azalmalar (de Vet ve ark 2002).

	İlk ölçüm	İkinci ölçüm	P
AMH (ng/ml)	2.1 (0.1-7.4)	1.3 (0.0-5.0)	< 0.001
FSH (IU/L)	6.0 (1.4-13.5)	5.8 (2.4-13.4)	0.29
Inhibin B (pg/L)	112 (12-213)	110 (4-256	0.92
E2 (pmol/L)	151 (64-404)	161 (70-620	0.52
AFC	14 (5-28)	14 (2-24)	0.27

AMH düzeyinin zaman içerinde ilerleyen yaş, FSH ve antral follikül sayısı ile bağlantılı olarak kadınlarda azaldığı görülmüştür. Bir grup kadın üzerinde iki defa gerçekleştirilmiş olan ve son yapılan bir çalışmaya göre (tablo 4.1); ilk ölçüm ile son

ölçüm arasındaki zaman aralığı 1,1 – 7,3 iken; ikinci ölçümde AMH düzeyindeki düşme %38 olarak tespit edilmiştir (de Vet ve ark 2002).

Lee ve ark.(1996)'nın prepubertal dönemdeki (6–12 yaş) kız çocukları üzerinde yaptıkları araştırmada AMH düzeyini 2,66 ng/mL, puberta sonrası dönemdeki kız çocuklarında ise 1,9 ng/mL seviyesinde bulmuşlardır.

Yaptığımız çalışmada AMH düzeyini prepubertal dönemdeki kız çocuklarında 3.58 ± 2.54 ng/mL, puberta sonrası dönemdeki kız çocuklarında ise 3.46 ± 1.83 ng/mL bu iki gruptan yaş bakımından daha büyük olan hamileleliğin 1. trimesterindeki hamilelerde ise 3.54 ± 1.14 ng/mL olarak bulduk. Yaşla birlikte AMH düzeyinde azalma meydana geldiğini belirten mevcut literatür bilgileri ile bizim bulğularımız arasında bir uyumun olduğu (tablo 3.1)'de görülmektedir.

Lee ve ark(1996)'nın 600 erkek ve kız çocuğundan elde edilen kan serum örnekleri üzerinde ğerçekleştirdikleri çalışmada: kız çocuklarında doğumdan sonraki bebeklik döneminde AMH düzeyini en düşük seviyede bulmuşlardır. Daha sonraki yıllarda prepubertal dönem boyunca ise AMH düzeyinde minimal artışlar tespit edilmiştir. Erkek çocuklarında ise AMH'da bebeklik döneminden itibaren çocukluk döneminin sonuna kadar hızlıca yükselmelerin olduğu ve bunun sonucunda pik değerine ulaşıldığı görülmüştür. Pik değerine ulaşıldığı çocukluk döneminin sonunda pubertaya kadar aşama aşama azalmaların meydana geldiği bu çalışmada görülmektedir. Bu çalışmanın sonuçları cinsel dimorfik kalıbın kolayca AMH düzeyine bakılarak fark edilebileceğini ortaya koymaktadır.

Yaşamın ilk yıllarında ise AMH değerlerinde bu durumun tersine bir gelişme meydana gelir. Neonatal dönemde gonadotropinlerin artmış düzeylerinde AMH salgılanması baskılanmaktadır. Bu baskı gonadotropinler prepubertal dönemdeki seviyelerine döndüğü zaman ortadan kalkmakta ve AMH düzeyinde artma meydana gelmektedir (Lee ve ark 1996).

Bu hipotez perinatal kemirgenlerde FSH yoluyla AMH'nın down-regülasyonunu gösteren in-vivo çalışmalar tarafından da desteklenmektedir (Kuroda ve ark 1991)

Sunulan çalışmada over kistli grupta AMH düzeyinin önemsiz düzeyde yüksek olduğu görülmektedir. Literatürdeki PKOS'lu hastalarla kıyaslandığında AMH düzeyinin bu hastalardan daha düşük olduğu görülecektir. Bu farkın nedeni bizim çalışma grubumuzdaki hastaların yaşlarının daha küçük olması ve kistler nedeniyle sekonder komplikasyonların daha gelişmemiş olmasıdır.

AMH spesifik bir test markerı olarak bebeklik ve çocukluğun erken döneminde kullanılabilir. AMH'nın üst limitlerinden daha yüksek değeri kız çocukları için testiküler dokunun varlığı ile ovaryen tümör için ayırt edicidir. Erkek çoçukları için alt limitlerin altındaki değerler genetik bozukluk, testis yokluğu ya da ovaryen doku için ayırt edicidir (Gustafson ve ark 1993).

Son bulgular AMH'nın üreme çağındaki kadında hayati önemi olduğunu göstermektedir. AMH primordial follikül havuzun azalmasında, folliküllerin primordial safhadan büyüme safhasına geçiş hızının düzenlenmesinde önemli role sahip görülmektedir. AMH, primordial follikül havuzunun tüketilme hızını yavaşlatarak, koruyucu bir rol oynamaktadır. AMH erken antral dönemde de FSH'a bağlı follikül büyümesini inhibe ederek, folliküllerin büyüme hızını düzenlemektedir (Durlinger ve ark 2001).

Andersen ve Byskov (2006)'un 35 antral follikül(çapları 3–8 mm) ve 32 pre-ovülatuar follikülden elde edilen follikül sıvısında Estradiol, Progesteron, AMH, İnhibin-B, ve İnhibin- A seviyelerini ölçmüşler. Antral folliküllerde Estradiol seviyesi 55 ± 19 nmol/L, preovülatör folliküllerde 2.31 ± 2.1 nmol/L, Progesteron antral folliküllerde 308 ± 91nmol/L, preovülatör folliküllerde 82.2 ± 5.1 nmol/L, AMH antral folliküllerde 790 ± 95 ng/mL, preovülatör folliküllerde 1,17 ± 0.14 ng/mL, İnhibin-B antral folliküllerde 71.4 ± 9.7 ng/mL, preovülatör folliküllerde 31.9 ± 4.1 ng/mL, İnhibin-A ise antral folliküllerde 3.4 ± 1 ng/mL, preovülatör folliküllerde 57.2 ± 5.3 ng/mL düzeylerinde bulmuşlardır.

Andersen ve Byskov (2006)'un yaptığı bu çalışma ile Durlinger (2001)' in çalışması arasında uyum söz konusudur. Her iki çalışmada AMH'nın primordial follikül havuzunun kapasitesini göstermesi bakımından önem arz etmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tablo 3.2 değerlendirildiğinde Puberta öncesi dönem grubunda TG, T.kolesterol, LDL, HDL, AKŞ, AMH düzeylerinin kontrol grubuna nazaran daha yüksek; FSH, Östrojen, LH ve Testosteron düzeylerinin ise daha düşük olduğu görülmektedir. Bu durum mevcut literatür verileriyle uyumludur. Buradaki verilerde AMH düzeyide ilerleyen yaşla birlikte bir azalmanın meydana geldiği görülmektedir (Lee ve ark 1996, Sarrafzade Rafici ve ark 1999, Dimitrou ve ark 2003, Şanlıer 2003).

Tablo 3.3 incelendiğinde hamilelerde TG, T.kolesterol, LDL, HDL, Östrojen, Testosteron, AMH düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek; LH ve AKŞ düzeylerinin ise diğerlerinin tam tersi olarak düşük olduğu görülmektedir. Bu durum mevcut literatür verileriyle uyumludur (Brody ve ark 1989, Üçüncü ve ark 1997, Mattoras ve ark 2001, Turan ve ark 2002, la Marca ve ark 2005, Lutterodt ve ark 2009, Dzaja ve ark 2009).

Tablo 3.4 incelendiğinde over kistli grupta TG, T.kolesterol, LDL, HDL, Testosteron, AKŞ, AMH, FSH düzeylerinin kontrol grubundan yüksek; Östrojen düzeyinin ise düşük olduğu ğörülmektedir. Bu verilerde mevcut literatür bilgileriyle uyumludur (Laven ve ark 2004, Petermann ve ark 2006, Crisosto ve ark 2007, Pellatt ve ark 2007).

Bu bilgiler çalışmanın amacını oluşturmuş olup imkânların elverdiğ ölçüde deneysel grup ve denek sayısı oluşturularak mevcut çalışma gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen bulgular diğer araştırıcıların (Lee ve ark 1996, de Vet ve ark 2002, Petermann ve ark 2006) sonuçlarıyla da uyumlu olarak AMH düzeylerinin puberta öncesi dönemde puberta sonrası döneme nazaran daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Yaşla birlikte AMH düzeyinde bir azalmanın meydana geldiğine bu verilerde işaret etmektedir. Overlerde meydana gelen kistlerle bağlantılı olarak AMH düzeyinde artışların meydana gelmesi ovaryen aktivitede meydana gelen Patolojik durumları da AMH'nın yansıttığına işaret etmektedir. Bu durum ve eldeki bilğiler AMH'nın ovaryen aktivite ile doğrudan ilişkili olduğunun kanıtıdır.

Bütün bu bilğilerin ışığında;

1-Daha fazla katılımcı ve daha dar yaş aralıklarında farklı çalışma gruplarında AMH düzeylerinin belirlenmesine yönelik çalışmaların yapılmasını tavsiye edebiliriz.

2-AMH eksikliği sonucunda daha fazla primordial follikül FSH tarafından stimüle edilir. Böylece daha fazla follikül büyüme evresine girer. Overlerinde AMH bulunmayan bir kız çocuğu 13 yaşında primordial folliküllerinin tamamını kaybeder ve menapoza girer (Durlinger ve ark 2002).

AMH düzeyinin erken dönemlerde ölçülmeye başlaması ileriki yaşlarda meydana gelebilecek infertilite gibi hastalıkların önlenmesi bakımından önem taşımaktadır. Bu yüzden AMH'nın rutin ölçümlerde kullanılmasının faydalı olacağını belirtebiliriz.

3-Hamilelerde plasental AMH düzeyinin ölçülmesi sonucunda bebek cinsiyetinin belirlenebileceğini hipotezinin doğruluğu bu alanda geniş katılımlı yapılacak bir araştırma ile belirlenebilir. Bu araştırma sonucunda bebek cinsiyeti ile AMH arasında bir ilişkinin bulunması AMH'yı ultrasona rakip yapabilir.

4-AMH seviyesinin belirlenmesi yardımcı üreme tekniklerinin başarısını önceden tahmin etme anlamında mevcut literatür bilgilerine göre bir ışık olmaktadır. Belirli bir eşik değerinin üstündeki AMH seviyesine sahip hastalarda bu tedavilerin başarı oranlarının çok yüksek olduğu belirtilmektedir. Bu konuda çok geniş katılımlı bir araştırmanın yapılması hem maddi hem de manevi açıdan bu hastaların doğru bir şekilde yönlendirilmelerine neden olabilir. Hekim açısından da bir teşhis kriteri olarak bu hormon kullanılabilir.

6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİNERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Puberta Öncesi Ve Sonrası Sağlıklı Kız Çocukları, Over Kistli Yetişkinler İle Hamilelerde AMH (Anti-Müllerian Hormon) ve Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırmalı Araştırmaları

Levent SARIYILDIZ

BİYOKİMYA (TIP) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA - 2010

'Puberta Öncesi ve Sonrası Sağlıklı Kız Çocukları, Over Kistli Yetişkinler İle Hamilelerde AMH (Anti-Müllerian Hormon) ve Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırmalı Araştırılması' adlı çalışma 25 Puberta öncesi,25 Puberta sonrası sağlıklı kız çocuğu (kontrol grubu), 25 over kistli yetişkin ve 25 hamileliğin 1.trimesterindeki gebe olmak üzere toplam 100 kişi üzerinde çalışıldı.

Kontrol grubu ve diğer üç gruptan kan örnekleri alınarak Trigliserid, T. Kolesterol, LDL, HDL, LH, Testosteron, Östradiol, AKŞ, AMH, FSH parametreleri çalışıldı. Çalışma sonucunda prepubertal dönemdeki 25 kız çocuğunda (7–12 yaş arası) ve kontrol grubundaki 25 kız çocuğunda (18–24 yaş arası) AMH değerini sırasıyla 3,56 ± 2,54 pg/dl; 3,46 ± 1,83 pg/dl olarak bulundu. Prepubertal dönemdeki kız çocuklarındaki AMH düzeyinin kontrol grubundaki kız çocuklarından yüksek olduğu fakat bu farkın istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemiştir (P=0,7636).

Yaptığımız çalışmada Over kistli grupta (18–24 yaş arası) ve kontrol grubunda AMH düzeyini ise sırasıyla 4,46 ± 2,44 pg/dL, 3,46 ± 1,83 pg/dl olarak bulundu. Over kistli grupta AMH düzeyi kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen bulunan bu farkın istatistiksel olarak bir öneminin olmadığı görülmektedir. (P=0,8690)

Hamileliğin 1.trimesterindeki kadınlarda (18–25 yaş arası) ve kontrol grubunda AMH değerini sırasıyla 3,54 ± 1,14 pg/dL, 3,46 ± 1,83 pg/dl olarak bulundu. Hamilelerdeki AMH seviyesinin istatistikî manada önemsiz düzeyde kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmektedir. (P=0,1253)

Çalışmanın sonucunda AMH düzeyinde ilerleyen yaşla birlikte istatistiksel olarak önemsiz düzeyde bir azalmanın meydana geldiği, Over kistli grupta ise AMH düzeyinde önemsiz bir yükselişin meydana geldiği görüldü. Hamileliğin ilk üç ayındaki gebelerde ise AMH düzeyinde minimal artışların meydana geldiği izlendi.

Anahtar Kelime: AMH, Over Kisti, Hamilelik, Puberta Sonrası.

7.SUMMARY

Comparative Study of AMH (Anti-Mullerian Hormone) with Some Biochemical Parameters in Healthy Prepubertal and Postpubertal Girls, Adults Who Have Ovary Cysts and Pregnants

Totally 100 persons were included in the study, which is called as "Comparative Study of AMH (Anti-Mullerian Hormone) with Some Biochemical Parameters in Healthy Prepubertal and Postpubertal Girls, Adults Who Have Ovary Cysts and Pregnants". 25 people were in prepubertal period, 25 people were in postpubertal period (as thought of control group), 25 people were suffering from ovary cyst and 25 people were in first trimester of the pregnancy.

In all groups, blood samples were taken to analyze the levels of triglyceride, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, LH, Testosterone, estradiol, fasting glucose, AMH, FSH. The levels of AMH have been found in prepubertal girls (7-12 years old) and control group (25 people, 18-24 years old),respectively 3,56±2.54 pg/dl and 3,46±1.83 pg/dl.However, the AMH levels were higher in prepubertal group than the control group; these differences were not statistically significant (p=0.736).

The present study, the levels of AMH have found as 4,46 ± 2,44 pg/dl and 3,46 ± 1,83 pg/dl in group of people who have suffering from ovary cyst and in control group, respectively. However, the AMH levels were higher in group of with ovary cyst than the control group; it has been considered that these differences were not statistically significant (p=0.8690).

The levels of AMH have been found in first trimester of pregnancy (18-25 years old) and control group as 3,54 ± 1,14 pg/dl and 3,46 ± 1,83 pg/dl, respectively. The differences between the groups were not statistically significant (p=0.1253).

Result of the present study shows that, AMH levels decrease insignificantly with the declining age and increase insignificantly in group of with ovary cyst. Furthermore, it is determined that in first trimester of the pregnancy AMH levels show minimal increases.

Key words: AMH, Ovary Cysts, Prepubertal and Postpubertal girls.

8.KAYNAKLAR

1.Akkuş İ,Gürbilek M,Çağlayan O. Öğrenciler, Teknisyenler ve Doktorlar için Klinik Biyokimya El Kitabı.1997:115–163.

2.Aksoy M. Beslenme Biyokimyası. Hac. Ün. Beslenme ve Diyetetik Böl, Hatipoğlu Yayınları 2000:114–131.

3.Allard S, Adin P, Gouedard L, Di Clemente N, Josso N, Molecular mechanism of hormone mediated müllerian duct regression: involment of beta catenin Development 2000:127: 3349–60

4. Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, Georg M, Lenson LM. Human follicle fluid vascular endothelial growth factor concentrations are correlated with luteinization in spontane ously developin follicles. Human Reprod 1998; 13: 1144 – 1147.

5.Andersen CY, Byskov AG. Estradioland regulation of AMH, İnhibin A and İnhibin B secretion. analysis of small antral and preovulatory human follıcles fluıd. J Clin Endocrinology and Metabolısm 2006;91(10):4069–79

6.Apter D, Butzow TL, Laughlin GA, Yen SS. Gonadotropin-releasing horm one pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. J Clin Endocrinol Metab. 1993; 76: 940-949.

7.Apter D, Cacciatore B, Alfthan H, Stenman UH. Serum luteinizing hormone concentrations increase 100-fold in females from 7 years to adulthood, as measured by time-resolved immunofluorometric assay. J Clin Endocrinol Metab. 1989; 68: 53-57.

8.Arısan A.Propedötik Kadın-Doğum Kitabı. Çeltüt Yayınevi İstanbul 1993(19);115–124

9.Atasü T,Şahmay S.Jinekoloji kitabı. Nobel Tıp Yayınevi İstanbul 2001:(2);339–347

10. Baarends WH, Uilenbroek JT, Kramer Phoogerbrugge JW, Van Leuwen EC, Themmen AP, Grotegoed JA. Anti-müllerian hormone and anti mullerian hormone type II receptor Messenger ribonucleic ocid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle and gonodo tropin-induced follicle growth Endocrinology 1995; 136: 4951 – 4962.

11. Baarends WM, Van helmond MJ, Post M, et all. A novel member of the transmembrane serine/ threonine kinase receptor family is specifally expressed in the gonads and in mesenchymal cells adjacent to mülleriam duct. Development 1994; 120: 189-197.

12. Baenziger JU. Glycosylation: to what end for the glycoprotein hormones (editorial)? Endocrinology 1996; 137: 152-1522

13. Beastall GH, Fergusan KM, O' reilly DSJ, Seth J, Sheridian B. Assays for follicle stimulating hormone and luteinizing hormone. Guidines for provision of a clinical biochemistry service Ann Clin Biochem 1987; 24; 246–262.

14. Behringer RR. the invivo roks of müllerian inhibiting substance Curr. Top. Dev. Biol 1999; 29: 171- 187.

15. Behringer RR, Finegold MJ, Cate RL. Müllerian inhibiting substance function during mammalian sexual development Cell 1994; 79: 415 – 425.

16. Berek J. S. Navak Jinekoloji 2004; 13: 159 – 168.

17. Bergada I, Rojas G, Ropelato G, Ayuso S, Delgada C, Campo S. Sexual dimorphism in circulating monomeric and dimeric inhibins in normal boys and girls from birth to puberty. Clin Endocrinol. 1999;51: 455-560.

18. Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. J Pediatr. 1987; 11: 481.

19. Bourguignon JP, Gerard A, Alvarez ML, Franchimont P. Neuroendocrine mechanism of onset of puberty. Squential reduction in activity of inhibitoryand facilitatory N-Methyl-D-aspartate receptor. The Journal of clinic investigation 1992;90(5):1736–44

20. Boyar RM, Finkelstein J, Roffwarg H,Kapens S,Weitzman E,Hellman L. Synchronization of augmented luteinizing hormone secretion with sleep during puberty. N Engl J Med. 1972; 287: 582-586.

21. Boyar RM, Rosenfeld RS, Kapen S, Finkelstein Jw, Roffwarg Hp, Weitzman Ed, Helman L. Simultaneous augmented secretion of luteinizing hormone and testosterone during sleep. J Clin Invest. 1974; 54: 609-618.

22. Brody A, Veland K, Kase N. Endocrine disorders in pregnancy. Appleton and Lange 1989; 247 – 272.

23. Bucler JMH. Puberty. In: Bucler JMH (ed). A Referance Manuel of Growth and Development. 2 rh Ed. Oxford, Blacwall Scil, 1997; 64-68

24. Burns KH, Yan C, Kumar TR, Matzuk MM. Analysis of ovarian gone expression in follicle – stimulating hormone beta knock out mice Endocrinology 2001; 142: 2742 – 2751

25. Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity ADA 64 nd Ann val Meeting June San Fransisco 2002; 14 – 18.

26. Carre – Eusebe D, Imbeaud S, Harbison M, New ML, Josso N, Picard JY. Variants of the Anti-mullerian hormone gene in a compound and his family Hum Genet 1992; 90: 389 – 394.

27. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C,et al. Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. Cell 1986;45:685–698

28. Cavallo A, Zhou XH. LHRH test in the assesment of puberty in normal children. Horm Res. 1994; 41: 10-15.

29. Chen G, Shinka T, Kinoshita K, Yan HT, Ivamoto T and Nakahori Y. Roles of estrogen receptor alpha(ER alpha) in regulation of human müllerian inhibitory substance (MIS) promoter Jmed invest 2003; 50: 192 – 198.

30. Christine LC, Yong S, Amy GB. Relation ship between serum mullerian inhibitingsubstance andother reprotuctive hormones in untreated women with PCOS and normal women Fertility and Sterility 2002; 77(1): 141 – 146.

31. Cook CL, Siow Y, Taulor S, Fallat ME. Serum müllerian inhibiting substance levels during normal menstrual cycles Fertil and Steril 2000; 73: 859 – 861.

32. Cousins L. Insulin sensitivity in pregnancy. Diabetes (40 Suppl) 1991 (2); 39 – 43.

33. Courant F,Aksglaede L,Antignac JP, Monteau F,Sorensen K,et al. Assessment of cırculatingsex steroid levels in prepubertal and Pubertal boys and girls by anovel ultrasensitive gas chromatography tandom mass spectrometry method. J Clin Endoc. Metab 2010;95(1):82-92

34. Cramer DW, XU H, Harlow BL. Family History as apredictor of early menopause Fertil Steril 1995; 64: 740 – 745.

35. Crisosto N, Codner E, Maliquen M, Echiburu B, Sanchez F, Petermann T. Anti-mullerian Hormone levels in prepubertaldoughters of women with polycystic Ovary Syndrome J Clin Metab 2007 Jul 92(7): 2739 – 2743.

36. Crofton PM, Evans AE, Groome NP, Taylor MR, Holland CV, Keinar CJ. Dimeric inhibins in girls from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and estradiol. Clin Endocrinol (Oxf). 2002; 56: 223–230.

37. Cupisti S, Dittrich R, Mueller A, Strick R, Stiegler E, Binder H, Beckmann MW, Strissel P. Correlation between anti-müllerian hormone inhibin B and activin A in follicular fluid in VF/CS patients for assessing the maturation and developmental patential of oocytes. eurJ. Med. Res. 2007; 12(12) 604–608.

38.Çimen S, Öztekin Ö, Gencer M, Muluk E. Kadın üreme hormonları ve Leptin düzeylerinin Polikistik over sendromu etiopatogenezindeki yeri. Ege Tıp Dergisi 2003;42(2) 127–131.

39. Daniel RR, Metzger BE, Freinkel N: Carbonhydrate Metabolism in pregnancy XI Response of Plasma glukogan to Overnight fast and oral glucose during normal prognancy and gestational diabetes. Diabetes 1974 (23); 771 – 776

40. De Vet A, Laven JS de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Anti müllerian hormone serum levels: a putative marker for overian aging 2002; 72: 357 – 362.

41. Demir A, Voutilainen R, Juul A, Dunkel L, Alfthan H, Skakkebeak ME, Stenman UH. Increase in first morning voided urinary luteinizing hormone levels precedes the physical onset of puberty. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81: 2963–2967.

42.di Clemente N, Ghaffari S, Pepinsky RB, Pieau C, Jossp N, Cate RL, Vigier B. A quantitative and interspcific test for biological activity of anti – müllerian hormone: the fetal ovary aromatase assay Development 1992; 114: 721 – 727.

43.di Clemente N, Wilson C, Foure E, Boussin L, Carmillo P, Tizard R, Picard JY, et all. Cloning expression and alternative splicing of the receptor for Anti-müllerian hormone Mol endocrinol 1994; 8: 1006- 20.

44. Dimitriou T,Maser-Gluth C,Remer T;Adrenocortikal activity in healty children associated with fat mass. AMJ Clin Nutr.2003;77:731–736

45. Driscoll DA. Policystic Ovary Syndrome in adolescence Ann NY acad sci 2003; 997: 49 – 55.

46. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome Diabetes 1989; 38: 1165 – 74.

47. Durlinger ALL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM,Rose UM; et all. Anti-müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle devlopment in the mouse ovary: Endocrinology 2001 Nov 142 (11): 4891–99.

48. Durlinger ALL, Kramer P, Karels B, de jong FH, Uilenbreek JT, Themmen AP. Control of priamordial follicle recruitment by anti-müllerian hormone in the mouse ovary. Endocrionology 1999; 140:5789–96.

49. Durlinger ALL, Visser JA, Themmen APN. Regulation of ovarion function; The role of Anti-Müllerian Hormone. Reproduction 2002; 124: 601 – 609.

50. Dzaja A, Wehrle R, Lancel M, Pollmacher T. Elevated estradiol plasma levels in women with restless legs during pregnuncy Sleep 2009 February 1; 32(2): 169 – 174.

51. Erickson GF, Magoffin DA, Garzo VG, Cheung AP, Chang RJ. Granulosa cells of polycystic ovaries are they normal or abnormal? Hum Reprod 1992; 7: 293 – 299.

52. Erickson GF, Magoftin DA, Dyer CA, Hofeditz C. Overian androjen producing cells: a review of structurel function relationships Endocr Rev 1985; 6: 371 – 399.

53. Fanchin R,Mendez LDH, Frydman N, Gougeon A, di Clemente N, Frydman R, Taieb J. Anti Müllerian hormone concencrations inte follicular fluıdof preovulatory follicle are predictive of implantion potential of ensuing embryo obtained in vitro fertilization. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:1796-1802

54. Fanchin R, Schanauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R and Taieb J. Serum Anti-müllerian hormone is more strongly related toovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH onday 3. Hum Reprod 2003; 18: 323 – 327.

55. Flicori M, Campaniello E, Michelacci L. Gonadotropin releasing hormone (GnRH) anolog supression renders polycystic ovarian disease patients more susceptiple to ovulation induction with pulsatile GnRH. JClin Endocrinol Metab 1988; 66: 327 – 333.

56. Freaman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Starus JF 3 rd. Association of anti-müllerian hormone levels withobesity in late reproductive age women, Fertiland steril 2007; Jan 87 (1) 101–106.

57. Futterweit W. Polycystic Ovary syndrome clinical peripectives and management; Obstet Gynecol Surv 1999; 54(6): 403 – 415.

58. Garibaldi LR, Picco P, Maiger S, Chevli R, Atejo TJr. Serum luteinizing hormone concentrations, as measured by a sensitive immunoradiometric assay, in children with normal, precocious or delayed pubertal development. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 72: 888-898.

59. Gibaldi M. Prevention and treatment of asteoporosis; does the future belong to hormone replacement therapy? J Clin Pharmacol 1997; 37: 1087 – 99.

60. Gibson RS. Principles of Nutritional Assessment. Oxford University Press New York 1990.

61. Gillmer MDG, Beard RW, Ouckley NW. Divrnal plasma FFA profiles in normal and diabeticpregnancies. Br Med J 1977 (2); 670 – 673.

62. Gluek CJ, Fallat FW, Scheel D. Effects of estrogenic compouds on tryglyceride kinetics. Metabolism 1975 (25); 537.

63. Gougeon A. Regulatin of ovarian follicular development primates: fact and hpotheses. Endocr. Rev. 1996; 17: 121 – 55.

64.Gözükara E. Biyokimya1,İnönü Ün. Biyokimya A.B.D. Nobel Tıp Kitapevi 1997;3.248–49.

65. Grimes DA, Hughes JM. Use of multiphasic Oral controceptives and hospitalizations of women with functional ovarian cyst in the United States obsted Gynecol 1989; 73: 1037 – 1039.

66. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodgor FE, Mather JP, Mcneilly AS. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81: 1401–1405.

67. Grumbach MM, Kaplan SL. Fetal Pituitary Hormones and The Maturatinon of Central Nervous System Regulation of Anterior Pituitary Function. In: Gluck L (ed). Modern Perinatal Medicine. Chicago, Year Book Medical, 1974; 247–271.

68. Grumbach MM. Onset of puberty. In: Berenberg SR (ed). Puberty, Biologic and Social Components. Leiden, HE Stenfert Kroese, 1975; 1-21.

69. Gustafson ML, Lee MM, Asmundson L, MacLoughlin DT, Donahoe PK. Müllerian Inhibing Substance in the diagnosis and management of intersex and gonadol abnormalities J Pediatr Surg 1993 (28): 439 – 444.

70. Gruijters MJG, Visser JA, Durlinger AL, Themmen AP. Anti- müllerian hormone and it's role in ovarian function Mol Cell Endocrinol 2003; 211 (1–2): 85–90.

71. Guyton CA, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji, Nobel Tıp Kitapevi 1996(9)1040

72. Halpin Dmg, Jones A, Fink G. Post natal overian follicle development in the hypogonadal (HPG), and normal mice and associated ehanges in the hypothalamic pituitary axis j Reprod Fertil 1986; 77: 287 – 296.

73. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptomps of polycystic ovaries and polycystic ovary sysndrome Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004; 18: 671 – 683.

74. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M. İntermediary Metabolism in Pregnancy. Diabetes 40 Suppl 1991.

75. Himelstein Braw R, Byskov AG, Peters H, Faber M. Follicual atresia in the infant human ovary; J Reprod Fertil 1976; 46: 55 – 59.

76. Hirobe S, He WW, Gustafson ML, MacLaughlin DT, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance gone expression in the cycling rat ovary corralates with recruited or graafian follicle selection Biol Reprod 1994; 50: 1238 – 1243.

77. Hirobe S, He WW, Lee MMi Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance Messenger ribonucleic acid expression in granulosa and sertoli cells coincides with their mitotic activity. Endocrinology 1992; 131: 854 – 862.

78. Hudson PL, Dougas I, Donahoe PK, Cate RL, Epstein J, Pepinsky RB, MacLaughlin DT. An İmmunoassay to detect human mullerian inhibiting substance in males an femaks during normal development JClin Endocrinol Metab 1990; 76: 16 – 22.

79. Ibanez L, DiMartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche: normal variant of forerunner of adult disease? Endocr Rev. 2000; 21: 671–696.

80. Imbeaud S, Belville C, Messika – Zeitoun L, Rey R, Diclemente N, Josso N, Picard JY. A 27 base pair deletion of the Anti-mullerian type II receptor gene is the most common cause of the persistent mullerian duct syndrome Hum. Pol. Genet 1996; 5: 1269 – 1277.

81. Ingraham HA, Hirokawa Y, Roberts LM, Mellon SH, McGee E, Nachtigal MW, Wisser JA. Autocine and paracrine Müllerian inhibiting substance hormone signaling in reproduction Recent. Prog Horm Res 2000;55.53–67.

82. Jenner MR, Kelch RP, Kaplan SL, Grumbach MM. Hormonal changes in puberty. Plasma estradiol, LH, and FSH in prepubertal children, pubertal females, and in precocious puberty, premature thelarche, hypogonadism, and in a child with a feminizing ovarian tumor. J Clin Endocrinol Metab. 1972; 34: 521–530.

83. Johnson MR, Carte G, Grint C, Light man SL. Relation Ship between ovarian steroids, gonatropin and relaxm during the menstrual cycle Acta Endocrinal 1983:129/2:121-125.

84. Joshi R, Dunaif A. Ovarian disorders of pregnancy Endocrinol Metab Clin North Am 1995; 24: 153 – 169.

85. Josso N, Legeai L, Forest MG, Chaussain JL, Brauner R. An enzyme linked immunoassay for anti-mullerian hormone: a new tool fort he evaluation of testicular function in infants and children JClin Endocrinol Metab 1990; 70: 13 – 27.

86. Josso N. Purification de I'hormone anti – müllerianne a I aided'un anticorps monoclonal. Ac Science 1977; 447 – 450.

87. Jost A. Reserches sur la differenciation sexvelle de I'embryon de lapin Archieves d'Anotomie Microscopique et de Morphologie Experimentale 1947; 36: 217 – 315.

88. Juhi UM, Rippegather G, Welter J, Zawta B. Important Facts on Reproduction Medicine / Fertility diagnozis, Ovestions and Answers 1994.

89. Kapen S, Boyar RM, Hellman L, Weitzman ED. Twenty-four-hour patterns of luteinizing hormone secretion in humans: ontogenetic and sexual considerations. Prog Brain Res. 1975; 42: 103–113.

90. Kesslak JP. Can estrogen play a significant role in the prevention of Alzheimer's disease? Neural Transm 2002; Suppl 227 – 239.

91. Kevenaar ME, Themmen AP, Laven JS, Wanschoor NM, Lips P, Pols HA, Lisser JA. Anti Mülerian hormone and Anti Müllerian Hormone Type–2 Receptor polymorphism are asociated with follicular phase estradiol levels in normo ovulatory women. Hum. Reprod 2007;22:1547-1554

92.Kılıç İ, Derman O, Kanbur N. Adolesan Jinekolojisi. Katkı Pediatri Dergisi 2005; 27(4): 293–316.

93.Kınık E. Adolesan dönemde fiziksel büyüme ve cinsel gelişme. Katkı Pediatri Dergisi 2000; 21(6): 720–740.

94. Kim JH, Seibel MM, Mac Laughlin DT, Donahoe PK, Ransil BJ, Hametz PA, Richards CJ. The inhibitory effects of MİS on epidermal Growth factor induced proliferation and progesterone production of human granulosa luteal-cells. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:911-917

95. Klimov AN, Gurevich VS, Nikiforava AA. Antioxidative activing of high density lipoproteins in vivo, Atherosclerosis,1993;10.31–1.

96. Knebelmann B, Bousin L, Guerrier D, Legai L, Kahn A, Jocco N, Picard JY. Anti-Müllerian Hormone Bruxelles. A nonse mutation associated with the persistent Müllerian duct syndrome. Proc Natl Acad Sci. 1991; 88: 3767–71.

97. Knight PG, Glister C.TGF-B super family memebers and ovarian follicle devolopment. Reproduction 2006;132:191-206

98. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar Miller M, Waggoner W, Boots LR, Aziz R. Prevalance of the polycystic Ovary Syndrome in unselected Black and White woman of the southeastorn United States: A Prostective study The Journal of ClinicalEndocrinology Metobolism 1998; 83: 2078 – 2082.

99. Knopp RH, Herrera E, Freinkel N. Carbonhydrate metabolism in pregnancy: VII. Metabolism of edipose tissve isolated from fed an fasted pregnant rats duringlate gestation. J clin Invest 1971 (49); 1438.

100. Kobayashi M, Nakano R, Ooshima A. İmmünohistochemi cal localization of pituitary gonadotropin and gonadal steroids confirms the two cells two gonadotropins hypothesis of steroidogenesis in the human ovary, J Endocrinol 1990; 126: 483 – 488.

101. Kuroda T, Lee MM, Ragin RC, Grove S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance production and cleavage is modulated by gonadotropins and steroids. Endocrinology 1991;129:2985-92

102.Kühl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM, Implications for diagnosis and management. Diabetes (Suppl 40) 1991 (2); 39 – 43.

103.la Marca A, Giulini R,Orvieto R,Volpe A.Anti Müllerian Hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. Human Reproduction 2005;20:156972

104. LaPolt PS, Matt DW, Lu JK. Progesterone implants delay age related declines in regular estrous cyclicity and the ovarian follicular reserve in Long-Evans Rats Biol Reprod 1998; 59: 197 – 201.

105. Laven JS, Muıders AG, Vısser JA, Themmen AP, Dejong FH, Fause BC. Antimüllerian Hormone Serum Concentrations İn normoovulatory women of reproductive age. J Clin Endocrinol Metab 2004, 89:318-332

106. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Hasegawa Y, Nota RA, Schoenfeld D, Mclaughlın DT. Müllerian Inhibiting Substance in Humans; Normal Levels From infancy to adulthood journal Clinical Endocrinology and metabolism 1996 (81): 571 – 76.

107. Lutterodt M, Byskov AG, Skouby SO, Tabor A, Yding AC. Anti -Müllerian hormone in pregnant women in relation to other hormones, fetal sex and in circulation of second trimester fetuses. Reprod Biomed 2009 May,18(5)694-99

108. Maffeis C. Waist Circumference and cardiovascularrisk factois in prepubertal childrenObes Res 2001; -(3): 179 – 187.

109. Massauge J. TGF- beta, signal transduation; Annurev Biochem 1998; 67: 753–791.

110. Matzuk MM, Burns KH, Viveiros MM, Eppig JJ. Intercellular communication in the mammalian ovary: oocytes carry the conversation. Science. 2002 Jun 21;296(5576):2178-80.

111. Mattoras R,Ruiz JI,Perfaaguda L,Barbazan MJ. Longitidinal study of fatty acids in plasma and erythrocyte phospolids during pregnancy.Perinat MED.2001;29(4):293-97

112. Mc Gee EA, Smith R, Spears N, Nachtigal MW, Ingraham H,Hsueh Aj. Müllerian Inhibitory Substance Induces Growth of Rat. Preantral ovarian follicles. Biol Reprod 2001; 64: 293–298.

113. Mc Natty KP, Makris A, Reinhold BN. Metobolism of androstenodione by human overian fissues in vitro with particular reference to reductase and aromatase activity, steroids 1979; 34: 429 – 443.

114. Melvin M, Grumbach and Dennis M. Styne. Puberty: Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology and Disorders. In: Larsen RP, Kronenberg MH, Melmed S (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 10th Edition. Philadelphia, 2002; 1117–1240.

115. Mijatoviç V, vander Mooren MJ, Stehouwer CD, Netelen JC, Kenemans P. Postmenopasual hormone replacement risk estimators for coronary artey disease and cardiovascular Protection –Gynecol Endoerinol 1999; 13: 130–144.

116. Mitamura R, Yano K, Suzuki N, İto Y, Makita Y, Okuno A. Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, testosteron, and estradiol secretion before the onset of female puberty in short children. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 1074–1080.

117. Montgomery R, Conway TW, SpectorAA. Biyokimya Olgu Sunumlu Yaklaşım 2000; 6: 596 – 597 of Women with PCOS Clinical Endoc an Met. 2006; 91:8 (3105–3109).

118. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. Harper'ın Biyokimyası. Barış Kitapevi 1993; (1): 656–660

119. Ojeda SR, Heger S. New thought on female precocious puberty. J. Pediatr Endocr. 2001; 14: 245–256.

120.Öcal G. Pediatrik Endokrinoloji. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). Pubertal fizyoloji. I. Baskı. Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2003; 137–155.

121. Pasquali R, Casimirri F, Venturolis AM, Marshell L, Reho S, Pezzoli A, Paradisi R. Body fat distrubition has weight independent effects on clinical, hormonaland metablic features of women with polycysticovary syndrome. Metabolism 1994; 43(6):706 – 713.

122. Pekcan G. Şişmanlığın tanımı ve saptanması 3. Uluslar arası beslenme ve diyetetik kongresi, Obezite sempozyumu, Hacettepe Universitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü 2000; 93 – 104.

123. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehad S, Mason H. Granulosacell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:240–245

124. Persson B, Lunell NO. Metabolic control in pregnancy Am Jobstet Gyncol 1975 (122); 737.

125. Petermann TS, Codner E, Maliqueo M, Echiburu B, Hitschfeld C, Crisosto N, et al. İncreased Anti-mullerian Hormone Serum Concentrations in prepubertal doughters of women with pCOS Clinical Endocrinology and Metebolism 2006 vol 91(8): 3105 – 3109.

126. Peters H, Byskov AG, Grinsteal J. Follicual growth in fetal and propubertal ovaries in humans and otherprimates, JClin Endocrinol Metab 1978; 7: 169 – 485.

127. Picon P. Action of the fetal testis on the development in vitro at müllerian duct in the rat Arc. Anat Micrise Morphol Exp 1983; 58 (1): 19.

128. Pigny P,Jonard S,Robert Y,Dewailly D.Serum AntiMüllerian Hormone as surrogate for antral follicle count for definition of Pcos.J Clin Endocrinol Metab 2006;91:941-45

129. Piltonen T, Morin PL, Koivunen R, Perheentup A, Ruokone A, Tapanainen JS. Serum antimüllerian hormone levels remain high abtil late reproductive age and decrerase during metformin therapy in women with PCOS. Hum. Reprod 2005;20:1820–26

130. Polson DW, Adams J, Wads Worth J, Franks S. Polycystic ovaries a comman finding in normal women. Lanset 1988; 1: 870 – 872.

131. Pricad JY, Josso N. Purification of testicular Anti-Mülleran hormone, allowng direct visualization of pure glycoprptein and determination of yield and purification factor . Mol Cell Endocrinol 1984;34(1) :23-29 puberty. Sequential reduction in activity of inhibitory and facilitatory N-metil-Daspartat reseptors. J Clin Invest. 1992; 90: 1736–1744.

132. Rajpert – De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, Muller J, Cate RC, Skakkebaek NE. Expression of Anti – Müllerian hormone during normal and pathological gonadol development: association with differentation of sertoli and Granulosa Cells J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3836 – 3844.

133. Ramirez I, Llobera M, Herrera E. Circulating triacylglycerois, lipoproteins and tissve lipoprotein lipase activies in rat Mothers and off spring during the perinanatal period. Effect of post maturity. Metebolism 1983 (32); 333 – 341.

134. Reiter EO, Grumbach MM. Neuroendocrine control mechanisms and the onset of puberty. Annu Rev Physiol. 1982; 44: 595-613.

135.Rey R.Anti-Müllerian hormone in disorders of sex determination and differentiation.Arq Bras Endocrinol Metabol 2005;49(1):26-36

136. Roberts LM, Hirokawa Y, Nachtigal MW, Ingraham HA. Paracrine-medisted apoptosis in reproductive tract development Dev. Biol. 1999; 208: 110 – 122.

137. Rosenfeld R. Puberty in female and its disorder. In: Sperling MA (ed). Pediatric Endocrinology. Saunders Cong, Philadelphia, 2002; 455-518.

138. Runnebaum B, Rabe T, Gynakologische Endokrinologie and Fortpflanzungsmedizin Springer Verlag 1994; 1: 17: 253-255.

139. Sarrafzade N, Rafiel M, Bushtam M. Lipid profiles in the İsfahan population on İsfahan cardiovascular disease risk factory survey Nutr J. İsfahan University 1999; 36: 4: 766 – 777.

140. Scott MG, Ladenson OLT, Green ED, Gast MJ. Hormonal evulation of female infertility and reproductine dis orders clin chem. 1989: 35: 620-630.

141. Seifer DB, Mac Laughlin DT, ChristianBP, Feng B, Shelden RM. Early follicularserum mullerian inhibiting substance levels are associa teal with ovarian response during assisted reprotuctive technology cycles Fertil Steril 2002: 77: 468 – 471.

142. Seria A. Body Mass Index, tricops, skinfold, and waist circumference in screening for adiposity in male children and adoles cents Acta Pediatr 2001; 90:4; 387 – 392.

143. Shand BL, Scott RS, Elder PA, George PM. Plasma adinopectin in over weight, non diabetic individuals with or without insulin resistance Diabetes Obes Metab 2003; 349 – 353.

144. Shoham Z. The clinicaltherapeutic window for luteini zing hormone in controlled ovarian stimulation – Fertil Steril 2002; 77; 6: 1170 – 1177.

145. Spratt DI, Crowley WFJ. Pituitary and gonadal responsiveness is enhanced during GnRH-induced puberty. Am J Physiol. 1988; 254: E652-E657.

146.SP SS (Statical package for social sciences) Version 15.0 Chicago İllinois USA, SPSS Inc; 2010

147. Stanger JD, Yovich JL. Reduced in vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during follicular phase. BrJ Obstet Gynecol 1985; 92: 385 – 393.

148. Styne DM, Grumbach MM. Puberty in boys and girls. In: Pfaff DW (ed). Hormone, Brain and Behaviour. Phladelphia, Elsevier, 2002; 661-716.

149.Şanlıler N:Gençlerde Biyokimyasal Bulgular, Antropometrik ölçümler vücut bileşimi, Beslenme Ve Fiziksel Aktive Durumlarının Değerlendirilmesi. Gazi Eğitim Fak. Dergisi 2005;3:47–73

150.te Velde ER, Scheffer Gj dorland M, Broekmans FJ, Fauser BC. Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging mol Cell Endocrinol 1998: 145:67-73.

151.te Velde ER, Van Leusden HA. hormonal treatment for yhe climacteric: allevation of symptoms and prevention of past menopausal disease Lanset 1994; 343:654-58.

152. Teixeria J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substanc, an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications Endoc. Rev. 2001; 22(5): 657-74.

153. Terasawa E, Luchansky LL, Kasuya E, Nyberk CL. An increas in glutamate relase, follows a decrease in GABA and the pubertal increase in. LHRH release in female monkeys. J Neuroendocrinol. 1999; 11: 275-282.

154. Turan F, Sezgin N, Özerol E, Bay A, Karabulut AB, Kafkaslı A, Akbaşak BS. Preeklampside Serum Lipit, Lipoprotein ve Lp(a) düzeyleri. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 9(3): 99 – 203.

155. Ueno S, Kurada T, MacLaughlin DT, Ragin RC, Manganaro TF, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance in the adult rat ovary during various stages of estrous cycle, Endocrinology 1989; 125: 1060 – 1066.

156.Üçüncü A, Ulusoy M, Özeren M, Aydemir V, Bozkaya H. Preeklamptik Gebelerde Lipid, Lipoprotein ve Apoprotein Düzeyleri: TKlin Jinekol Obs. 1997; 7: 14 – 16 .

157. Vale W, Bilezikjian LM. Rivier C. Reproductive and Other Roles of Inhibins and Activins. In: Knobil E, Neil JD (eds). Physiology of Reproduction. New York, Raven Pres, 1994; 1861-1878.

158. Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BCJM, Banesi LF, de Jong FH, Themmen AP. Serum Anti-mullerian Hormone levels. a novel meausure of ovarian reserve Hum Reprod 2002; 17: 3065 – 3071.

159. Vendola KA, Zhou J. Androgens stimulate early stages of folliculer growth in the primate ovary JClin İnvest 1998; 101: 2622 – 2629.

160. Vermesh H, Kletzky OA. Longitudinal evaliation of the luteal phase and it's transition into the follicular phase JClin Endocrinol Metab 1987; 65: 653 – 658.

161. Vermeulen A, Verdonek L, Kaufman JM. A cricital evaluation of simple methods fort he estimation of free testosterone in the serum JClin Endocrinol Metab 1999; 84: 1666 – 3672.

162. Visser J, de Jong F, Laven J, Themmen A. Anti-müllerian hormone: a new marker ovarion function Reproduction 2006; 131(1):1-9.

163. Visser JA, McLuskey A, Verhoef-past M, Kromer P, Grootegoed JA, Themmen APN. Effect of preantal exposure to diethyl stilbestrol on müllerian duct development in fetal male mice Endocrinology 1998; 139: 4244-51.

164. Vollman RF. The mestrual cyle. İns Friedman E. ed. Major Problems in objectics and gynecology, Philadelphia; WB Saunders, 1977: 1 – 193.

165. Wachs DS, Coffler MS, Malcom PJ, Chang RJ. Serum antimüllerian hormone concentrations are not altered by acute admistration of FSH in Pcosand normal women. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:1871-1874

166. Wajda KJ, Lucas JG, Marsh WL. Hyperreactio luteinalis Benign disorder masquerading as an ovarian neoplasm Arch Path Lab Med 1989; 113: 921 – 925.

167. Wassarman PM, Albertini DF; The physiology of reproduction, New York: Raven Pres, 1994: 240 – 244

168. Weenen C, Laveb J, Von Bergh A, Cranfield M, Grome NP, Witser JA, Gramer P, Fauser BC, Themmen AP. Anti- müllerian Hormone expression patter in thehuman ovary, potential implications for inital and ayclic follicle recruitment mol human reprod 2004; 10(2) :77–83

169. Weil SJ, Venobla K, Zhou J, Adesanya OO, Wang J, Okafor J, Wondy CA. Androgen and follicle stimulating hormone interactions in primate overian follicle development JClin Endocrinol Metab 1999; 84: 2951 – 2956.

170. Weil SJ, Venobla K, Zhou J, Adesanya OO, Wang J, Okafor J, Wondy CA. Androgen receptor gene expression in the primate ovary; cellular localization regulation and functional correlations JClin Endocrinol Metab 1998; 83: 1479 – 1485.

171. Wessey Metcalfe A, Wells C, Mcpherson K, Westhof C, Yeates D. Overian neoplasms, functional ovarian cysts and oral contraceptives. Br Med J Clin Res Ed. 1987; 294: 1518 – 1520.

172. Whelan EA, Sandler DP, McConnaughey DR and Weinberg CR. menstrual and reproductive characteristics and age at natural monopause Am J Epidemiol 1990; 131: 625 – 632.

173. Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S. premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystics ovary syndromes relevance to mechanism of anovulation. JClin Endocrinol Metab 1998; 83: 3984 – 3991.

174. Wilson JD, Foster DW. Williams text book of endocrinology WB Saunders Company, 8th Edition 1992; 993 – 1005.

175. Winer-Muram HT, Emerson DE, Muram D. The sonografic features of the peripubertal ovaries. Adolesc Pediatr Gynecol. 1989; 2: 160.

176. Winter JSD, Hughes IA, Reyes FI, Faiman C.Pitiutary gonadal relations in infancy. II. paterns of serum gonadal streoid concentration in man from birth to two years of age. J Clin Endocrinol Metab 1976;42:679–686

177. Xiao S, Robertson DM, Findlay JK. Effects of activin and follicle stimulating hormone (FSH) – supressing protein/follistatin on FSH receptors and differentation of cultured rat granulosa cells Endocrinology 1992; 131: 1009 – 1016.

178. Yamoto M, Shima K, Nakono R. Gonadotropin receptors in human ovarian follicles and corpora lutea throughout the menstrual cyle. Horm. Res. 1992; 37(Suppl 1): 5 – 11.

179. Yang WS, Lee WJ, Funahassi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Plasma adinopectin levels in owerweight and obese Asrans Obes Res 2002; 10: 1104 – 1110.

180. Yding AC, Rosendahl M,Byskov AG. Concentration of Anti-Müllerian hormone and İnhibin B in relation of steroids andage in follicular fluidfrom small antral follıcles. J Clin Endocrinol Metab 2008;14:320-340

181. Yong EL, Baird DT, Yates R, Reichert LE, Hillier SG. Hormonal Regulation of the growth and steroidogenic function of human granulosa cells JClin Endocrinol Metab 1992; 74: 842 – 849.

182. Yoshimura Y, Wallach EE. Studies on the mechanism(s) of mammalian ovulation. Fertil Steril 1997; 47: 22 – 34.

183. Zamorano PL, Mahesh VB, Sevilla LD, Brann DW. Excitatory aminoacid reseptors and puberty. Steroids 1998; 63: 268-270.

184. Zimmet P. The Global Scope of Diabetes and Obesite an epidemic in progress paradise lost Got Scientific Sessions of the American Diabetes Associations June 2000; 1 – 10.

10. ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Konya'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Konya'da tamamladı.1993 yılında Selçuk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nü kazandı ve 1997 yılında mezun oldu. 2001 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı'na Yüksek Lisans öğrencisi olarak girdi. 2004 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda Yüksek Lisansını tamamlayarak mezun oldu. 2005 yılında aynı bölümde doktora eğitimine başladı. Halen Dr. Faruk Sükan Doğum ve Çocuk Hastanesinde Uzman Biyolog olarak çalışmaktadır. Yabancı dili İngilizcedir.