



Adolesanlarda Polikistik Over Sendromu tanısında Anti Müllerien Hormon (AMH) ve İnsülin Like Peptit -3 (INSL3) 'ün tanısal değeri

Ayça Kömürlüođlu¹, E. Nazlı Gönç², Z.Alev Özön², Nurgün Kandemir²,
H. Nursun Özcan³, Ayfer Alikeşifođlu²

1-Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

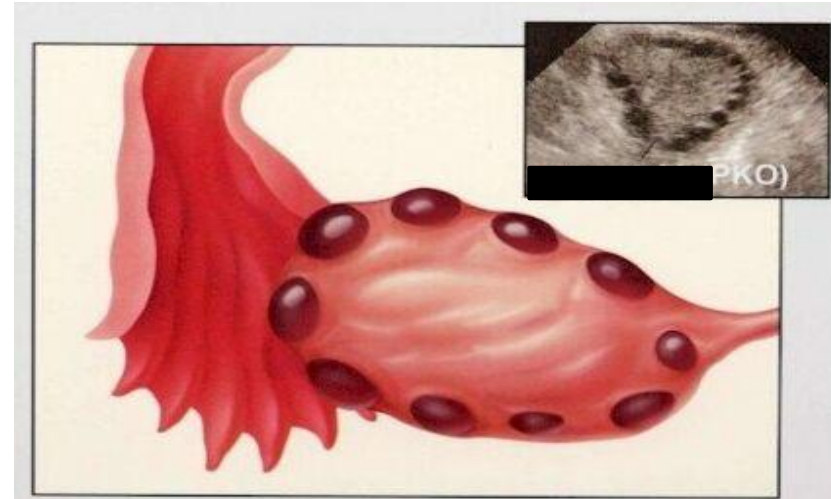
2-Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

3- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Çocuk Radyolojisi Bilim Dalı, Ankara



Giriş

- ▶ Polikistik over sendromu (PKOS) genetik ve çevresel nedenlerle ortaya çıkan kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize bir bozukluktur.



PKOS tanı kriterleri

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

*2012 NIH PKOS çalışmayı ile Rotterdam kriterleri yeniden gözden geçirilmiş.



Anti Müllerien hormon (AMH)

- ▶ Transforming growth faktör- β (TGF- β) ailesinin bir üyesi
- ▶ Sentezi overde preantral ve küçük antral follikülleri saran **granüloza hücrelerinde** yapılmaktadır.

Insulin Like Peptit- 3 (INSL3)

- ▶ İnsülin relaksin ailesinin yeni bir üyesidir.
- ▶ Küçük antral folliküllerdeki **teka hücrelerinden** ve korpus luteum ile over stromasından salınır.
- ▶ Over folliküllerinde teka interna hücreleri için bir biomarker olabileceği düşünülmektedir.

-
- ▶ PKOS'li hastalarda preantral ve küçük antral foliküller sayıca artmıştır, over stroması genişlemiştir.

Bu nedenle PKOS olgularında

- ▶ AMH ve INSL3 düzeylerinin normal bireylere göre yüksek bulunması öngörülmekte
- ▶ Tanı ve izlemde bir belirteç olarak kullanılabilirliği tartışılmaktadır.



Amaç

- ▶ AMH ve INSL3 ile ilgili adolesan döneme ait az sayıda çalışma bulunmaktadır.
- ▶ Bu çalışmanın amacı, adolesan yaş grubunda polikistik over sendromu olan olgular ile kontrol grubundakilerin
 - ✓ Serum AMH ve INSL3 düzeylerini saptamak ve
 - ✓ PKOS 'de tanı belirteci olarak kullanımını değerlendirmektir.



Yöntem ve Gereç

Vaka grubu	Kontrol grubu
2003 Rotterdam ve 2012 NIH çalışmayı kriterlerine göre PKOS tanısı alan 12-18 yaş arası 50 kız olgu	Aynı yaş grubunda 25 sağlıklı adolesan

- Tedavi alan PKOS tanılı olgular çalışma grubuna alınmadı.
- İlk menarş tarihinden itibaren en az 2 yıl ve üzerinde bir süre geçmesi şartı arandı.



PKOS tanılı olgular mensturasyon düzeni açısından

- Normal (n=11)
- Oligomenoreik (n=34)
- Amenoreik (n=5)

olarak 3 gruba ayrıldı.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerden

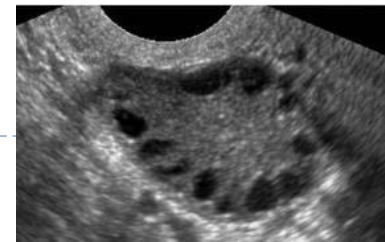
- LH
- FSH
- E2
- Testesteron
- Androstenedion
- DHEA-S
- SHBG
- 17 OH progesteron
- AMH
- INSL3


düzeyleri çalışıldı.



Pelvik Ultrasonografi (USG): HÜTF Radyoloji bölümünde, hastalara ait bilgileri bilmeyen tek bir **pediatrik radyolog** tarafından yapıldı.

	SAĞ OVER	SOL OVER
Boyut		
Hacim		
<5 mm follikül sayısı		
5-10 mm follikül sayısı		
>10 mm follikül sayısı		
Endometrium çift duvar kalınlığı		



-
- ▶ Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı.
 - ▶ Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi. (Proje ID:668, 014 D07 101 004-668)
-
- 

Klinik bulgular

	PKOS grubu	Kontrol grubu	P değeri
Yaş	15,9 yıl (\pm 1,13)	15,7 yıl (\pm 1,21)	0,36
Menarş yaşı	12,2 (\pm 0,11)	12,4 (\pm 1,25)	0,54
Vücut ağırlığı(kg)	66,76 (\pm 17,02)	54,44 (\pm 7,6)	<0,01
Boy (cm)	160,1 (\pm 6,3)	161,7(\pm 7,16)	0,34
VKi (kg/m²)	25,9 (\pm 6,08)	20,7 (\pm 2,23)	<0,01
F&G skoru	16,14 (\pm 6,7)	4,92 (\pm 2,06)	<0,01



Veriler ortalama \pm SS olarak gösterilmiştir

Laboratuvar bulguları

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

USG bulguları

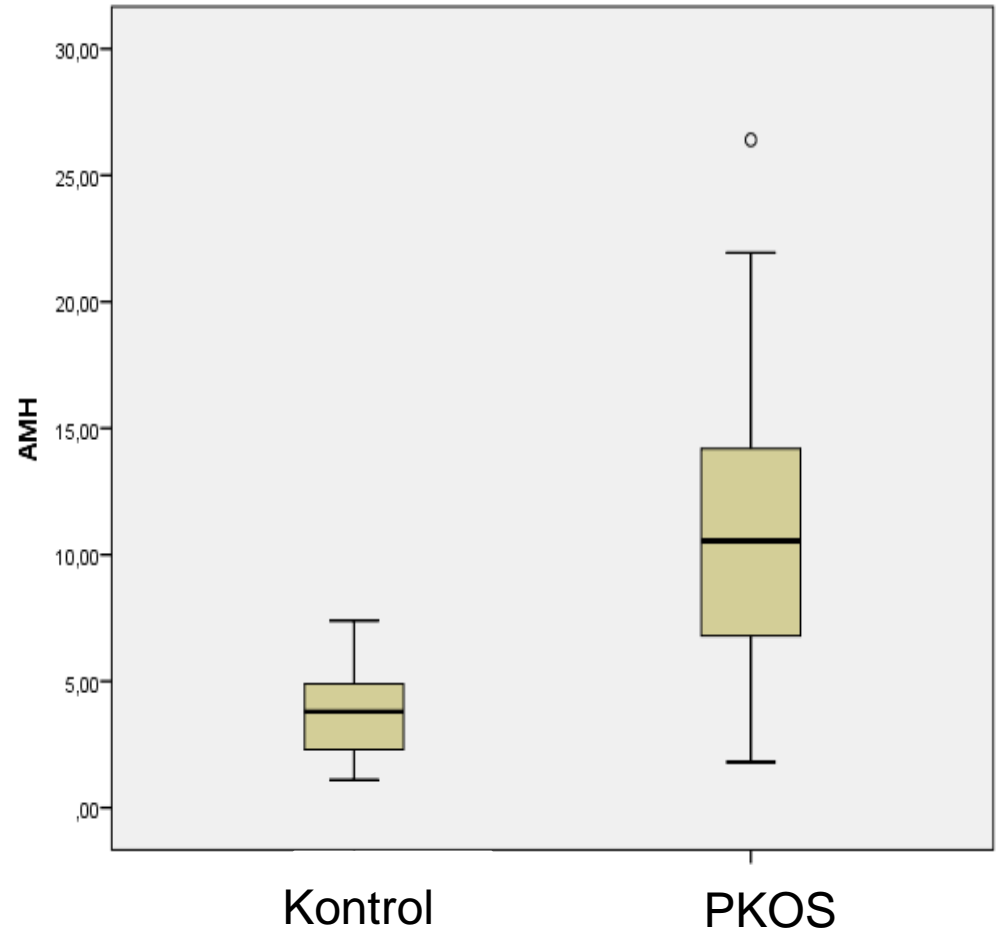
	PKOS grubu	Kontrol grubu	P değeri
★ Ortalama over hacmi (cm ³)	13,99 (±5,22)	9,70 (±3,64)	<0,01
Sağ over hacmi (cm ³)	14,76 (±6,69)	10,6 (±4,78)	0,003
Sol over hacmi (cm ³)	13,22 (±5,29)	8,75 (±3,80)	<0,01
<5 mm'lik follikül sayısı	20,2 (±8,8)	6,2 (±5,5)	<0,01
5-10 mm'lik follikül sayısı	6,8 (±9,3)	8,3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

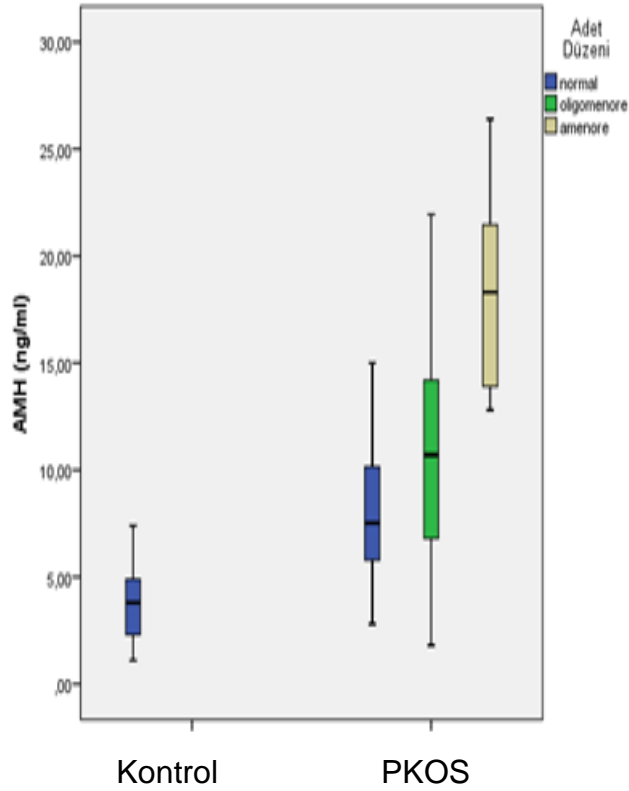
AMH düzeyi

- PKOS grubu
11.1 ($\pm 5,42$) ng/ml

- Kontrol grubu
3.76 (± 1.75) ng/ml

$P < 0.01$





- ▶ PKOS grubunda AMH düzeyi adet düzenine göre incelendiğinde,
- ▶ Normal menstruel siklusları olan grupta $8,09(\pm 1,06)$ ng/ml
- ▶ Oligomenoreik grupta $11,1(\pm 0,85)$ ng/ml
- ▶ Amenoreik grupta $18,5(\pm 2,49)$ ng/ml idi.
($p < 0,01$)

INSL3 düzeyi

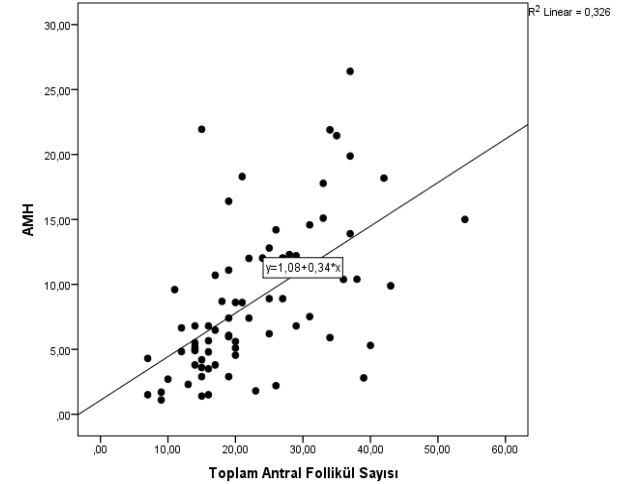
- PKOS grubunda 0,23 ($\pm 0,18$) ng/ml
 - Kontrol grubunda 0,22 ($\pm 0,15$) ng/ml
- ($p=0,80$)

- INSL3 düzeyleri adet düzenine göre incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,98$).

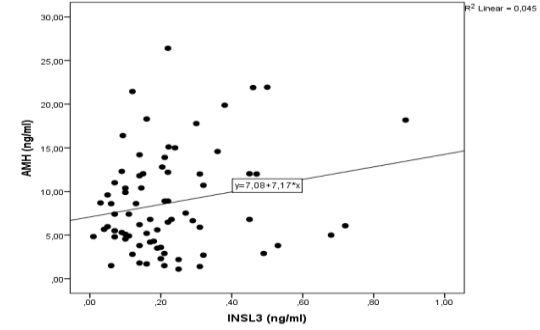


AMH ile pozitif korelasyon gösteren parametreler

- ▶ Testosteron ($r=0,59$ $p<0,01$)
- ▶ Androstenedion ($r=0,524$ $p<0,01$)
- ▶ LH düzeyi ($r=0,462$ $p<0,01$)
- ▶ LH/FSH oranı ($r=0,448$ $p<0,01$)
- ▶ F&G skoru ($r=0,49$ $p<0,01$)
- ▶ Ortalama over hacmi ($r=0,496$ $p<0,01$)
- ▶ Ortalama antral follikül sayısı ($r=0,62$ $p<0,01$)
- ▶ INSL3 düzeyi ile bu parametreler arasında ilişki saptanmadı.

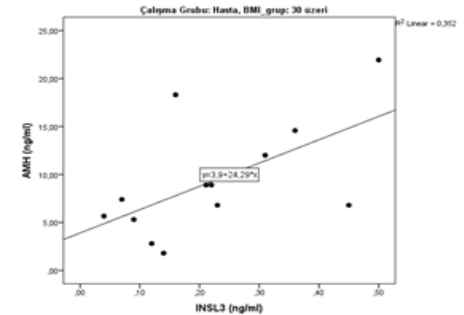
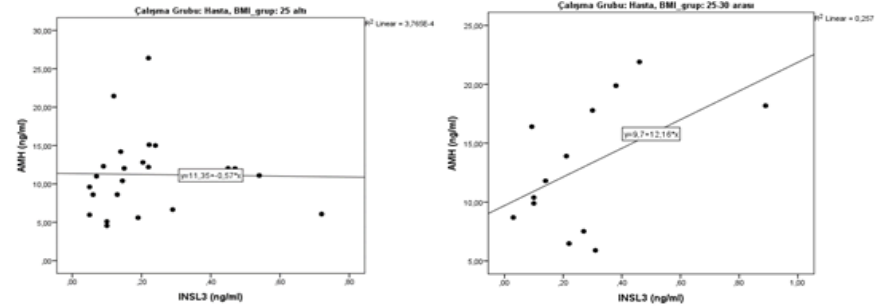


- ▶ PKOS grubunda AMH düzeyi ile INSL3 arasında orta şiddette doğru yönde bir korelasyon vardır ($r=0,35$) ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,012$).



- ▶ VKİ 'ye göre AMH ve INSL3 arasındaki korelasyon incelendiğinde, fazla kilolu ve obez bireylerde AMH ve INSL3 arasında kuvvetli bir ilişki vardır ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

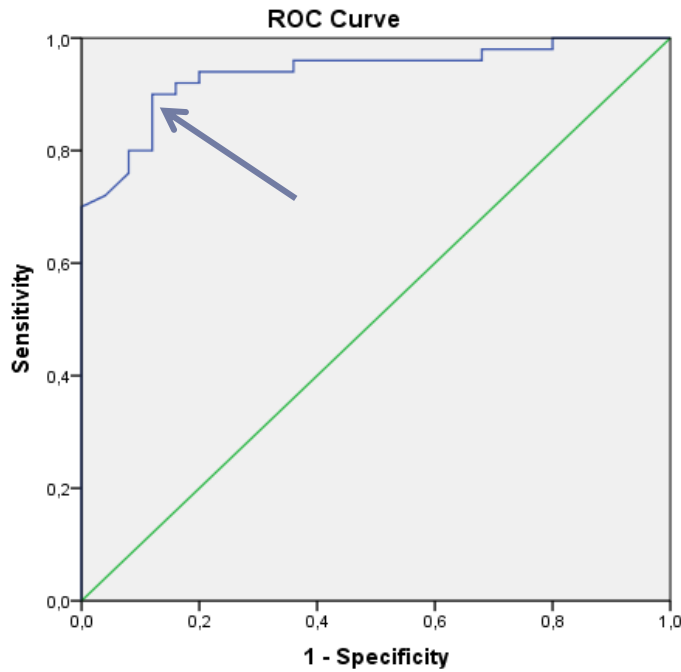
($r=0,532$ $p=0,05$ ve $r=0,595$ $p=0,032$)



AMH tanısal değeri

- ▶ ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda serum AMH düzeyinin PKOS tanısı öngörmede tanısal değeri olduğu görülmüştür.
- ▶ (Eğri altında kalan alan: 0,938, %95 güven aralığı 0,88-0,99, $p < 0,01$).





Diagonal segments are produced by ties.

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



Tartışma

Literatürden AMH tanı kestrim değeri örnekleri

	AMH cut-off değeri	Sensitivite(%)	Spesifite(%)
★ Li L et al.	8 ng/ml	%61,7	%70
Falat M et al.	7.01 ng/ml	%92	%67
★ Pinola P et al.	6.01 ng/ml	%33.3	%80
Wiweko B et al.	4.45 ng/m	%76.1	%74,6
Sahmay S et al.	3.94 ng/mL	%80	%89.8
Salmassi A et al.	3.9 ng/ml	%93	%97
★ Sopher et al.	3,4 ng /ml	%75	%72,3
Zadehmodarres S et al.	3.15 ng/ml	% 70.37	%77.36

Serum AMH düzeyinin adolesan dönemde PKOS tanısı öngörmeye tanısal değeri olduğu görüldü.

5,05 ng/ml düzeyi

- ✓ %94 sensitivite,
- ✓ %80 spesifite,
- ✓ %90.4 pozitif prediktif değeri ,
- ✓ %87 negatif prediktif değeri ile tanı kestirim değeri olarak belirlendi.

- AMH düzeyinin androjen düzeyleri ve follikül sayısı ile ilişkili olması bir tanı kriteri olabileceğini göstermektedir.



-
- Erişkin PKOS olgularından farklı olarak adolesan yaş grubunda INSL3'ün tanı belirteci özelliği taşımadığı görüldü.
 - INSL3 için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
-
- 