

Polikistik Over Sendromu tanısında Anti-Müllerian Hormon

Prof. Dr. Sezai Şahmay

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

www.sahmay.com
www.jinekolojik.org

Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Polikistik over sendromu (PKOS), klinik olarak hiperandrojenizm (HA) bulgularına yol açan bir ovaryal disfonksiyondur. PKOS, en sık görülen hiperandrojenizm nedeni olup, gerçekte metabolik bir bozukluğun overlerdeki yansımasıdır.

PKOS, reproduktif çağıdaki kadınlarda heterojen özellikte hiperandrojenizm ve sıklıkla da oligo-anovülasyon gibi ovaryal disfonksiyona (OA) neden olan, ultrasonografide polikistik over morfolojisi (PKOM) ve farklı fenotiplerle ortaya çıkan bir endokrin patolojidir^{1,2}.

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

	NIH (1990)	Rott (2003)	AES (2006)
Hyperandrojenizm	+	+/-	+
Oligo/amenore	+	+/-	+/-
PKOM (USG)		+/-	+/-

Tablo-1:PKOS tanısında kullanılan 3 tanı sistemi

Günümüzde kabul görmüş ve kullanılan 3 tanı kriterlerinde de ortak özelliğin, ağırlıklı olarak, subjektif nitelik taşıyan, klinik ve ultrasonografik bulgulara dayanmasıdır. PKOS tanısında kullanılan 3 tanı kriteri aşağıda açıklanmıştır (tablo-1);

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

Aşağıdaki 2 kriter;

- 1.Oligo ve/veya anovülasyon (OA),
- 2.Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm (HA) bulguları

(Rott) Rotterdam kriterleri (2003)⁴:

Aşağıdaki 3 kriterden 2'si

1. Oligo ve/veya anovülasyon (OA)
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm (HA) bulguları
3. Polikistik Over Morfolojisi (PKOM)

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

Aşağıdaki kriterler;

- 1.Hiperandrojenizm :Hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi (mutlaka olmalı)
- 2.Ovarian disfonksiyon:Oligo-anovülasyon ve/veya PKOM

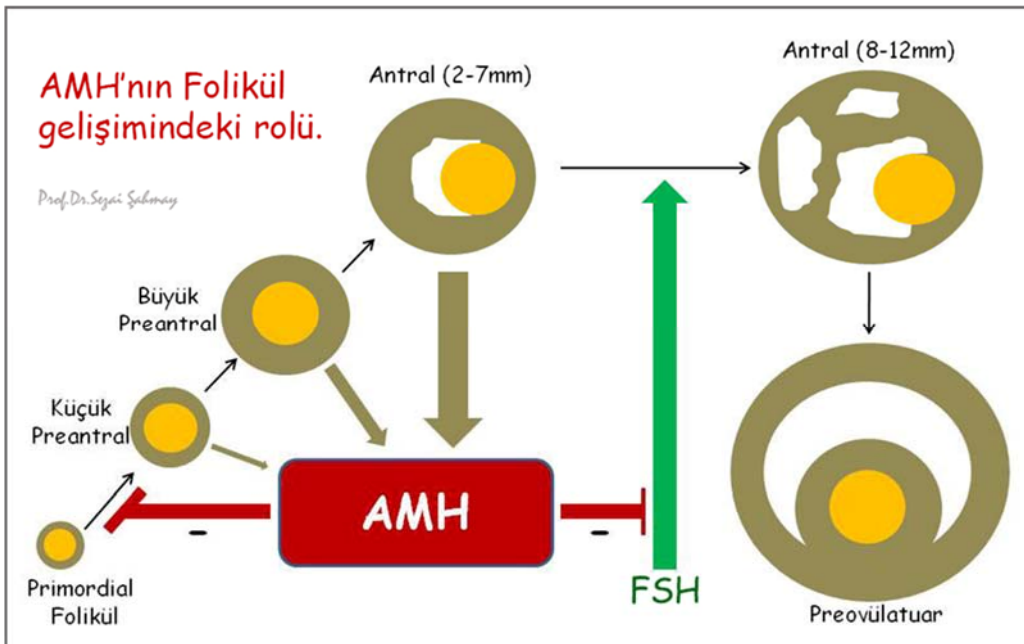
Her 3 tanısal sistemde de, androjen fazlalığına neden olan diğer hastalıkların ekarte edilmesi gerekmektedir. Androjen fazlalığına neden ve ekarte edilmesi gereken, diğer hastalıklar; non-klasik adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, androjen etkili ilaç kullanımı, Cushing sendromu, ağır insülin direnci, tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi.

Görüldüğü gibi her üç tanısal sistemde de HA, OA ve PKOM kriterleri kullanılmaktadır. NIH'de PKOM'a bakılmazken, AES'de ise HA şart olup, OA ve/veya PKOM varlığı gerekmektedir. ROTT sisteminde de 3 bulgudan 2'sinin varlığı gerekmektedir. Genelde PKOS tanısında kullanılan bu subjektif kriterlerden başka genel kabul görmüş endokrin bir belirteç bulunmamaktadır.

Anti-Müllerian Hormon (AMH)

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

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



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

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

Klinik uygulamalarda AMH

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

AMH ölçümüne değer kazandıran başlıca özellikler aşağıdaki şekilde sıralanabilir;

- Siklustan siklusa ve siklus içinde de özellikle foliküler fazda oldukça sabit düzeydedir.
- Tek ölçüm yeterlidir.
- Küçük antral folikül (<12mm) sayısı ile yakından ilişkilidir, foliküler yapısının tek markörüdür.
- Ovülasyon indüksiyonun ilaç ve doz seçiminde yol göstericidir.
- Kötü yanıt veya aşırı yanıtın da ön görülmesinde yararlıdır.
- Over rezervinden başka patolojilerin de değerlendirilmesinde yararlıdır.

AMH-PKOS ilişkisi

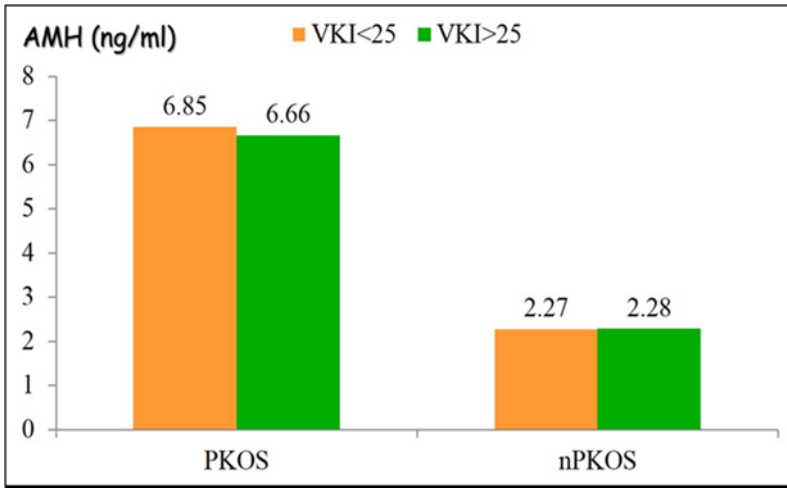
Yukarda belirtildiği gibi, PKOS, gerek etyolojisinin tam açıklanamaması ve gerekse fenotipik çeşitliliği nedeniyle, tanısında zorluklar yaşanabilmektedir. PKOS tanısı genellikle klinik ve ultrasonografik bulgular gibi, subjektif kriterlere dayanmaktadır.

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

Antral folikül sayısı ile, serum androjen düzeyinin paralel olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde antral folikül sayısı ile, küçük over foliküllerinin belirteci olan, AMH arasında da benzer ilişki gösterilmiştir^{8,22}.

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

Bundan sonraki bölümde, ağırlıklı olarak, bu konuda yapmış olduğumuz araştırma sonuçlarına dayanarak, PKOS tanısında AMH'nın yeri anlatılacaktır.



Şekil-2: PKOS'lu hastalarla (n.107), kontrol grubu (n.225) arasındaki AMH farkı, VKİ ile değişim göstermemektedir¹⁸.

Bizim bu konudaki ilk gözlemimiz 2008 yılında, AMH ve VKİ (Vücut Kitle İndeksi) arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmamıza dayanmaktadır¹⁸. Bu çalışmamızda, AMH seviyesinin VKİ ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Şekil-2). Ancak, PKOS'lu hastalarda 2-3 kat artmış AMH düzeyi dikkatimizi çekmiştir. Bu gözlem bize AMH'nın PKOS'da tanısal değeri olabileceğini düşündürmüştür^{11,18}.

PKOS tanısında AMH ölçümlerinin yerini belirlemek amacıyla yaptığımız ilk çalışmada; Rotterdam kriterlerine dayanarak tanı koyduğumuz PKOS olgularını, AMH ile ilişkisi açısından araştırdık²⁴. Toplam 570 olguyu kapsayan çalışmamızda, olguların 419'u PKOS olgusu ve 151'i ise kontrol grubu idi. (Tablo-2)

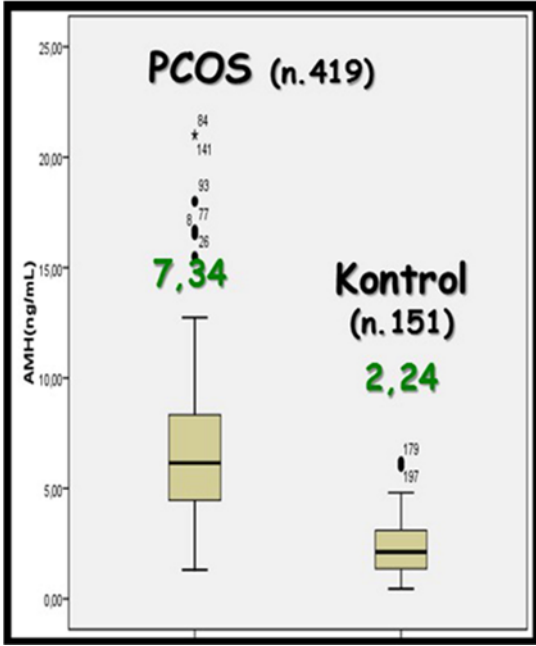
	PCOS (n = 419)	Non-PCOS (n = 151)	p-value
Age (years)	25.82 ± 5.3	26.62 ± 5	NS
BMI (kg/m ²)	25.43 ± 4.6	25.4 ± 4.4	NS
AMH (ng/mL)	7.34 ± 4.05	2.24 ± 1.70	<0.001
FSH (mIU/mL)	5.18 ± 1.59	7.39 ± 3.34	<0.001
LH (mIU/mL)	5.56 ± 3.43	3.98 ± 1.63	<0.001
Estradiol (pg/mL)	40.31 ± 21.33	46.69 ± 26.23	<0.001
Prolactin (ng/mL)	18.85 ± 8.79	16.76 ± 7.96	<0.001
TSH (mIU/mL)	1.82 ± 0.97	1.82 ± 0.95	NS
LH/FSH ratio	1.104 ± 0.669	0.598 ± 0.2909	<0.001

Tablo-2: Olgularımızın, yaş, VKİ, AMH, FSH, LH, E2 ve LH/FSH oranları açısından karşılaştırmalı tablosu.

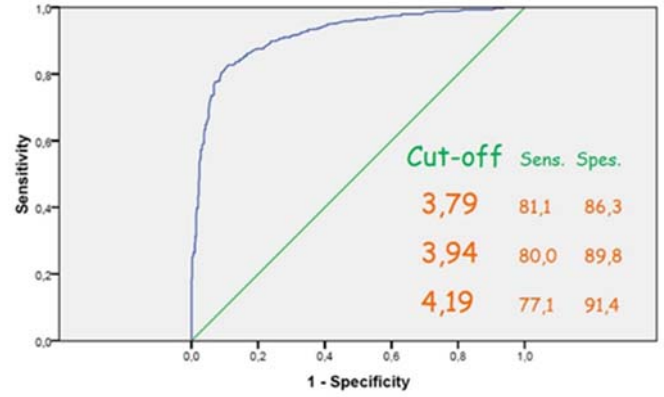
Bizim bulgularımıza göre, PKOS'lu hastalarda ortalama AMH değeri 7,34 ng/ml. PKOS olmayanlarda ise 2,24ng/ml olarak bulunmuştur.(Şekil-3)²⁴

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

Yine çalışma sonuçlarımıza göre, %80 sensitivite ve %89,8 spesifite ile PKOS tanısında, AMH sınır değeri 3,94 ng/ml. olarak bulunmuştur (Şekil-4)²⁴.

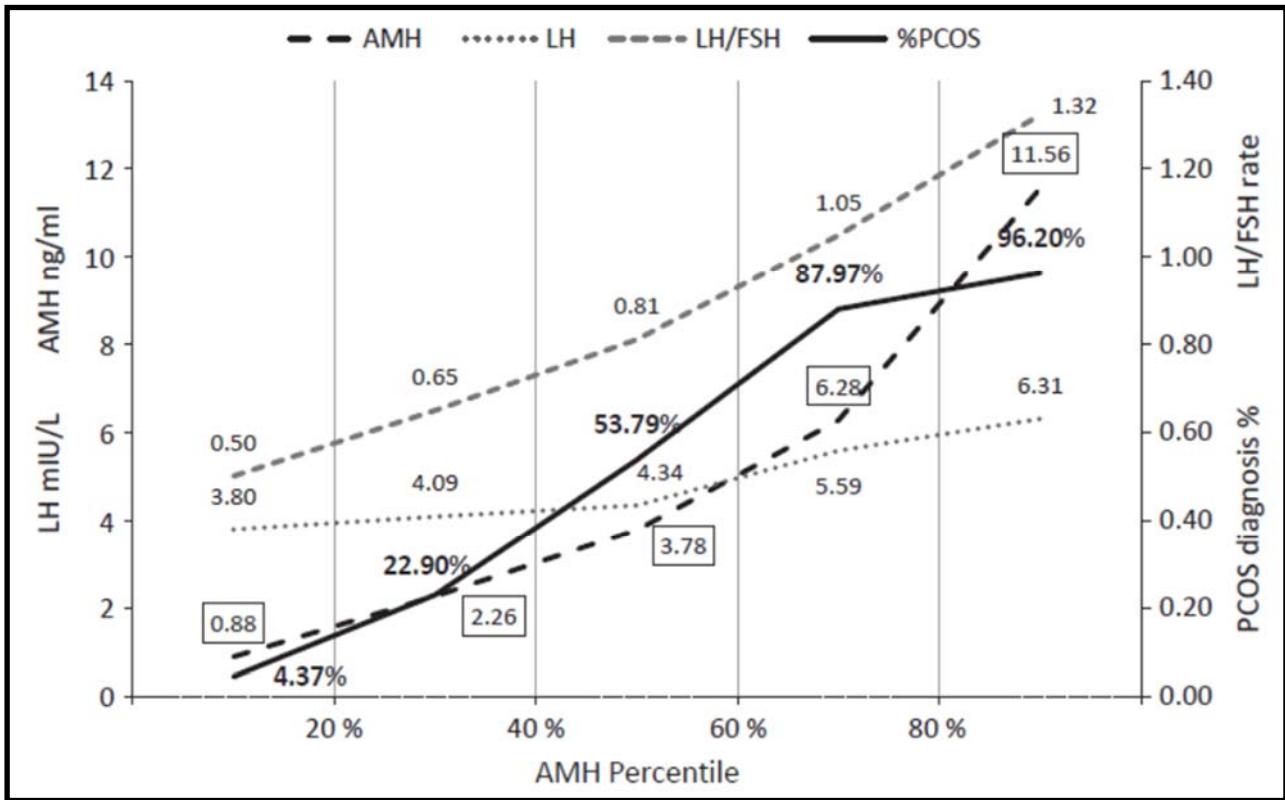


Şekil-3: PKOS ve kontrol olgularında ortalama AMH değerleri. PKOS'lu hastalarda ortalama AMH değeri 7,34 ng/ml olup, bu değer PKOS olmayanlarda 2,24 ng/ml olarak bulunmuştur.²⁴



Şekil-4: PKOS tanısında AMH sınır değeri 3.94ng/ml olarak bulduk²⁴.

Bulgularımıza göre, AMH değeri arttıkça, PKOS'daki tanısal gücü de artmaktadır. Düşük AMH değerlerinde PKOS olasılığı çok az iken, AMH değeri arttıkça PKOS olasılığı da artış göstermektedir. Özellikle klinik ve endokrinolojik bulguların (LH düzeyi ve LH/FSH oranlarının, androjenlerin) normal olduğu, ultrasonografide PKOM belirgin olmayan PKOS olgularında, AMH'nın daha belirleyici ve çok değerli olduğu görülmektedir. (Şekil-5)



Şekil-5: AMH persantil değerlerine göre PKOS tanı oranları. Düşük AMH değerlerinde PKOS olasılığı çok az iken, AMH değeri arttıkça PKOS oranı artış göstermektedir. Özellikle LH düzeyi ve LH/FSH oranlarının düşük olduğu olgularda, AMH'nın daha belirleyici olduğu görülmektedir.

	Age of PCOS	Age of Control	p (Age)	AMH-PCOS (ng/ml)	AMH-Control (ng/ml)	p (AMH)
35-40 years	36.4±1.6 (n=29)	37.0±1.4 (n=130)	0.06	5.4±2.2	1.7±1.3	0.001
29-34 years	31.1±1.6 (n=99)	31.3±1.6 (n=143)	0.17	6.8±3.4	2.3±1.6	0.001
23-28 years	25.4±1.7 (n=174)	26.1±1.5 (n=83)	0.01*	7.6±4.1	2.7±1.8	0.001
17-22 years	19.4±1.9 (n=117)	19.9±1.3 (n=16)	0.31	7.8±4.5	3.9±2.5	0.001

Tablo-3: AMH düzeyinin yaş gruplarına göre PKOS'lu hastalarda ve kontrol grubundaki analizi²⁴.

Bu çalışmamızda²⁴, yapılan bir diğer analizde ise yaş gruplarına göre değerlendirme yapılmıştır. Buna göre, AMH düzeyi, beklendiği gibi yaşla paralel olarak azalma göstermiştir. Ancak AMH'daki bu azalmaya rağmen, PKOS ile kontrol grubu arasındaki fark korunmuştur. (Tablo-3).

PKOS'lu hastalarda LH artışının olması ve bunun AMH seviyesi ile paralellik göstermesi doğaldır. Ancak AMH düzeyi, LH dan farklı olarak, direkt olarak artmış antral folikül sayısının göstergesi olup, LH artışı olmayan, PKOS'da da tanısız değer taşımaktadır^{18,26,27}.

PKOS'lu ve normal kadınlarda yapılan histolojik incelemelerde, primordial folikül sayılarının her iki grupta da normal olmasına karşılık, PKOS olgularında gelişen folikül sayısının 2 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da gösterildiği gibi, serum AMH düzeylerinin PKOS'da 2-3 kat yüksek olduğu da pek çok çalışma ile gösterilmiştir^{9,23,28}. PKOS'da AMH fazlalığının, sadece antral folikül sayısının artışından değil, granuloza hücrelerindeki AMH sekresyonunun artışından da kaynaklandığı ifade edilmektedir. Farklı çalışmalarda PKOS'lu kadınlardaki granuloza hücrelerinin sekresyon artışının normale oranla 18-75 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir^{22,23,28,29}.

PKOS'lu hastaların gerek serum ve gerekse foliküler sıvılarındaki artmış AMH düzeyinin anovülasyon etyolojisinde rolü olabileceği sanılmaktadır. Bu olgularda immature oosit sayısının artışı söz konusudur^{11,30}. Diğer yandan, PKOS'da AMH artışının, folikülogenezin aksaması sonucunda pre-antral ve küçük antral folikül sayısındaki artışın sonucu olabileceği de vurgulanmıştır.^{8,9}

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

	Age (year)	BMI (kg/m ²)	AMH (ng/ml)	LH (mIU/l)	Total T (ng/dl)	FGS	Acne (%)	Seborrhea (%)	Hair loss (%)
PCOM+	25.92	25.36	8.09*	5.77	94.83	10.11	28.97	37.98	25.86*
PCOM-	24.19	26.46	3.44*	4.73	94.72	10.35	36.36	35.00	12.5*
<35 d	25.77	25.67	5.86*	5.35	94.74	9.45	31.37	36.00	27.27
>35 d	24.68	25.61	9.26*	6.19	95.87	10.21	28.57	36.25	27.97

Tablo-4: PKOS'unda Polikistik Over Morfolojisi (PKOM) ve Siklus uzunluğuna (35 günden uzun veya kısa) göre gruplandırma yapıldığında, gruplar arasında sadece AMH değerlerinde farklılık olduğu görülmektedir.²⁶

PKOS'da 2 temel bulgu hiperandrojenizm ve anovülasyon değerlendirildiğinde, Hiperandrojenik anovülatuar kadınlarda, AMH düzeyi, hiperandrojenik ovülatuar kadınlara oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu ve buna benzer çalışmalar serum AMH seviyesinin, PKOS'da semptomların ağırlığı ile de paralellik gösterebileceğinin bir kanıtıdır^{23,31}.

PKOS klinik tablosundaki ağırlık ile AMH düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yaptığımız, bir diğer çalışmamızda, PKOS'lu hastalarda, hiperandrojenizm bulguları açısından, klinik ve endokrin parametreleri değerlendirdik²⁶. PKOS'da temel tanı kriterleri olan PKOM, HA ve OA'nın AMH ile korelasyonu araştırıldı. Burada sadece PKOM ve siklus uzunluğunun AMH düzeyi ile korelasyon gösterdiğini saptadık. Toplam 463 PKOS'lu hastaları PKOM ve siklus uzunluğunu kriter olarak gruplandırdık. Ancak, diğer hiperandrojenik bulgularla bir korelasyon bulamadık. (Tablo-4)

Yaptığımız bir diğer çalışmada 4 temel PKOS fenotipinde, çeşitli parametreleri karşılaştırdık (Tablo-5). Burada amacımız, PKOS şiddetinin AMH seviyesi ile ilişkisi olup, olmadığını göstermektir. Bu tabloda PKOS şiddeti ile AMH değerlerinin de paralel bir seyir izlediğini

	Patient number (%)	Age	BMI (kg/m ²)	AMH (ng/ml)	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	E2 (pml/l)	DHEAS (nmol/l)	17-OHP (nmol/l)	Total T (nmol/l)	Free T (nmol/l)
PCOM+/OA+/HA+	119 (22,2)	24,73	26,16	9,50	4,50	5,86	41,23	358,97	1,89	110,46	2,39
PCOM+/OA+/HA-	61 (11,4)	24,77	25,02	8,02	4,77	5,65	35,18	348,43	1,15	108,38	3,28
PCOM+/OA-/HA+	45 (8,4)	24,73	25,25	6,12	5,62	4,86	37,39	358,31	1,60	114,52	2,08
PCOM+/OA-/HA-	25 (4,7)	27,04	25,37	5,52	5,62	4,18	43,80	292,71	1,22	102,85	1,71
PCOM-/OA+/HA+	26 (4,8)	23,12	27,57	3,06	4,46	3,72	29,60	350,12	2,42	102,09	3,56

Tablo-5: PKOS'un 4 ana fenotipindeki AMH değerleri ve diğer bulgularımız. PCOM=Polikistik Over Morfolojisi, OA=Oligomenore, HA=Hiperandrojenizm.²⁷

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

Tablo-6: PKOS tanısında AMH ölçümü, Ovülatuar disfonksiyon veya hiperandrojenizm yerine kullanılabilir. ²²

Son çalışmalarda, PKOS tanısında, Folikül sayısı ve/veya AMH ölçümlerinin, klasik hiperandrojenizm belirteci olarak kullanılabilmesi vurgulanmaktadır. Özellikle hiperandrojenizm olmayan, Rotterdam kriterlerinin diğer kriterlerine sahip olgularda hiperandrojenizm belirteci olarak kullanılabilir²².(Tablo-6)

Bu konuda 606 hastada son yaptığımız çalışmalardan birinde³¹, PKOS tanısında klasik 3 tanı kriterinde tanı konmuş olgularda AMH değerini kullanarak yeniden değerlendirdik. Burada PKOS tanısı için AMH sınır değerini 3.8ng/ml. olarak aldık. PKOS tanısında, tek başına AMH değeri ile bu değer OA ve HA ile ayrı ayrı ve AMH, OA ve HA kriterlerinden ikisinin varlığında PKOS'daki tanısal gücünü araştırdık. (Tablo-7). ³²

		Sensitivity%	Specificity%	AUC	p
Rotterdam	AMH and OA	69	99	0.85 (0.84-0.88)	<0.001
	AMH and HA	73	99	0.86 (0.83-0.89)	<0.001
	AMH and (OA or HA)	83	100	0.92 (0.88-0.94)	<0.001
	Two of (AMH/OA/HA)	96	100	0.97 (0.96-0.99)	<0.001
Androgen Excess Society	AMH + OA	67	93	0.80 (0.76-0.85)	<0.001
	AMH + HA	83	98	0.90 (0.87-0.94)	<0.001
	AMH + (OA or HA)	83	93	0.87 (0.84-0.90)	<0.001
	Two of (AMH/OA/HA)	96	93	0.95 (0.92-0.97)	<0.001
National Institutes of Health	AMH + OA	79	94	0.86 (0.82-0.90)	<0.001
	AMH + HA	83	93	0.88 (0.84-0.92)	<0.001
	AMH + (OA or HA)	83	88	0.86 (0.82-0.89)	<0.001
	Two of (AMH/OA/HA)	100	88	0.94 (0.92-0.96)	<0.001

OA oligo/amenorrhea, HA hyperandrogenism

Tablo-7: PKOS tanısı konmuş olgularda, AMH düzeyinin tanısal değerlendirilmesi. AMH tanısal sınır değeri 3.8mg/ml olarak alındığında Oligo-amenore (OA) ve Hiperandrojenizm (HA) ile kombinasyonunda PKOS tanısındaki sensitivite ve spesifite değerleri görülmektedir. Bulgularımıza göre tek başına AMH değerine oranla, OA ve/veya HA ile kombinasyonu tanısal gücü önemli ölçüde artırmaktadır. ³²

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

Ancak ayırıcı tanı konusunda yaptığımız, çalışmalarda^{32,33}, AMH'nin yararlı olup, olamayacağını araştırdık. LOKAH gibi diğer hiperandrojenik durumların ayırıcı tanısında AMH'nin yararlı olamayacağını, ancak fikir verebileceğini saptadık. Bu konuda çalışmalarımız devam etmektedir.

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

Literatür

1. Wendy A. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human Reproduction*, 25:544–551, 2010
2. Azziz R, et al.: The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*, 91:456, 2009
3. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In Dunaif AGJ, Haseltine F (eds). *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific, pp.377–384., 1992
4. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction* 19:41, 2004
5. Azziz R, et al.: Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4237, 2006)
6. La Marca A. et al.: Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human Reproduction Update*, 16:113, 2010.
7. Nardo GL et al.: Circulating basal anti-Mullerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 92:1586, 2009
8. Desforges-Bullet V. et al.: Increased anti-mullerian hormone and decreased FSH levels in follicular fluid obtained in women with polycystic ovaries at the time of follicle puncture for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 94:198, 2010.
9. A. La Marca^{1,4}, F.J. Broekmans², A. Volpe¹, B.C. Fauser², and N.S. Macklon^{2,3}: Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Human Reproduction*, 24:2264, 2009
10. Visser JA et al.: Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction*. 131; 1, 2006
11. Siow Y et al.: Serum müllerian-inhibiting substance levels in adolescent girls with normal menstrual cycles or with polycystic ovary syndrome *Fertil Steril* 84:938, 2005
12. Singer T et al.: Correlation of antimullerian hormone and baseline follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 91:2616, 2009
13. La Marca et al.: Anti-Mullerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *J Soc Gynecol Investig*. 12:545, 2005
14. Sahmay S, Çetin M et al.: Serum anti-Müllerian hormone level as predictor of poor ovarian response in IVF patients. *Reprod Med Biol* 10:9, 2011
15. Ocal P, Sahmay S, Cetin M, Irez T, Guralp O, Cepni I. Serum anti-müllerian hormone and antral follicle count as predictive markers of OHSS in ART cycles. *J Assist Reprod Genet* 28:1197-203, 2011
16. Sahmay S, Usta TA, Erel T, Atakul N, Aydogan B,: Elevated LH levels draw a stronger distinction than AMH in premature ovarian insufficiency.. *Climacteric*, 17:197-203, 2014
17. Sahmay S, Demirayak G, Guralp O, Ocal P, Senturk LM, Oral E, Irez T. Serum anti-müllerian hormone, follicle stimulating hormone and antral follicle count measurement cannot predict pregnancy rates in IVF/ICSI cycles. *J Assist Reprod Genet*. 29:589-95,2012
18. Sahmay S, Guralp O, Senturk LM, Imamoglu M, Kucuk M, Irez T : Serum anti-mullerian hormone concentrations in reproductive age women with and without polycystic ovary syndrome: the influence of body mass index. *Reprod Med Biol*, 10:113–120, 2011

19. Sun, W et al.: A new approach to ovarian reserve testing. *Fertil Steril* 90:6, 2008.
20. Tran D, et al.:Anti-Mullerian hormone is a functional marker of foetal Sertoli cells. *Nature* 269:411, 1977
21. Rey R. Anti-Mullerian hormone in disorders of sex determination and differentiation. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 49:26, 2005
22. Dewailly D. Et al.:Reconciling the Definitions of Polycystic Ovary Syndrome: The Ovarian Follicle Number and Serum Anti-Mullerian Hormone Concentrations Aggregate with the Markers of Hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*, 95:4399, 2010
23. Pellatt L, Rice S, Mason HD.:. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? *Reproduction.* 139:825, 2010
24. Sahmay S, Atakul N, Aydogan B, Aydın Y, Imamoglu M, Seyisoglu H.:Elevated serum levels of anti-Müllerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 92:1369-74 2013
25. Das M. Gillott DJ, Saridogan E, Djahanbakhch O.:Anti-Mullerian hormone is increased in follicular fluid from unstimulated ovaries in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 23:2122, 2008
26. Sahmay S, Aydın Y, Atakul N, Aydogan B, Kaleli S.: Relation of antimullerian hormone with the clinical signs of hyperandrogenism and polycystic ovary morphology *Gynecol Endocrinol.* 30:130-4, 2014
27. Sahmay S, Atakul N, Ocul M, Tuten A, Aydogan B, Seyisoglu H.:Serum anti-mullerian hormone levels in the main phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 170:157-61, 2013
28. Neoklis A.et al.:Serum AMH, FSH, and LH levels in PCOS. *Fertil Steril.* 93, No.3, 2010
29. Pellatt L, et al.: Granulosa cell production of anti-Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 92:240, 2007.
30. Piouka A et al.:Anti-Müllerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296: E238, 2009.
31. Sahmay S, Aydın Y, Oncul M, Senturk LM.:Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. *J Assist Reprod Genet.* 31:213-20, 2014
32. Tuten A, Sahmay S, Oncul M, Acikgoz AS, Imamoglu M, Gurleyen HC, Senturk ML.: Serum AMH levels in the differential diagnosis of hyperandrogenemic conditions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 177:121–125, 2014
33. Oncul M, Sahmay S, Tuten A, Acikgoz AS, Gurleyen HC.: May AMH levels distinguish LOCAH from PCOS among hirsute women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 178:183–187, 2014