

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**“ADET DÜZENSİZLİĞİ OLAN ADOLESAN KIZLARDA SERUM
ANTİMÜLLERİYEN HORMON DÜZEYİ , HİPERANDROJENİZM VE OVER
BOYUTLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ”**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurcan HANEDAN

Proje No: 2015-143

Tez Danışmanı

Prof.Dr. Betül ERSOY

**Bu tez Celal Bayar Üniversitesi bilimsel araştırma proje fonu tarafından
desteklenmiştir.**

Manisa – 2016

ÖNSÖZ

Tezimin tüm aşamalarında emeği ve bilgisinden yararlandığım, bana yol gösteren ve desteğini her zaman hissettiren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Betül ERSOY'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Muzaffer POLAT olmak üzere tüm hocalarıma;

Tezimin çeşitli aşamalarında yer alarak araştırmaya önemli katkılarda bulunan sayın Prof.Dr.Fatma Taneli'ye;

Tezimin verilerinin istatistiksel değerlendirmelerinde yardımcı olan sayın Prof.Dr.Gönül Dinç'e;

Asistanlığım süresince belki ailemden bile daha fazla zaman geçirdiğim, birlikte eğitim aldığımız asistan arkadaşlarıma, klinik çalışanlarına,

Sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip, büyük bir sabırla maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem ve babama,

Ve son olarak da bu uzun yolda her anlamda yanımda olan, hayatımı güzelleştiren, hayat arkadaşım, sevgili eşim Candost'a

Teşekkür ederim...

Dr. Nurcan HANEDAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİL VE TABLOLAR LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TANIM	3
2.2. PREVELANS VE İNSİDANS	3
2.3. ETYOPATOGENEZ	4
2.3.1. DIŞI YÖNÜNDE CİNSİYET GELİŞMESİ.....	6
2.3.1.1. Over Farklılaşması	6
2.3.1.2. Dişi İç Genital Organların Gelişimi	6
2.3.1.3. Ürogenital sinüs ve dış genital organların dişi yönde gelişimi	7
2.3.2. PUBERTE (ERGENLİK) FİZYOLOJİSİ	8
2.3.3. NORMAL MENSTRUEL SİKLUSS FİZYOLOJİSİ	11
2.3.3.1. Uterin siklus	13
2.3.4. MENARŞ VE DOĞURGANLIK.....	14
2.3.4.1. Menarş Zamanlamasında Stresin ve Sosyal Çevrenin Etkileri	14
2.3.4.2. Zaman İçinde Menarş Yaşı Ortalamasında Değişiklikler	16
2.3.5. ANTİMÜLLERİYEN HORMON	19
2.3.5.1. AMH'ın kimyasal yapısı ve üretimi.....	20
2.3.5.2. Kadınlarda AMH.....	21
2.3.5.3. AMH ölçümündeki gelişmeler	22
2.3.5.4. AMH ve Polikistik over sendromu (PKOS).....	23
2.3.5.5. AMH'ın kullanıldığı diğer durumlar	24
2.3.6. ANDROSTENEDİON.....	25
2.3.6.1. Kimyasal Özellikleri	25
2.3.6.2. Klinik Kullanımı	25
3. MATERYAL VE METOD	27
3.1. ÖRNEK SEÇİMİ VE YÖNTEM	27
3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....	28
3.3. İSTATİKSEL YÖNTEMLER.....	29

4. BULGULAR	30
5. TARTIşMA.....	42
6. SONUÇ.....	49
7. ÖZET	51
8. İNGİLİZCE ÖZET	52
9. KAYNAKLAR.....	54



ŞEKİL VE TABLOLAR

Şekil 1. Embriyonik gelişimin değerlendirilmesinde Carnegie sınıflaması.

Şekil 2. AMH ve INSL3 ün sentez ve etki mekanizması

Şekil 3. Snicker Skalası

Şekil 4. Bipotansial Gonadda Cinsiyet farklılaşmasının genel özeti.

Şekil 5 . Puberteyi düzenleyen genler.

Şekil 6. Sosyoekonomik seviyelere göre menarşın mevsimsel dağılımı

Şekil 7. Menarş yaşı ve ağırlık SDS korelasyon eğrisi

Şekil 8 Çalışma ve kontrol grubunun sosyoekonomik dağılımı

Şekil 9. Çalışma ve kontrol grubunun ultrason görüntü sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 1. Kız çocuklarında ergenlik bulgularının ortalama, başlangıç yaşları ve normalin alt ve üst sınır yaşlar

Tablo 2. Adolesanlarda Menstrual döngü

Tablo 3. Menstrual Döngüdeki Düzensizlikler İçin Terimler

Tablo 4 : Türkiye'de menarş yaşı ortalamaları

Tablo 5: Dünya'da menarş yaşı ortalamaları

Tablo 6.Araştırma grubunun sosyoekonomik özellikleri

Tablo 7 . Sosyoekonomik düzeylere göre antropometrik parametreler

Tablo 8. Ortalama menarş yaşını etkileyen faktörler

Tablo 9 Sosyoekonomik düzeye göre menstruasyon özellikleri

Tablo 10. Sosyoekonomik düzeye göre menarş özellikleri

Tablo 11 . Menarş yaşı ile ağırlık, boy ve VKİ persantil ilişkileri

Tablo 12. Oligomenoresi olan adolesan kızlar ve kontrol grubu arasında birtakım karşılaştırmalar

Tablo 13 Oligomenoresi olanlar ve kontrol grubu arasındaki değerlendirmeler

Tablo 14 Usg'de pko görünümü olanlar ve olmayanlar arasında AMH ve as düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 15 Usg'de pko görünümü olanlar ve olmayanlarda hirsutizm değerlendirilmesi

Tablo 16 Hirsutizm ile amh ve as düzeylerinin karşılaştırılması

KISALTMALAR

AMH: antimüllerien hormon

OHSS: over hiperstümlasyon sendromu

PKOS: polikistik over sendromu

PKO: polikistik over

USG: ultrasonografi

GnRH: gonadotropin releasing hormon

FSH: follikül stümlan hormon

LH: luteinize hormon

ACTH: adrenokortikotropik hormon

VKİ: vücu kütle indexi

AS: androstenedion

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Adolesans, hızlı bir fiziksel büyüme, cinsel gelişme ve psikososyal olgunlaşmanın gerçekleştiği, çocukluktan erişkin hayata geçiş dönemidir. Dünya Sağlık Örgütü, 10-19 yaş arasını adolesan dönem olarak kabul eder. Adolesan kavramı, puberteden psikososyal gelişimi de içermesi ile farklılaşır. Adolesan dönemde, genç kızların vücudunda metabolik ve fizyolojik değişiklikler, genital organların ve sekonder seks karakterlerinin gelişiminde hızlanma ile birlikte diğer fizyolojik farklılaşmalar görülür.

Genç kızlarda adolesan dönem telars, pubarş ve adrenarş ile başlar. Menarş, sekonder seks karakterleri olarak adlandırılan bu değişiklikleri izler. Normalde, menarşı izleyen siklüsler anovulatuvar ve irregüler olabilir. Birkaç yıl içinde, adolesan dönemin sonuna doğru, menstrüel periyodlar ovulatuvar ve düzenli hale gelir. Bunun sonucu olarak, siklusların aralığı ve uzunluğu ile ilgili yakınmalarda azalmalar olur (1).

Menarşın zamanlaması birçok faktörden etkilenmiştir. Sağlık ve beslenme koşullarındaki düzelmeler menarş yaşının başlangıcına pozitif bir etki yapmıştır. Son yüzyılda Avrupa’da ve ABD’de, son birkaç dekatta da Japonya’da menarş yaşının düştüğüne dair artan kanıtlar bulunmaktadır. Ancak yine de menarş yaşını belirleyenin ne olduğuna dair yeterli bilgi yoktur. Bunlar kalıtsal etkiler, beslenme, fiziksel aktivite ve çocukluk döneminde kilo alma şekli olabilir. Ancak genetik mekanizma hala bilinmemektedir (2). Büyüme ve gelişme sürecindeki hızlanma ve olgunlaşma daha erken bir yaşa kaymıştır. Bu ‘yüzyılın eğilimi’ olarak tanımlanır. Yetersiz beslenme, kronik hastalıklar, yeterli tıbbi bakım görememe, bireysel sağlık, genetik özellikler, ırk, çevresel şartlar, ailenin sosyo-ekonomik ve kültürel durumu bu eğilim üzerine etkilidir (2).

Anti-Mullarian Hormon(AMH), başta over rezervinin güvenilir bir göstergesi olmasının dışında, over uyarıcı tedavilerde kötü yanıt ve over hiperstimülasyon sendromu(OHSS) öngörülmesinde ve polikistik over sendromu (PKOS) tanısında umut veren önemli bir belirteçdir.(3,4,5,6) Öncelikle over rezervinin belirlenmesinde kullanılan AMH ölçümlerinin, hiperandrojenizm olgularında normalden 2-3 kat kadar daha yüksek olması dikkat çekmiş olup, PKOS gb adet düzensizliğiyle seyreden hastalıkların tanısında, AMH ölçümlerinin yeri olabileceği düşüncesine yol açmıştır.

Çalışmamızın amacı Manisa ilinde lise eğitimi gören adolesan kızlarda menarş yaşını ve menarş özelliklerini belirlemek ve adet menarş tarihinden en az 3 yıl geçmiş adet düzensizliği olan adolesan kızlarda antimülleriyen hormon ve androstenedion düzeylerini

ve over görüntülemesini değerlendirmek ve polikistik over sendromu kriterlerini dikkate alarak bu sendromun ayırıcı tanısında önemlerini vurgulamaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM

Menstruasyon; kadınların over fonksiyonlarındaki gelişmeler sonucu üreme yeteneğinin faaliyete başladığı bir yaşam sürecidir. Menstrual siklus; menarştan menapoza kadar üremeye yönelik her ay tekrarlayan hormonal değişiklik ve adet kanaması ile karakterize edilen, tüm organizmayı etkileyen siklik değişikliklere denir. Ovaryan foliküller ve korpus luteumdan salgılanan hormonlar (östrojen ve progesteron) endometriyumda bazı siklik değişikliklere neden olurlar. Uterusun duvarındaki değişiklikler endometriyal siklusu oluşturur ve burada menstruasyon (kanın uterustan atılması) açıkça gözlemlendiği için menstrual siklus ya da menstrual periyot adını almıştır. Menstrual siklus yaklaşık 28 gün sürer ve menstrual kanamanın başladığı ilk gün siklusun 1. günü olarak kabul edilir. Kadınlarda menstrual siklusun süresi değişiklikler gösterir. Menstrual bozukluklar özellikle menarştan sonraki ilk 2-3 yıl olmak üzere adolesan dönem boyunca sık görülür. Kadınların %90' ında siklusun uzunluğu 23-35 gün arasındadır. Bu süre değişikliğinin hemen hemen tamamı siklusun proliferatif fazının (foliküler faz) süresindeki değişiklikler nedeniyle olmaktadır.(7)

2.2.PREVELANS VE İNSİDANS

Özellikle 1.ve 2. Döngü arası olmak üzere adolesan dönme boyunca menstrual döngü genellikle düzensizdir . En sık bildirilen intermenstrual period olmasına rağmen ,reproduktif dönemdeki kadınların sadece %15 inde siklus uzunluğu sadece 28 gündür. Dünya Sağlık Örgütü' nün 3073 kız üzerinde yaptığı bir çalışmada menarştan sornaki ilk döngünün ortanca uzunluğu 34 gün olarak bildirilmiş ve döngülerin %38 ' inin 40 günü aştığı vurgulanmıştır. Erken menarş, ovulatuar döngülerin erken başlamasına neden olur. Menarş yaşı 12 yaşından küçükse birinci jinekolojik yılda döngülerin %50 si ovulatuar olabilirken , geç menarş görenlerde tam ovulatuar döngülerin gelişebilmesi için 8-12 yıl gerekebilir. Androjen üretiminde artış, folikülogenezin bozulması ve insülin direnci gibi endokrin ve metabolik bozukluklarla birlikteliği olan PKOS, Rotterdam kriterlerine göre (8); kronik oligo/anovulasyon, klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm ya da polikistik over morfolojisi bulgularından en az ikisi ile tanısı konulan ve %6-7 oranları ile en sık görülen overyan fonksiyon bozukluğudur (9).Ultrasonografi (USG) incelemesinde over hacmi artmıştır ya da her overde 12'den fazla folikül izlenir. Tanıda hangi ölçüt kullanılırsa kullanılsın PKOS'ta belirgin olarak yüksek AMH seviyeleri izlenir

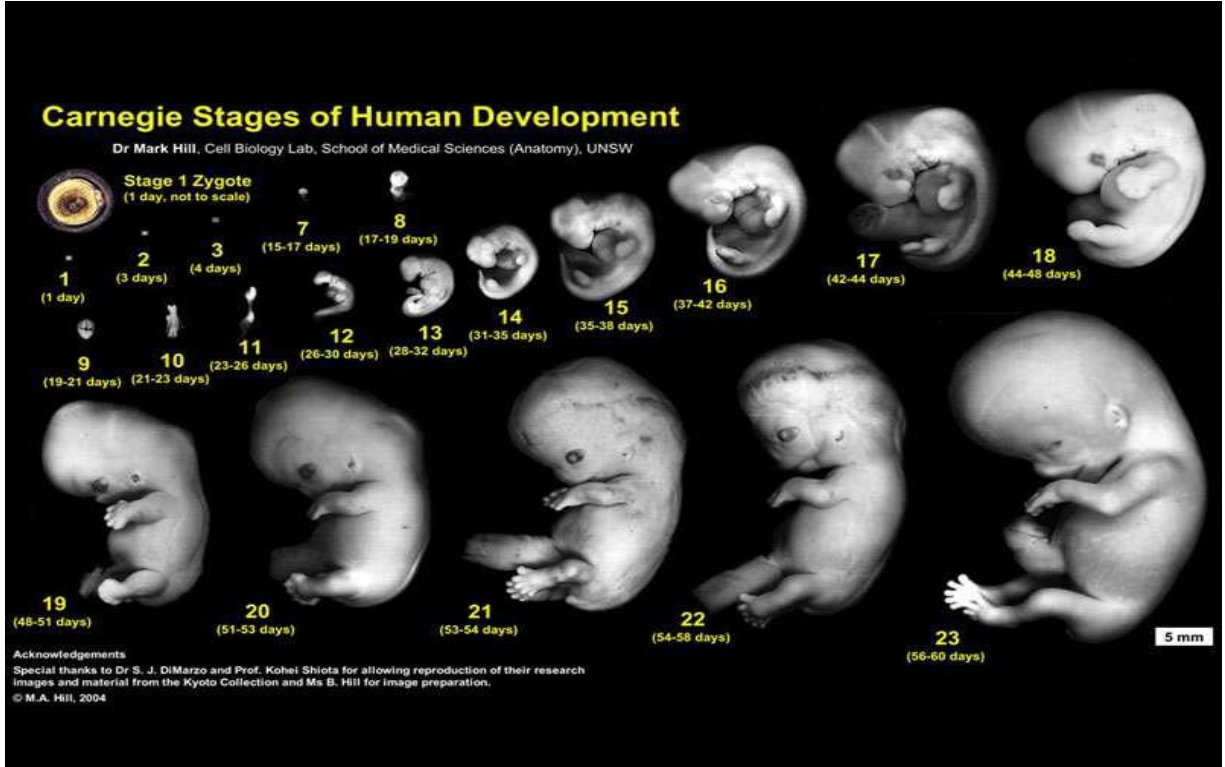
(10,11,12,13,14). AMH seviyeleri, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, PKOS'lu kadınların foliküllerinde 75 ve serumlarında 2-3 kat daha yüksektir (15). AMH seviyelerinin artmış, yüksek ya da çok yüksek olarak değerlendirildiği durumlarda, PKOS tanısı sırasıyla yaklaşık %52, %97 ve %100 olarak konulmuştur (16).

PKOS olan hastaların folikülleri içerisindeki yüksek AMH'nin, follikül stimulan hormon (FSH) duyarlılığını azaltarak, folikül seçimini engellediği ve folikülün 2-5 mm büyüklüğünde kalmasına sebep olduğu ileri sürülmüştür (17). FSH aktivitesinin azalması ile aromataz aktivitesi de göreceli olarak azalır ki, bu da folikülden östrojen üretimini azaltır. Östrojen seviyesinin düşüklüğüne ek olarak, AMH'nin doğrudan teka hücrelerini uarması da androjen üretimini arttırabilir. Bu yüzden, AMH seviyeleri PKOS'lu kadınlarda folikülogenezin hangi derecede bozulabileceğini göstermek için bir marker olarak kullanılabilir(18). Ek olarak, AMH seviyeleri hem PKOS'u olan hem de PKOS'u olmayanlarda serbest testosteron, androstenodien ve serbest androjen endeksi ile korelasyon gösterir(19). Çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda prevelansın pelvik ağrılı adolesanlarda %20-40 arasında ve hirsutizme sahip adolesanlarda %25-%45 arasında değişmekte olduğu şeklindedir.

2.3.ETYOPATOGENEZ

İnsanda gebelik süresi 280 gün olup bu dönemin ilk 60 günü embriyonun geliştiği ve tüm organ taslaklarının olduğu Embriyogenesis dönemidir. Bu dönemde canlı “embriyo” olarak isimlendirilir. 60 .günden doğuma dek olan süreç ise organogenezis dönemi olup bu önemde canlı “fetus” olarak adlandırılır.Gonadların oluşumuna kadar olan evre “cinsiyet belirlenmesi”, iç ve dış genital yapının tamamlanması ise “cinsiyet farklılaşması” olarak tanımlanmaktadır.

Embriyonik gelişimin değerlendirilmesinde bilimsel anlamda yaygın olarak kabul edilen bir sınıflama Carnegie sınıflamasıdır(**Şekil 1**) . Bu sınıflamada tüm gebelik süresi belli periodlara ayrılmıştır.



Şekil 1: Embriyonik gelişimin değerlendirilmesinde Carnegie sınıflaması.

Embriyonik dönemde ilk olarak , ara mezoderm tabakanın üzerinde ürogenital katlantı gelişir. Ürogenital katlantının kalınlaşması ile yaklaşık birinci aydan sonra ilk gonad belirir. Bipotansiyel gonad önceleri yoğun olarak somatik hücrelerden oluşmaktadır. Mezodermden kaynaklanan çölemik epitel hücreleridaha sonra germ hücrelerini sararak testiküler kordları meydana getirmektedirler. Ürogenital katlantının gelişiminde çeşitli transkripsiyon faktörlerinin rolü son yıllarda daha iyi anlaşılmaya çalışılmaya başlanmıştır. Bu faktörler arasında LHX1, LHX9, EMX2 ,PAX2, CBX2, ATRX , İnsülin reseptörü,İnsülin büyüme faktörü reseptörü,WT1 ve SF1 sayılabilir. WT1 geni aynı zamanda böbrek ve gonadların gelişimi içinde gereklidir.

Gonadların gelişiminde bir sonraki basamak primordial germ hücrelerinin göçüdür. Allontois tabakasındaki yolk kesesinde , 4.haftanın sonunda belirmeye başlayan primordial germ hücreleri,ürogenital katlantıya göçleri sırasında çoğalmaya devam ederler. Bu sırada stem cell faktöre gereksinimi vardır.Germ hücrelerinin göçü ve genital köprüde kolonize olması için stromal hücre kaynaklı faktör-1 (SDF1) ve reseptörü olan CXCR4 ,fibronektin gibi faktörlerin de ortamda olması gereklidir. Germ hücreleri yerleştikten yaklaşık bir hafta sonra ,gonad bipotansiyel özelliğini kaybetmeye başlayacak, testis yada

overe farklılaşacaktır. Ara mezoderminden bipotansiyel gonad gelişimine kadar hem XX hem de XY gonadda pek çok gen benzer düzeyde eksprese edilmektedir.

2.3.1 DIŞI YÖNÜNDE CİNSİYET GELİŞMESİ:

2.3.1.1 Over farklılaşması

Önceleri overlerin, XY yokluğunda, pasif olarak geliştiği söylenmekteydi. Oysa günümüzde aktif bir sürecin gerektiği anlaşılmıştır. Germ hücrelerinin varlığı ovarian yapının organizasyonu ve sürdürülmesi için esastır. Germ hücreleri yoksa follikül yapısı oluşamaz.

Over gelişiminde rol alan en önemli genler WNT4, RSPO1 ve FOXL2'dir(20). RSPO1 geninin önemi 46,XX cinsel farklılaşma sorunlu, palmopantar hiperkeratoz ve deri kanseri olan bir olguda mutasyonunun gösterilmesi ile anlaşılmıştır.

WNT4, RSPO1 ile benzer zamanda ve şekilde eksprese edilir. Anti-testis etkisi vardır. Ayrıca androjenleri azaltarak steroid üretimini yönlendirir, DAX1 genini upregüle eder ve SF1'i antagonize eder. Hem WNT4 hem RSPO1, β -catenin adlı faktörü stabilize etmektedirler.

Over gelişiminde etkin olan önemli bir faktör de FOXL2'dir. Özellikle overde 8. haftadan sonra eksprese edilen bir transkripsiyon faktörüdür. FOXL2 mutasyonu insanda BPES "blefarofimozis-epikantus sendromu" na yol açar. Bu sendromda over yetmezliği olabilmektedir.

Bipotansiyel gonad ovum yönünde geliyecekse germ hücreleri mitoz ile çoğalmaya devam eder ve 10. haftada mayoz bölünme başlar. Over gelişimi sırasında germ hücrelerinin göçü, çoğalması ve mayoz bölünmeye uğramasını takiben follikül yapıların oluşumu başlar.

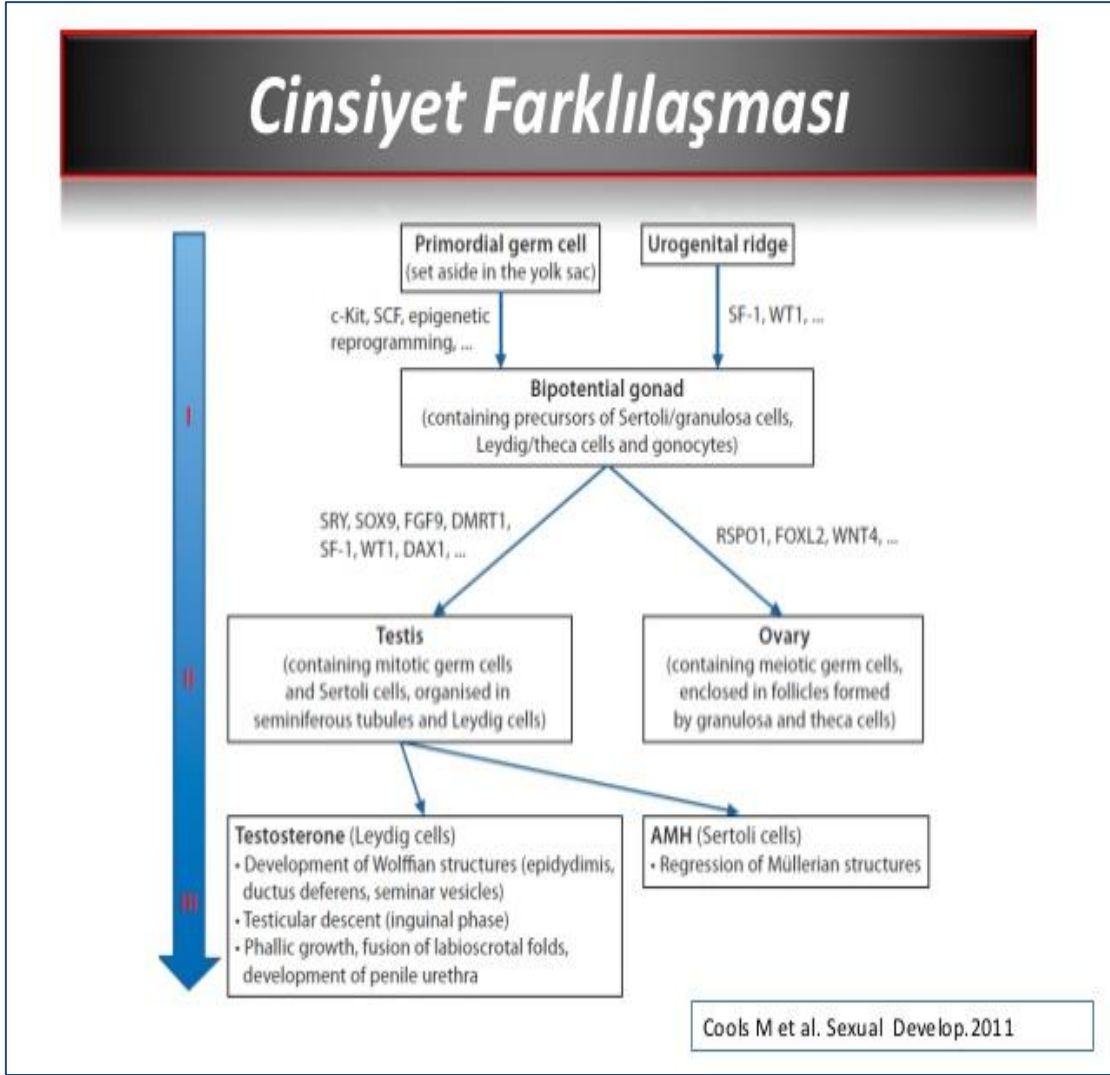
2.3.1.2 Dişi İç Genital Organların Gelişimi

Alfred Jost 1940'lı yıllarda genetik cins ne olursa olsun, testiküler sekresyon yoksa genital yapıların dişi yönünde geliyeceğini deneysel olarak göstermiştir. Müller kanalı paramezonefrozdan (gonadal katlantı ve mezonefroz arasındaki yarıktan kaynaklanan) köken alır. Müller kanalları fallop tüpleri, uterus ve vaginanın 2/3 üst kısmını oluşturur. Müller ve Wolf kanalları ilk dönemlerde paralel yerleşimlidir. İntrauterin 8. haftada Müller

kanalları pelvise uzanır, Wolf kanallarını çaprazlayarak önüne geçer ve birleşerek tek uterovaginal kanal halinde ilerler. Ürogenital sinüsün arka duvarına ulaşarak açılır ve Müllerian tüberkülü oluşturur. Wolf kanallarının varlığı Müller kanalının uzaması için gereklidir. Wolf kanallarının gelişiminde rol alan büyüme faktörlerinin yokluğunda Müller kanalının da gelişimi yetersiz kalabilir. WNT4, Müller yapıların gelişimi için gerekli genlerden birisidir. Normal dişi iç genital organlarının gelişimi için Dachsung gen ailesinden Dach1/Dach2, Dicer1, Wnt7, Lim1 genlerine gereksinim vardır(20). 46,XX bireylerde Wolf kanalları 90. günde tamamen kaybolmaktadır. Müller kanalı ise AMH olmadığından gerilemez, uterus ve fallop tüplerini oluşturur.

2.3.1.3 Ürogenital sinüs ve dış genital organların dişi yönde gelişimi

46,XX bireyde ürogenital sinüs gelişimi vagina yönünde olmaktadır. Vagina alt kısmı üretra boyunca inerek 22. haftada perineye açılır. Hymen vagina ile ürogenital sinüsün birleşme yerini oluşturur. Genel olarak vaginanın üst kısmının Müller kanalından, 1/3 alt kısmının ise sinovaginal bölgeden geliştiği kabul edilmektedir. Dişi dış genital yapıların oluşumu daha durağan bir süreçtir. Genital kıvrımlarda birleşme olmaz; anogenital mesafe artmaz ve üretral girinti (yarık) birleşmez. Labioskrotal şişlikler labia majorayı, üretral kıvrımlar labia minorayı, ürogenital çıkıntı ise klitorisi oluşturur. İntrauterin 15. haftada, Müller kanalının alt ucu vaginal poşun üst kısmı ile birleşerek vaginayı meydana getirir. Ürogenital sinüs daha sonra bir doku tabakası ile ikiye ayrılarak; üretra ve vagina ayrı ayrı perineye açılacaktır. Vagen kanalının oluşması intrauterin 20. haftada sonlanır. Bipotansiyel gonadda cinsiyet farklılaşması Şekil-2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Bipotansial Gonadda Cinsiyet farklılaşmasının genel özeti.

2.3.2. PUBERTE (ERGENLİK) FİZYOLOJİSİ

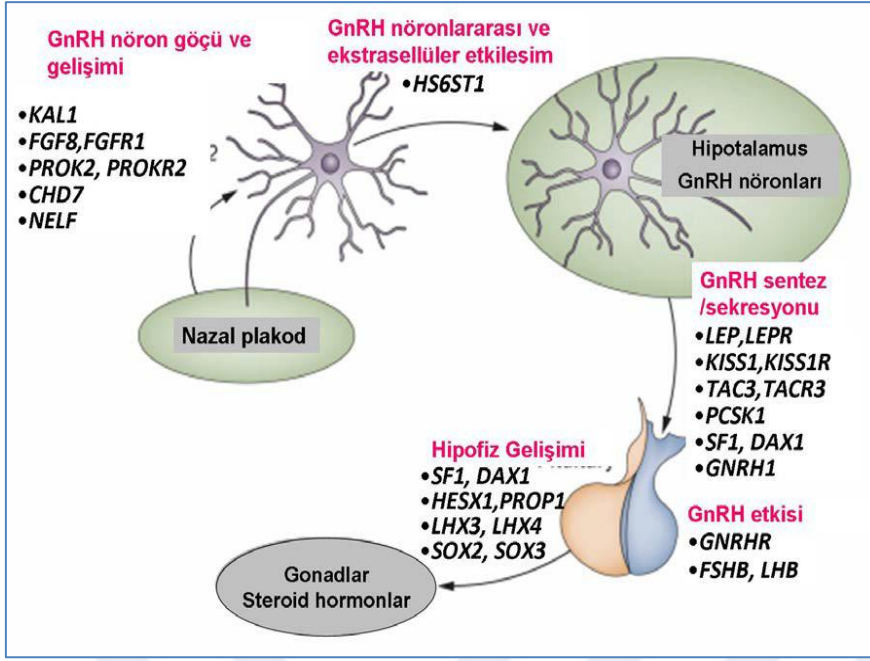
Ergenlik dönemi; çocukluktan erişkinliğe geçilen, vücutta önemli hormonal fiziksel ve ruhsal değişimlerin yaşandığı bir süreçtir. Bu sürecin sonunda organizma üreme yetkinliği kazanır ve fiziksel büyüme de sona erer. Ergenlik hipotalamo hipofizer-gonadal aksın reaktivasyonu sonucu başlar. İnsanda hipotalamo-hipofizer gonadal aks başlıca üç fizyolojik dönemden geçer.

1. dönem intrauterin yaşamdan başlayıp neonatal dönem ve yaşamın ilk 3-5 ayına kadar devam eden “minipuberte” dönemidir. Bu dönemde aks aktiftir.

2. dönem 3-6 aydan pubertenin başlangıcına (kızlarda ort 10- erkeklerde 11-1 yaşına) kadar geçen “sessiz” dönem dir. Bu dönemde hem gonadotropin hem de sex steroidi düzeyleri oldukça düşüktür.

3. dönem Puberte (adolesans: ergenlik) dönemidir. Bu dönemde aks reaktif olarak erişkin özelliklerin kazanılması yani hipotalamo-gonadal sistem maturasyonunun tamamlanması söz konusudur.

Hipotalamo-hipofizer gonadal aks oldukça komplike bir özelleşmiş nöronal ağı kapsamaktadır (Şekil 3) . Bu süreçteki ilk basamak hücreler GnRH (Gonadotropin releasing hormon) nöronlarıdır. Gn RH nöronları kökenini santral sinir sistemi dışında nazal plakoddan almaktadır. Bu nöronlar GnRH nöronları olmaya karar verdiklerinde nazal plakodu terk ederek olfaktor epitelyum boyunca olfaktor bulbus ve trakt boyunca santral sinir sistemine girerek hipotalamusun arkuat nükleusunda yerleşir. Bu nöronların aksonal prosesleri birbirleriyle etkileşerek bir nöronal ağ oluşturur ve dentritleri median eminense ulaşır. Bu yolculuğu sağlayan sinyalin ne olduğu belli değildir. Bu “pubertal saat” uyarıları ile GnRH nöronlarından oluşan senkronize ve pulsatil GnRH salgısı hipofizer gonadotropin salgısını ve hedef organlar olan testis ve overlerden cinsiyet steroid salgısını uyarak tüm memelilerde evrensel puberte ve üreme fonksiyonlarını başlatmaktadır. Bu aşadaki nöronal gelişim ve farklılaşmayı veya reseptörleri düzenlediği anlaşılan genler pubertal problemleri olan hasta lar sayesinde her geçen gün artmaktadır. Pubertenin başlangıcı, transsinaptik ve glial- nöronal iletişimde koordine değişiklikleri içerir . Ana inhibitör sistem GABA erjik, opioid erjik mekanizmalar iken; ana eksitator sistemler glutamat ve kisspeptindir. Pubertal ve iskelet olgunlaşmasının benzer belirleyicilere sahip olduğu düşünülmektedir. Pubertal evre kronolojik yaştan ziyade kemik yaşı ile korelasyon gösterir. Ayrıca normal menstruel siklusun başlangıcı ve devamı için optimal beslenme çok önemlidir. Frisch ve arkadaşları; pubertal büyüme hızlanmasının, zirve büyüme hızının ve menarşın kronolojik yaş veya boydan ziyade ağırlıkla ilişkili olduğunu göstermişlerdir.(20) Reprodüktif yeterliliğin kazanılması ve beslenme arasındaki önemli ilişki leptindir. Leptin yağ hücreleri tarafından salgılanır. Hipotalamus üzerine etki ederek iştahı baskılar ve gonadotropin salınımını uyarır. Leptinin etkisi kısmen hipotalamik nöropeptid Y oluşumunun inhibisyonu ile gerçekleşir. Kritik leptin düzeyinin, hipotalamik puls jeneratörüne pubertal olgunlaşma için vücudun nutrisyonel durumunun yeterliliğinin sinyalini verdiği öngörülmektedir. Leptin eksikliği obezite ve gonadotropin eksikliğine yol açar. Paradoksik olarak, uzun süreli leptin fazlalığı GnRH salınımını baskılar.



Şekil 3 . Puberteyi düzenleyen genler.

Bunların mutasyonları hipogonadotropik hipogonadizm tablosuna yol açmaktadır.

Senkronize ve pulsatil GnRH salgılanmasına engel olan moleküler mekanizmaların aydınlatılması pek çok puberte problemi ve infertilite sebeplerinin anlaşılmasını sağlamıştır. Puberte döneminde santral sinir sisteminde GnRH salgısı üzerindeki tonik-inhibitör etkinin zayıflaması ile birlikte hipotalamustan pulsatil gonadotropin-releasing hormon salgısı başlar, bunun etkisiyle de hipofiz bezinden gonadotropinlerin (FSH, LH) salınım sıklığı ve miktarı artar. Gonadotropinler gonadları uyarak cinsiyet hormonlarının (kızlarda estrogen, erkeklerde testosteron) artmasını ve cinsiyet hormonları ise o cinse özgü fiziksel özelliklerin ortaya çıkmasını sağlar.

Genel olarak ergenliğin ilk belirtisi kız çocuklarında memelerde büyümedir. Daha sonra tüylenme ve diğer bulgular ortaya çıkar ve nihayet kızlarda adet görme, erkeklerde ise sperm üretimi başlar ve ergenlikten erişkinliğe geçilir.

Ergenlik döneminde boy uzamasında hızlanma olur ve bu dönemin sonunda epifizler kapanarak büyüme durur. Ergenlik döneminde büyüme hızı önce artarak yılda 7-11 cm e kadar çıkar. Ergenlik döneminin sonlarına doğru kemiklerdeki büyüme plaklarının giderek kapanmasıyla birlikte yeniden yavaşlar ve sonra tamamen durur. Böylece erişkin boyuna ulaşılmış olur. Ergenliğin başlamasından tamamlanmasına kadar geçen süreç içinde toplam

boy uzaması kızlarda 20-25 erkeklerde 25-30 cm kadardır. Kızlarda boyca uzama atağı erkeklerden 2 yıl önce başlar ve boyca uzama hızı doruğuna da iki yıl önce erişilir.

Ülkemizde en son yapılan çalışmalarda kızlarda ortalama meme gelişimi başlama yaşı 9.7 adet görme yaşı ise 12.7 olarak saptanmıştır.

Tablo 1. Kız çocuklarında ergenlik bulgularının ortalama, başlangıç yaşları ve normalin alt ve üst sınır yaşlar

	Meme gelişiminin başlaması	Kasık bölgesinde tüylenmenin başlaması	Boy uzamasında hızlanma zirvesi	Adet görme
Ortalama yaş	10,5	11	12	13
Normalin alt ve üst yaş sınırları	8-13	8-13	11-14	11-15

2.3.3. NORMAL MENSTRUEL SIKLUS FİZYOLOJİSİ

Menstrüasyon, menarştan menopoza, düzenli aralıklarla meydana gelen, endometriumun fizyolojik olarak dökülmesidir. Aylık dökülme ve rejenerasyon süreci hiçbir kalıcı doku hasarı oluşturmada meydana gelmektedir. Çünkü menstrüasyon sırasında fonksiyonel endometrium korunur. Proliferatiften sekretuar endometriuma kadar olan değişim sadece hücre dökülmesi ve tekrar proliferasyonu ile kontrol edilmez. Bunlardan başka birçok organ sistemini gerektiren reproduktif, endokrinolojik, dinamik ve interaktif işlemler bir sonraki siklus için endometriumu hazır hale getirir (24). Kadınların çoğunda (%90) menstrüel siklus 21-35 gün aralıklardır. Menarş sonrası 5-7. yılda sikluslar üretken çağıdaki düzenliliğine ulaşır. 40'lı yaşlara gelindiğinde, sikluslar tekrar uzamaya başlar. Menstrüasyonun normal süresi 3-5 gündür, 1-8 gün olabilir, bir

menstrüasyonda ortalama kan kaybı 30-50 ml dir, hafif miktardan 80 ml. ye kadar değişebilir, 80 ml üzeri anormal kabul edilir (21,24).Menstrual döngü adolesanlarda hipotalamik hipofizer aksın olgunlaşma sürecinden dolayı zaman aralıkları daha farklı seyretmektedir.(Tablo 2) Bu bilgilerden hareketle menstrüel siklusu, incelenen organa göre uterin ve ovaryen siklus olmak üzere iki ana başlık altında izah etmek daha doğru olacaktır.

Tablo 2. Adolesanlarda Menstrual döngü

Menarş ortanca yaş	12,43 yaş
Ortalama Döngü süresi(1.Jinekolojik yılda)	32.2 gün
Menstrual döngü süresi	21-45 gün
Menstrual Kanama Süresi	< 7 gün
Menstrual ürün kullanımı	3-6 tampon-ped/gün

Tablo 3. Menstrual Döngüdeki Düzensizlikler İçin Terimler

SIKLIKTAKİ DEĞİŞİKLİKLER
Polimenore: <21günlük aralıklarla sık düzenli ya da düzensiz kanama
Oligomenore: >45 günlük aralarla nadir, düzensiz kanama
Primer amenore: 16 yaşına geldiğinde menstrüel akım olmaması
Sekonde amenore: >3ay boyunca vajinal kanama olmaması
Düzensiz mensler: Değişen aralıklarda kanama olmasıdır
MİKTARDAKİ DEĞİŞİKLİKLER
Hipomenore:Düzenli aralıklarla azalmış menstrüel akım
Hipermenore:Düzenli aralıklarla normal süreyle yoğun menstrüel akım
MİKTAR VE SÜREDE DEĞİŞİKLİKLER
Metroraji: Düzenli periyotlar arasında intermenstrual düzensiz kanama
Menoraji: Düzenli olarak oluşan aşırı miktarda ve uzun süreli kanama
Menometroraji: Sık,düzensiz,aşırı ve uzun süreli uterus kanaması epizotları
Disfonksiyonel uterus kanaması: Düzensiz periyotlarla ilişkili olan uzun süreli aşırı kanama

2.3.3.1. Uterin Siklus

Yetişkin insan endometriumundaki siklik histolojik değişiklikler Noyes ve Hertig tarafından 1950 yılında tanımlanmıştır (30). Tüm endometrial gelişme ve gerileme birbirini tamamlayan olaylar zinciri olarak tarif edilmiştir. Uterin siklustaki sınıflama, endometriumdaki gland, stroma ve damarsal yapılarda görülen anatomik ve fonksiyonel değişiklikler göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Bu değişiklikler 5 fazda gerçekleşir (21,26);

1. Menstrüel endometrium
2. Proliferatif faz
3. Sekresyon fazı (salgılama fazı)
4. İmplantasyona hazırlanma
5. Endometrial yıkım fazı.

Adet görme, genellikle 11 ile 13 yaşları arasında baslar. İlk adet dönemleri biraz düzensiz ya da fazla kanamalı olabilir, ama zamanla kendiliginden düzene girer. Her kanama dönemi yaklaşık bes gün sürmekle birlikte, akıntının süresi ve miktarı kişiden kişiye büyük ölçüde değişir. Bazı kadınlarda, kanama öncesi memelerde ve karnın alt bölgelerinde duyarlık ve ağrı, duygusal gerilim ya da dokularda sıvı birikmesine bağlı gerginlik görülebilir. Kanama sırasında da, miyometrium dökülmüş dokuları ve kanı dışarı atmak için kasıldığında az ya da çok ağrı duyulabilir. Menstruasyon genellikle, yumurtalık etkinliğinin yavaş yavaş azalarak sona erdiği 45-50 yaşlarına kadar devam eder. Adet dönemleri birden kesilebilirse de, çoğunlukla önce düzensizlesmeye, sonra gitgide seyreklesmeye baslar. Menopoz olarak da bilinen adetten kesilme, kadında üretken dönemin sona erdiğini gösterir. Hormon dengesizliğine, alt karın bölgesindeki organların hastalığına ya da duygusal gerilimlere bağlı olan düzensiz ya da asırı kanamalar, dismenore denilen ağrılı adet görme ve amenore denilen adet yokluğu, adet görmeye ilişkin başlıca işlev bozukluklarıdır. Gebelik sırasında ve doğumu izleyen belli bir süre içinde adet görülmemesi normaldir. Çocugunu emziren annelerde altı ay kadar adet kanaması olmayabilir (26).

Menarşın başlamasını uyaran faktörler :

- Yeterli vücut kütlelerinin sağlanması (vücut yağ oranının %17 yi bulması)
- Hipotalamusta arkuat çekirdekte pulsatil GnRH salınımının başlaması
- Hipofizer hormonlara cevap olarak overlerden östrojen salınımı

- 2-3 yıllık bir intervalde östrojen uterusun büyümesini stimüle eder (aynı zamanda boyun uzamasını, sekonder seks karakterlerinin gelişimini ve bölgesel yağ dokusunun artmasını uyarır)

- Östrojen, miyometriumun ve endometriumun, yani uterus duvarının büyümesini ve damarlanmasını uyarır

- Hormon düzeyindeki değişimler endometriumun çeşitli bölümlerine giden kan akımının yeterliliğinde değişikliklere neden olur

- Bu hormon ve kan desteğindeki değişimlerden kaynaklanan endometrial dokunun bir kısmının ölümü, deskuamasyona yani rahim içini örten dokunun bir kısmının ayrılmasına, bir miktar kanla beraber vaginadan atılmasına neden olur.

Menarş için özel bir hormonal uyarı bilinmemektedir; menarş pubertal östrojenin yükselmesi ve azalmasıyla uyarılan endometriumun yavaş yavaş kalınlaşması sonucu oluşur. Menstrüel akıntı, taze ve pıhtılı kan ile endometrial dokunun birleşiminden oluşur. Menarştaki başlangıç akıntısı daha sonraki menstrüel akıntıdan daha parlak kırmızı olabilir. Miktar olarak azdır, yetersiz veya lekelenme tarzında olabilir. Diğer menstrüasyonlar gibi menarşa, ağrı eşlik edebilir.

2.3.4. MENARŞ VE DOĞURGANLIK

Çogu zaman menarş ovulasyonun başladığını gösteren bir işaret değildir. Amerikalı kızlarda yapılan çalışmalar menarş ve ovulasyon arasındaki zaman aralığının birkaç ay olduğunu bildirmektedir. Düzensiz, anovulatuvar adetler düzenli ovulasyonun başlamasından önce 1-2 yıl sürer. Düzenli ovulasyon, mensler arasında öngörülebilir ve sabit aralıklar, öngörülebilir ve sabit mens süreleri, öngörülebilir ve sabit akıntı şekilleri (kramplar ve ağırlık hissi) ile belirlenir. Sürekli ovulasyon tipik olarak en az %22'lik vücut yağ oranını gerektirir. Diğer yanda, tüm kızlar tipik patterni izlemez ve bazı kızlar ilk menstrüasyonlarından önce yumurtlamışlardır. Nadiren menarştan önce cinsel ilişkiye giren bir kız hamile kalabilir ve menarşı doğum sonrasına kadar gecikebilir. Bu çok seyrek görülen bir durumdur ve genel kanı bir kadının menarştan önce gebe kalamayacağıdır.

2.3.4.1. Menarş Zamanlamasında Stresin ve Sosyal Çevrenin Etkileri

Pubertenin zamanlamasında en az anlaşılan çevresel etkilerin bazıları sosyal ve psikolojiktir. Bu etkiler üzerine yapılan çalışmaların neredeyse tümü kızları ilgilendirir çünkü kadın pubertesi daha geniş fizyolojik kaynaklar gerektirir ve yine menarş gibi çok

özel bir olayı içerir ki bu kadın pubertesi araştırmalarını erkek pubertesi araştırmalarından çok daha kolay kılar. Bu çalışmaların çoğunda menarş özellikle araştırılmış ve pubertenin daha genel işlevlerinde geçerli bir gösterge oluşturmıştır.

Genetik, beslenme ve genel sağlık etkilerinin yanında sosyal etkiler küçüktür ve menarş zamanlamasını yıllarla değil birkaç ayla değiştirir. Bir çocuğun psikososyal çevresinin en önemli bölümü ailedir.

Erken menarşla bağımsız olarak ilgili aile yapısı ve fonksiyonuna ait bazı durumlar şunlardır:

- Çocukluk çağında obezite görülme sıklığının artmış olması (45 kg olmak gençlerin menarş ermesinde önemli bir tetikleyicidir çünkü hem östrojen hem de progesteron yağda çözülen hormonlardır).

- Erken çocuklukta babanın evde bulunmaması
- Aile ilişkilerinde çatışma olması
- Şehirleşmiş bir ortamda yaşamak

Geç menarşla bağımsız olarak ilgili aile yapısı ve fonksiyonuna ait durumlar:

- Büyük aile yapısı
- Biyolojik baba ile sıcak, yakın ve pozitif ilişkiler
- Sıcak, destekleyici ve düşük stresli aile ortamı
- Birden fazla büyük ablanın olması

Diğer araştırmalar çocukluk stresinin puberte, özellikle kadın pubertesine olan etkileri üzerine yoğunlaşmıştır. Stres belirsiz bir terimdir ve yapılan çalışmalar ailesel gerginlik ve çatışmalardan savastaki mülteci durumu ve fiziki varlığa tehdide kadar tüm durumları incelemiştir.

Sosyal koşulların zorluğu, olgunlaşmanın gecikmesi ile bağlantılı bulunmuştur ve buna beslenme yetersizliğinin neden olabileceği düşünülmüştür. Stresin ve erken yaşamda beslenme yetersizliğinin daha hafif derecelerinin genç kızlarda puberteyi hızlandırdığına ait karışık kanıtlar ve belirsizlikler mevcuttur ve bu yaşam öyküsü teorisiyle anlaşılmış ve diğer memelilerde gösterilmiştir.

Bu çevresel etkileri anlayışımız yeterli değildir ve aşağıdaki gözlemler ve önlemler gereklidir.

- Sosyal etki mekanizmaları bilinmemektedir ancak bir dizi fizyolojik işlevler, feromonlarda (aynı türün farklı bireylerinde doğal davranışsal yanıtı tetikleyen kimyasal madde) dahil olmak üzere, hayvan deneylerine dayanarak ortaya atılmıştır.

• Bu etkilerin çoğu epidemiyolojik anketlerce açığa çıkarılan istatistiksel bağlantılardır. İstatistiksel bağlantılar her zaman nedensel değildir, bir dizi kovaryasyonlar ve alternatif açıklamalar düşünülebilir. Böyle küçük boyutların etkileri tek bir çocuk için hiçbir zaman doğrulanamamakta veya yadsınamamaktadır (22, 23).

2.3.4.2. Zaman İçinde Menarş Yaşı Ortalamasında Değişiklikler

Yirminci yüzyılın 2.yarisından önce menarş zamanlaması ile ilgili birkaç sistematik çalışma mevcut idi. Menarşın ortalama zamanlaması ile ilgili en eski çıkarımlar daha büyük bir toplumu temsil etmesi gerekmeyen küçük homojen popülasyonların gözlemlenmesi ya da eriskin kadınların anımsamaya dayanan çalışmaları idi ki bunlarda çeşitli hatalara açıktılar. Birçok kaynak modern toplumlarda ortalama menarş yaşının düştüğü (yüzyılın eğilimi) konusunda hemfikirdir, ancak nedenleri ve derecesi hala tartışma konusudur. 1900'lerden 1960'lara kadar 2-2.5 yıllık bir düşüş söz konusudur. En iyi Kuzey Amerika çalışmaları ise 1970 ortalarından 1990 ortalarına kadar yalnızca 2-3 aylık bir düşüş bildirmişlerdir. Bu daha iri vücuda ve yeterli vücut ağırlığı ortalamasının erken elde edilmesine bağlıdır ancak hormonlu kimyasal maddelerle çevresel etkileşim, batı toplumunun şehirleşmesi ve cinselliğin artması da bunu etkileyen diğer faktörler olarak gösterilmişlerdir. (Tablo 4) — (Tablo5)

Günümüzde gelişmekte olan ülkelerde yüzyılın eğilimi devam ederken gelişmiş birçok ülkede durmuştur. Ülkeler arasında olduğu gibi aynı ülkede kırsal ve kentsel kesimde yaşayanlar veya varlıklı ve dar gelirli kesimler arasında da farklılıklar görülmektedir. Menarş yaşında yüzyılın eğilimi İngiltere, İsveç, Belçika'da durmuş; Danimarka, Finlandiya, Hollanda, Rusya, Fransa ve Yunanistan'da devam etmekle birlikte düşme orta derecededir (27).

Avrupa ülkelerinde menarş yaşı değerlendirildiğinde, Akdeniz ülkelerinde ve Fransa'da menarş yaşının diğer Batı Avrupa ülkelerine göre düşük olduğu saptanmış ve bu farklılık genetik, etnik ve coğrafi etkilerle açıklanmıştır. Diğer yandan varlıklı Çin, Japon ve Hintli kızlarda da menarş yaşı sırasıyla 12.4, 12.6 ve 12.1 yaş ile Akdeniz ülkelerine benzerdir. Yine Güney Amerika'da Sili ve Venezüela'da menarş yaşı 12.5 ve 12.6 yaş gibi Akdeniz ülkelerine benzer iken Afrika ülkelerinde daha ileri bulunmuştur (28,29,30).

Tablo 4 : Türkiye'de menarş yaşı ortalamaları

Çalışmanın yeri	n	Ortalama menarş yaşı	Annenin menarş yaşı	Çalışma yılı
Türkiye(Manisa)	1017	12.82±1.07	13.6±1.39	2004
Türkiye (Ankara)	13865	13.28±1.09		1996
Türkiye (İzmir)	94	12.7±0.09		1993
Türkiye (İstanbul) Yüksek sosyo-ekonomik düzey	809	12.58±1.04		1986
Türkiye (İstanbul) Orta sosyo-ekonomik düzey	826	13.03±0.89		1986
Türkiye(İstanbul) Düşük sosyo-ekonomik düzey	1364	13.33±1.10		1986
Türkiye (İstanbul)	1315	12.86±1.006		1987
Türkiye(İstanbul) Düşük sosyo-ekonomik düzey		15.28		1982
Türkiye (Ankara)		15.9		1978
Türkiye (Ankara)		14.57		1972

Tablo 5: Dünya'da menarş yaşı ortalamaları

Çalışmanın yeri	n	Ortalama menarş yaşı	Annenin menarş yaşı	Çalışma yılı
İspanya	469	12.79±1.04		2000
Senegal	1126	16.1		1997
Nijerya	1722	13.98±1.30		1992
Danimarka	979	13.00±1.15		1996
Yunanistan	1134	12.27±1.13	13.06±1.2	1999
Banglades	436	13±0.89		2000
Bask	296	12.34±1.00	12.88±1.57	2001
Umman	683	13.3±0.09		1991
Güney Afrika	146	12.52±1.25	13.20±1.57	1996
Kamerun	205	13.18±1.08		1999
Hindistan	709	13.2±1.09		1990

2.3.5. ANTİMÜLLERİYEN HORMON

Anti-Müllerian Hormon, AMH geni tarafından kodlanan ve erkek embriyoda paramezonefrik kanalların (Müllerian kanallar) gelişimini engelleyen bir proteindir. Müllerian inhibitör faktör (MIF), Müllerian inhibitör hormon (MIH) ve Müllerian inhibitör substans (MIS) olarak da bilinir.

Alman bilim adamı Johannes Peter Müller 19.yüzyılda Fallop tüpleri, uterus ve vajinanın embriyolojik öncülü olarak paramezonefrik kanalları tanımladı. Fransız endokrinolog Alfred Jost 1940'ta, embriyonik gonadın erkek yönünde gelişimi için testosterona ek olarak paramezonefrik kanalları gerileten bir maddenin varlığını fark etti. Bundan sonra da Anti-Müllerian Hormon kavramı kullanılmaya başlandı.

Gebeliğin yedinci haftasından önce dişi ve erkek fetüsün gonadları farksızdır ve ikisi de dişi ve erkek dış genital organla birlikte Müllerian ve Wolf kanallarına sahiptir. XY fetüste SRY gen ekspresyonuyla gonad testis yönünde gelişir. Sekizinci haftadan başlayarak testiste Leydig hücreleri testosteron ve insülin benzeri faktör 3 ve sertoli hücreleri AMH üretmeye başlar(31).

Fetal yaşamda, AMH esas olarak olgunlaşmamış Sertoli hücrelerinden üretilir. Fetal yaşamın sonlarına doğru ve doğum sonrası ise, özellikle preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinden de üretilmeye başlar(32,33).

AMH erkek genital sisteminin oluşumu sırasında, erkek fetüsteki Müllerian kanallarının gerilemesini sağlar. Aynı anlarda Leydig hücrelerinin ürettiği androjenlerle birlikte Wolf kanalı kalıcı olurken, ürogenital sinüs ve dış genital organlarda erkek yönünde gelişmeler olur. Eğer AMH etkisi olmazsa, erkek fetüste normal dış genitallerin yanında Müllerian kanal yapıları da görülür(34).

AMH'ın kadında, FSH uyarısıyla oluşan folikül büyümesini ve östradiol üretimini azalttığı düşünülmektedir. Zaten gelişen foliküller 8 mm ya da daha büyük çapa ulaştınca, foliküllerdeki AMH gen ve protein ekspresyonu hızla azalmaktadır(35,36,37).

Daha önceleri doğumsal endokrin hastalıkların değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan AMH, son yıllarda üreme tıbbıyla uğraşan hekimlerin de ilgi odağı olmuştur. Overyan rezerv ve hiperstimülasyonun öngörülmesinde; serum AMH seviyelerinin ölçülmesi klinik olarak yararlı, sayısal değer vermesi ve serum FSH'a göre daha kesin sonuçlar vermesi

sebebiyle giderek yaygınlaşmaktadır. İnfertilite tedavisinin yönetimi, sonraki gebeliklerin planlaması, menopoz öngörüsü, tıbbi ve cerrahi işlemler sonrası overyan hasarın takibi ile polikistik over sendromu ve erken overyan yetmezlik gibi overle ilişkili durumlarında kullanılması AMH'ı güçlü bir klinik biyomarker yapmaktadır(38).

2.3.5.1. AMH'ın kimyasal yapısı ve üretimi

Yapısal olarak transforming büyüme faktörü- β (TGF- β) ailesinden olan AMH iki alt ünitesi olan bir 140-kDa glikoproteindir ve insanda 19. kromozomun kısa kolundaki gen tarafından kodlanır(39). Kısa bir sinyalle büyük öncül (560 aminoasit) oluştuktan sonra, birbirine benzer alt üniteler içeren erken ön hormon oluşur. Salınım öncesi hormona glikoz eklenir ve 72-kDa'luk iki alt ünite birbirlerine iki sülfid bağla bağlanır.

İki alt ünitenin de hem azot (N-terminal) hem de karbon (C-terminal) sonları vardır ve C-terminal TGF- β ailesinin diğer üyeleriyle benzerlik gösterir. N-terminal bölgesi öncül bölge olarak tanımlanır ve asıl hormonal biyoaktiviteye sahip, olgun bölge olan C-terminal'in etkinliğini güçlendirir. Sitoplazmadan geçiş sırasında AMH'ın bir bölümü kesilerek 70-kDa'luk iki alt ünite kalır. Doku kültüründe bütün AMH da aktif olsa da, C-terminalden 109 amino asit kesildikten sonra aktivite artar.

TGF β ailesindeki büyüme faktörleri liganda özgü tip 2 ve daha genel olan tip 1 reseptörler üzerinden etkinliklerini sağlar. AMH fonksiyonu için de özgün ve gerekli olan tip 2 reseptör (AMHRII) saptanmıştır(40) ve bu reseptörü kodlayan gende 12. kromozomun uzun kolundadır(41). Saptanan üç çeşit tip reseptörün fonksiyonunun belirlenmesi için henüz yeterli veri birikmemiştir. AMHRII geni gonadlarda ve Müllerian kanalların çevresindeki dokularda izole edilmiştir. AMH geninin aktivasyonu ve protein sentezi sonrası, AMH AMHRII reseptörüne bağlanır ve AMHRI fosforilasyonla aktive olarak hedef dokuda işlev görmeye başlar. Erkek fetüste gebeliğin ilk haftalarından itibaren AMH üretilebilirken, dişi fetüslerde gebeliğin 36. haftasından sonra granüloza hücrelerinde görülebilmektedir(42).

2.3.5.2. Kadınlarda AMH

AMH serum seviyeleri bütün yaşam boyunca kadınlarda, erkeklerden daha düşüktür. Doğumdan sonra dişilerde AMH seviyeleri zorlukla ölçülebilir ve ilk yaşta az miktarda yükselir. Bundan sonra seviyeleri artsa da, artışın 15 yaşında zirve yaptığını daha sonra azaldığını(43), buna karşın 25 yaşına kadar dereceli olarak arttığını söyleyen çalışmalar vardır(44). Dolayısıyla, klinik pratikte 15-25 yaşlar arası kadınlardaki AMH seviyelerinin değerlendirilmesinde kesin tanımlamalar yapmak yanıltıcı olabilir. Buna karşın, 25 yaş üstündeki kadınlarda, AMH seviyelerinin yıllık olarak yaklaşık aynı ortalamalarla azaldığı ve 50 yaş dolaylarında, artık klinik olarak ölçülemediği konusunda görüş birliği vardır(45,46,47,48). Ancak yine de, AMH seviyelerinde bireysel dalgalanmaların olabileceği, bazı ilaçların, overyan cerrahilerin ve laboratuara özgü değerlerin ölçüm seviyelerinde farklılıklara sebep olabileceği unutulmamalıdır.

Ergenlikle birlikte, AMH ovulasyona aday olarak seçilmiş primordiyal foliküllerde, folikül büyüklüğü 2-6 mm olana kadar üretilmeye başlanır. Büyük foliküllerde AMH üretiminin azalması, en azından bir bölümüyle, östradiol beta reseptör yoluyla AMH geninin promotor aktivitesinin azalmasıyla olur(49) ve 8 mm üstündeki foliküllerde AMH neredeyse artık tespit edilemez(50). AMH'n, büyüyen granüloza hücrelerinde azalması, büyük oranda ER α ya da β reseptörleri aracılığı ile artan östrojen ile sağlanmaktadır(49). Büyük foliküllerde AMH seviyesinin azalması, bu foliküllerden gebelik elde edilme şansını arttırdığı için olumlu bir özelliktir(51).

Seçilen foliküllerden birisi dominans kazanır ve bu evreden sonra FSH aktivitesiyle kontrol edilerek büyümeyi sürdürür(52,53). Bu dönemde AMH, olasılıkla FSH'a bağlı folikül ve granüloza hücresi büyümesi ve aromataz aktivitesine karşı inhibitör olarak işlev görmektedir(54,55). Bunun yanında tam olarak mekanizması anlaşılamamış olsa da, AMH olasılıkla antral folikül kohortunun seçiminde de rol almaktadır. AMH primordiyal foliküllerin seçimini azaltma yönünde işlev görüyor gibi gözükmemektedir. AMH'n düşük seviyelerinde primordiyal folikülden, büyüyen foliküle dönüşüm hızlanmaktadır(54).

Doğurganlık yılları boyunca preantral ve küçük antral foliküllerden üretim, AMH'n serum seviyesini belirler. Bir menstrüel siklusta gelişen foliküller topluluğu antral folikül sayısını belirler ki, bu sayı serum AMH seviyesi ile güçlü korelasyon gösterir(56). Ancak yine de, antral folikül sayımı preantral folikül havuzunu AMH kadar iyi gösteremez(57). Ek olarak; menstrüel siklus gününden az miktarda etkilendiği için herhangi bir günde

yapılabilir(58,59). AMH ölçümlerinin ırk ve etnisiteden etkilenmediğini iddia eden çalışmalar olduğu gibi, siyah ırk ve Latinlerde, beyazlara göre AMH seviyesinin %25 daha düşük olduğunu iddia eden çalışmalar da vardır(60,61).

AMH seviyesinin vücut kitle indeksinin artmasından olumsuz etkilendiği düşünülmektedir. Bir çalışmada AMH seviyeleri, 35- 47 yaş arasındaki obez kadınlarda, obez olmayan karşılaştırma grubuna göre %65 daha düşük bulunmuştu(94). Ancak, karşıt bulguları olan çalışmalarda yapılmıştır(63,64).

AMH seviyeleri FSH'dan bağımsız büyüyen küçük foliküllere dayalı olduğu için, gebelik ve doğum kontrol hapi kullanımının ölçümleri etkilemediği düşünülmüştür(65,66). Ancak yeni bir çalışmada, gebeliğin her trimesterinde AMH seviyelerinin %50 azaldığı, doğumu takiben eski seviyelerine döndüğü görülmüştür(67). Benzer olarak, yeni çalışmalar hormonal kontrasepsiyonun sıklıkla AMH seviyelerini %30 dolayında düşürdüğünü ve bu düşüşün hormonun uygulanma yolundan bağımsız olarak dokuz hafta içinde geliştiğini göstermektedir(68,69,70,71).

2.3.5.3. AMH ölçümündeki gelişmeler

Başlarda AMH ölçümü için, AMH'ın N terminalindeki ön bölgede yerleşmiş, antijenik özellikleri olan uçları tanıyabilen, monoklonal antikorlar kullanılmış(72), ancak örneklerin özellikle dondurulup çözülmesi sonrası, sonuçlarda farklılıklar saptanmıştır. İkinci tip monoklonal antikorlar hem N hem de C terminale yönelik tasarlanmış(73), üçüncü tip ise yine N terminale yönelik çift antikor kullanmıştır(74).

C terminali olgun bölgedir ve sistin içeriği dolayısıyla proteolize daha dayanaklıdır. Bunun için yeni geliştirilen AMH Gen II ölçüm yöntemi, daha az değişkenlik göstermesi sebebiyle, C terminalindeki AMH'a spesifik antijenik uçlara yönelik iki antikor kullanmaktadır(75). Böylece, %95 olasılıkla 0.57 pmol/L (0.08 ng/mL) seviyelerinde bile AMH tespit edilebilmektedir. Ayrıca, hem de inhibin A, LH ve FSH'ın arttığı durumların yarattığı ve hem de serum içindeki hemoglobin, trigliserit ve bilirubinden kaynaklanan karışıklıklar önlenebilmektedir.

Yine de, AMH ölçümleri için her yerde geçerli olan standartlar oluşmamıştır. Beckman Coulter Şirketi'nin geliştirdiği, Diagnostic Systems Laboratories'in (DSL) ürettiği

antikorları kullanan ve Immünotech kalibrasyonda standardize edilen, AMH Gen II kiti, birçok laboratuarda kullanılsa da, ölçümler laboratuara özgüdür ve farklı merkezlerin ölçümleri birbiri yerine kullanılıp, kıyaslanamayacak kadar farklılık gösterebilmektedir(76,77,78). Ayrıca, piyasaya sunulmuş dört farklı kit daha vardır ve yenileri de üretilmek üzeredir. Ayrıca, Beckman Gen II 1,5 yıllık sürede iki defa majör metodolojik değişiklik yaptı.

AMH ölçümlerindeki karmaşayı çözmek için klinisyenler, farklı laboratuvar değerlerini karıştırmamalı, birbirinin yerine kullanmamalı, klinik sonuçlarla birlikte kalibrasyon kontrolleri yapmalıdır. Over rezervini değerlendiren FSH ve antral folikül sayısı gibi testlerden yararlanmak, AMH ölçümlerini tekrarlamak, test sırasında doğum kontrol hapi, kemoterapi ya da over cerrahisi gibi ölçümleri etkileyebilecek faktörleri ayırt etmek de hata payını azaltacaktır.

2.3.5.4. AMH ve Polikistik over sendromu (PKOS)

Androjen üretiminde artış, folikülogenezin bozulması ve insülin direnci gibi endokrin ve metabolik bozukluklarla birlikteliği olan PKOS, Rotterdam kriterlerine göre(79); kronik oligo/anovulasyon, klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm ya da polikistik over morfolojisi bulgularından en az ikisi ile tanısı konulan ve %6-7 oranları ile en sık görülen overyan fonksiyon bozukluğudur(80). Ultrason incelemesinde over hacmi artmıştır ya da her overde 12'den fazla folikül izlenir. Tanıda hangi ölçüt kullanılırsa kullanılsın PKOS'da belirgin olarak yüksek AMH seviyeleri izlenir(81,82,83,84,85). AMH seviyeleri, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, PKOS'lu kadınların foliküllerinde ve serumlarında 2-3 kat daha yüksektir(86). AMH seviyelerinin artmış, yüksek ya da çok yüksek olarak değerlendirildiği durumlarda, PKOS tanısı sırasıyla yaklaşık %52, %97 ve %100 olarak konulmuştur(87).

PKOS olan hastaların folikülleri içerisindeki yüksek AMH'nın, FSH duyarlılığını azaltarak, folikül seçimini engellediği ve folikülün 2-5 mm büyüklüğünde kalmasına sebep olduğu ileri sürülmüştür(88). FSH aktivitesinin azalması ile aromataz aktivitesi de göreceli olarak azalır ki, bu da folikülden östrojen üretimini azaltır. Östrojen seviyesinin düşüklüğüne ek olarak, AMH'nın doğrudan teka hücrelerini uyarması da androjen üretimini arttırabilir. Bu yüzden, AMH seviyeleri PKOS'lu kadınlarda folikülogenezin hangi

derecede bozulabileceğini göstermek için bir marker olarak kullanılabilir(89). Ek olarak, AMH seviyeleri hem PKOS'u olan hem de PKOS'u olmayanlarda serbest testosteron, androstenodien ve serbest androjen endeksi ile korelasyon gösterir. PKOS tanısı ve folikülogenez bozukluğunun derecesinin belirlenmesinin yanında, AMH seviyelerinin belirlenmesi, kontrollü overyan hiperstimülasyon sırasında overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskini belirlemede de yararlı olarak, klinisyenlere alternatif protokoller kullanma şansı sunar(90,91).

2.3.5.5. AMH'ın kullanıldığı diğer durumlar

Granüloza hücreli tümörler östrojen, progesteron, inhibin B ve AMH salgılayabilir. AMH üretimi granüloza hücre aktivitesine bağlı olduğu için, AMH ölçümü granüloza-teka ve granüloza hücreli over tümörlerinin tanısında kullanılmış ve bu tümörlerde %76-93 oranlarında AMH artışı gösterilmiştir(92,93,94). Ancak, postmenopozal kadınlarda daha iyi sonuçlar verse de, premenopozal kadınlarda AMH'ın bu tümörleri belirlemede rutin kullanımı henüz yeterli yararlılık sağlayamamıştır(95). AMH granüloza hücrelerinin proliferasyonu için negatif etki gösterse de, bu özellik tümörün belli bir evreyi geçmesi ve progresif olmasına ve büyük bir kütleye ulaşmasına kadar sürüyor gibi gözükmektedir(96). Bunlara ek olarak, AMH yükselişi, tümörün klinik relapsından daha önce olur.

Yeni veriler, overyan kanserin tüplerin fimbriyalı sonlarından ve ikincil Müllerian sistemden kaynaklandığını söylemektedir(97). Müllerian sistemi baskıladığı için AMH'ın, epitelyal over tümörlerinin tedavisinde kullanılması fikri ortaya atılmış ve AMH ile in-vitro epitelyal kanser hücreleri inhibe edilmiştir(98,99).

Methotrexate kullanımında, AMH seviyeleri etkilenmemiştir(100,101). Ancak, cyclophosphamide, bisulphan, melphalan, cytosine, procarbazine, cisplatin gibi alkilleyici ajanlar ve radyoterapi kullanıldığında; bir miktar primordiyal folikül kaybı kaçınılmazdır(102). Bu durumlarda overyan rezervin AMH ölçümleri ile takip edilmesi uygun olacaktır(102).

Sonuç olarak; overyan yanıtı öngörmede AMH tek başına kullanılabilecek en iyi serum testidir. Buna ek olarak menopoz öngörüsü, overyan hasarın izlenmesi, over tümörleri, polikistik over sendromu ve erken overyan yetmezlik gibi over hastalıklarında AMH'ın kullanımı yararlıdır. Ancak, serum AMH seviyeleri bireysel dalgalanmalar, ilaç kullanımı,

cerrahi işlemler, ölçüm yöntemlerindeki değişimler ve laboratuvar kalibrasyon farklılıklarından etkilenir. Bunun için AMH'nin klinik kullanımı için kılavuzlar kullanılmalıdır.

2.3.6.ANDROSTENEDİON

Klinik uygulamada konjenital adrenal hiperplazi, kadınlarda virilizasyon,hirsutizm, polikistik over sendromu gibi durumların teşhisi ve tedaviye alınan cevabın izlenmesi amacıyla kullanılır.

2.3.6.1. Kimyasal Özellikleri

Steroid yapısında, 19 karbonlu bir molekül olan androstenedion, böbreküstü bezinde, testislerde ve overlerde bulunur. Dehidroepiandrosteron veya 17-hidroksiprogesterondan üretilir. Androstenedion(AS), sonraki aşamada testosteron ve estron'a dönüşür. Testosteron, dihidrotestosteronun, estron ise estradiol'ün öncü molekülleridir. Androstenedion'un ilgili dokulardan plazmaya salınan kısmı periferik dokularda testosteron ve östrojenlere dönüşür. Steroidogenez'in ilgili kısımlarında meydana gelen bozukluklar, serum androstenedion konsantrasyonunu etkiler. Adrenal kaynaklı androstenedion'un üretimi ACTH'nin kontrolü altındadır. Gonadal androstenedion üretimi ise gonadotropinler tarafından kontrol edilir.

2.3.6.2. Klinik Kullanımı

Konjenital adrenal hiperplazinin en sık rastlanan türü olan 21- hidroksilaz eksikliğinde, klinik tablonun ağırlığı ile her zaman tam bir korelasyon göstermese de, serum androstenedion konsantrasyonunda belirgin derecede artış olması beklenir. Beraberinde, plazma 17- hidroksiprogesteron, progesteron, renin, ACTH konsantrasyonlarında ve üriner 17-ketosteroid atılımında artış olur. Buna karşılık plazma kortizol konsantrasyonu düşük olma eğilimindedir.

Serum androstenedion ölçümü, kadınlarda hirsutizm nedeniyle yapılan araştırmalarda yönlendirici olabilir. Androstenedion ve dehidroepiandrosteron, kadınlarda bulunan başlıca

androjenlerdir. Kendisi zayıf bir androjen olan androstenedion, normal bir kadında, adrenal glandlardan ve overlerden hemen hemen birbirine yakın miktarlarda üretilir. Stein-Leventhal sendromu, ovarial stromal hiperplazi, konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu ve ACTH salgılayan ektopik tü- mörler gibi hirsutizme neden olan durumlarda serum androstenedion konsantrasyonu yüksek bulunur. Hirsutizm vakalarının yaklaşık %60 kadarında serum androstenedion konsantrasyonunun yüksek bulunduğu bildirilmektedir. Androstenedion, periferik dokularda testosteron ve dihidrotestosterona dönüşerek hirsutizm patogenezinde rol oynar. Aynı şekilde obez kadınlarda, androstenedion'un yağ dokusunda östrojenlere dönüşümü endometrial hiperplaziden sorumlu olabilir.



3.MATERYAL VE METOD

3.1.ÖRNEK SEÇİMİ VE YÖNTEM

2015-2016 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji kliniğinde, il milli eğitim müdürlüğünden etik kurul onayı sonrası Manisa ilindeki liselerde yapılan taramada çalışma grubu olarak tanımlanan menarşından en az 3 yıl geçmiş, adetleri düzenli, bilinen hastalığı olmayan kız adolesan; 70 kontrol grubu olarak tanımlanan, ek hastalığı olmayan, menarşından en az 3 yıl geçmiş, adetleri düzensiz gönüllü adolesan kız olmak üzere toplam 140 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Milli eğitim müdürlüğünden alınan izinle yapılan anket sonrası tanı alan çalışma grubu gönüllüleri ve kontrol grubu gönüllüleri adet 2.ve 3.günü ultrasound değerlendirilmesi ve androstenedion, antimüllerien hormon değerlendirilmesi için kan almak amacıyla kliniğe çağırılması planlandı. Çalışmamız için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel etik kurulundan onay alındı.

Manisa ilindeki tüm lise dönemi öğretim kurumlarından %70'i alt sosyoekonomik düzeyde ailesi olan, %20'si orta sosyoekonomik düzeyde ailesi olan, %10'u alt sosyoekonomik düzeyde ailesi olan 1200 kişilik örneklem ; aynı oran 1200 kişilik örnekleme uyarlandığında sırasıyla 840, 240, 128 kız öğrenciye ulaşılması amaçlandı. Alt sosyal sınıftaki liselerden seçilen 617 kız öğrencinin bulunduğu Manisa Lisesi'nden 300, 737 kız öğrencinin bulunduğu Manisa Kız Anadolu İmam Hatip Lisesi'nden 350, 267 kız öğrencinin bulunduğu Merkez Efendi Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi'nden 130 kız öğrencinin anket çalışmasına alınması; orta sosyal sınıftaki liselerden seçilen 569 kız öğrencinin olduğu Mehmet Akif Ersoy Anadolu Lisesi'nden 240, üst sosyal sınıftaki liselerden seçilen 245 öğrencinin bulunduğu Manisa Fen Lisesi'nden 128 kız öğrenciye ulaşılması planlanarak yapıldı ve toplamda 1304 kız adolesana ulaşıldı. Sosyoekonomik durum, menarş yaşı ve menstrüel durumlarını belirleyici anket uygulaması yapıldı. Anket uygulanmadan önce boy ve vücut ağırlığı ölçümü yapıldı. Antropometrik parametreler hesaplandı.

Anketler değerlendirildi. Menarşından en az 3 yıl geçmiş ek hastalığı olmayan adolesanlardan oligomenoresi olan ve olmayanlara ulaşıldı. Telefonla hastaneye çağırılıp ailelerinden onam alınarak adetlerinin ilk 5 günü içerisinde pelvik usg, androstenedion ve amh düzeyleri değerlendirilmek üzere iki tüp kan alındı.

Vücut ağırlığı 0.5kg'lık hassasiyetle teraziyle ölçülmüş olup; boy uzunluğu da 0,1cm'lik hassasiyetle sırtları duvara dayalı, kulak kepçesi üstü ve göz hizasından geçen çizgi yere paralel olacak şekilde boy tahtasıyla ölçülmüştür .VKİ ' i vücut ağırlığının kg değeri, boy uzunluğunun metre olarak değerinin karesine oranlanarak kg/m^2 olarak hesaplanmıştır. Boy SDS (standart devisyon skoru), ağırlık SDS, VKİ persantilleri Türk standartlarına göre belirlenmiştir.

Sosyoekonomik düzey sınıflandırması ailelerin mesleklerini ve eğitim düzeylerine göre hollinstead indexi uygulanarak yapıldı. Eğitim düzeyi ve meslek kategorisi beş gruba ayrılarak sosyoekonomik düzeyler belirlendi. Grupların en düşük skoru 0, en yüksek skoru 4 olacak şekilde düzenledi. Skor puanlamasına göre düşükten , yüksek sosyoekonomik sınıfa kategorize edildi. Holingstead skorlaması , Türkiye standartlarına göre modifiye edilerek 3 kategoride sınıflandırıldı. Birinci grup düşük ; ikinci grup orta ; üçüncü ve dördüncü grup yüksek sosyoekonomik sınıf olarak değerlendirildi.

3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Antikoagülsüz kan tüplerine alınan kan örnekleri $+4^{\circ}\text{C}$ de Tıbbi Biyokimya laboratuvarında santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Serum örnekleri porsiyonlanarak -80°C 'de toplu olarak çalışılacakları güne kadar saklanmıştır. Analiz günü serum örnekleri her bir porsiyon için tekrar çözüp dondurma işleminden kaçınılarak ilk çözünmede analizler gerçekleştirilmiştir. Serum örneklerinde Anti Müllarian Hormon düzeyleri analizörde orijinal reaktifler ile kemilüminesans immunoassay metodu ile analizörde (Beckman Coulter DXI Brea, California , ABD) çalışılmıştır. Kitin intra assay varyasyon katsayısı 3.63 ng/ml konsantrasyonda %1.5, 10.45 ng/ml konsantrasyonda % 1.7 ve 17.81 ng/ml konsantrasyonda %1.5 olarak bulunmuştur. Aynı konsantrasyonlarda inter assay korelasyon katsayısı değerleri 0.073, 0.254, 0.472 ng/ml konsantrasyonlarda sırasıyla%2.8, %2.4 ve %2.6 olarak saptanmıştır. Androstenedion düzeyleri kemilüminesans immunoassay metodu ile analizörde orijinal reaktiflerle (Siemens Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Gwynedd, İngiltere) analiz edilmiştir. Kitin intra assay varyasyon katsayısı 0.73 ng/ml konsantrasyonda %15.1, 1.08 ng/ml konsantrasyonda % 9.3, 3.52 ng/ml konsantrasyonda %8.8 ve 7.29 ng/ml konsantrasyonda %6.2 olarak bulunmuştur. Aynı konsantrasyonlarda inter assay korelasyon katsayısı değerleri sırasıyla%17.8, %12., %9.1 ve % 8.5 olarak saptanmıştır.

3.3.İSTATİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 istatistik paket programında yapılmıştır.

Verilerin sunumunda kategorik değişkenler sayı, yüzde ve sürekli değişkenler ise ortalama±standart sapma ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiş ve dağılımların normal dağılıma uygun olmadığı belirlendiğinden Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Tip 1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar testin tanısai değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı. Analizlerin Kruskal Wallis testi ile yapıldığı durumlarda ikili grup karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmesi (yani tip 1 hata düzeyi karşılaştırma sayısına bölünüp kritik alfa değeri belirlenmiştir) ile Mann Whitney u testi kullanılmıştır.

Menarş yaşı ile boy, ağırlık ve vücut kütle index(VKİ) SDS' leri arasındaki ilişkiyi belirlemede Spearman korelasyon katsayısı ve testi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan adolesan kızların yaşları 15,8-22,2 yaş arasında olup, ortalama 16,9 yaştır. Menarş yaşı ortalaması $13,19 \pm 3,00$ yaş, medyan değeri ise 13,0 (10-16) yaş olarak bulunmuştur. Annelerin menarş yaşı ortalama $13,37 \pm 1,17$; median menarş yaşı 13 (9-16) olarak hesaplandı.

Ailelerin sosyoekonomik özellikleri belirlendi. Babaların %16.6'sı üniversite mezunuyken, annelerin sadece %8.4'ü üniversite mezunuydu. Annelerin çoğunluğu ilköğretim mezunu olup, ev hanımıydı. Aile tiplerine bakıldığında çoğunluk olarak %83'ü çekirdek aile yapısında, sadece %13.5 kadarı geniş aile yapısındaydı. Katılımcıların %50.6'sının kendisine ait odası bulunmaktaydı. Adolesan kızların sosyoekonomik düzeyleri incelendiğinde %17,1'i yüksek, %56.6'sı orta, %25.9'u ise düşük sosyoekonomik düzeye aitti. (Tablo 6)

Tablo 6 Araştırma grubunun sosyoekonomik özellikleri

<i>SOSYOEKONOMİK ÖZELLİKLER</i>	n	%
<i>Anne eğitim düzeyi</i>		
Okur-yazar değil	109	8,4
İlköğretim	744	57,1
Lise	342	26,2
Üniversite	109	8,4
<i>Baba eğitim düzeyi</i>		
Okur-yazar değil	16	1,2
İlköğretim	590	45,2
Lise	481	36,9
Üniversite	217	16,6
<i>Kendine ait oda</i>		
Var	653	50,6
Yok	638	49,4
<i>Aile tipi</i>		
Çekirdek	1071	83
Geniş	174	13,5
Parçalanmış	46	3,6
<i>Sosyoekonomik düzey</i>		
Düşük	338	25,9
Orta	738	56,6
Yüksek	223	17,1

Çalışmaya katılan adolesan kızların sosyoekonomik düzeylerine göre yaş, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, boy, boy SDS, VKİ, VKİ P gibi antropometrik parametreleri karşılaştırıldı. Yüksek sosyoekonomik düzeydeki adolesan kızların boy ve boy SDS'lerinin düşük sosyoekonomik seviyeye sahip kız öğrencilerinden anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,004$). Düşük sosyoekonomik seviyeye sahip kız öğrencilerinin VKİ ve VKİ persantili, orta ve yüksek sosyoekonomik seviyeye sahip adolesan kızlardan anlamlı yüksek olarak bulunmuştur (sırasıyla $p=0,022$ ve $p=0,023$) (Tablo 7). Farklı sosyoekonomik düzeyler arasında yaş ve menarş yaşı açısından anlamlı fark saptanmadı. Başka bir deyişle menarş yaşı farklı sosyoekonomik düzeye mensup kızlarda anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$).

Tablo 7 . Sosyoekonomik düzeylere göre antropometrik parametreler

	Sosyoekonomik Düzey			Toplam	p*
	Düşük (a)	Orta (b)	Yüksek (c)		
	Ortalama ±SS	Ortalama ±SS	Ortalama ±SS		
Yaş(yıl)	17,1 1,12	17,06 1,04	16,9 1,07	16,9±1,54	0,068
Ağırlık(kg)	57,92 11,39	57,22 10,62	57,36 10,64	57,4±10,54	0,136
Ağırlık SDS	,06 1,03	-,03 1,04	,00 1,05	,06±3,54	0,363
Boy(cm)	160,44 6,16	161,54 6,49	162,35 5,69	161±6,29	0,004 a<c
Boy SDS	-,37 ,98	-,21 1,01	-,08 ,89	-,22±,95	0,004 a<c
Vki(kg/m ²)	22,63 4,20	21,91 3,73	21,75 3,71	22,07±3,84	0,022
Vki P	53,3 28,7	48,7 28,4	47,5 28,7	49,7±28,59	0,023 b<c

*Kruskal Wallis test, ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi ile Man Whitney u tetsi kullanılmıştır.

Menarş yaşı, sosyoekonomik düzey gibi beslenme alışkanlığı, spor yapıp yapmaması ve obezite varlığına göre karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar elde edilmedi (p>0,05) (tablo 8).

Tablo 8. Ortalama menarş yaşını etkileyen faktörler

		Kızların menarş yaşı	
		Ortalama± ss	P*
Ailenin sosyoekonomik düzeyi	Düşük (n=325)	13,07±1,21	0,241**
	Orta (n=702)	13,17±1,13	
	Yüksek (n=217)	13,03±1,12	
Spor yapıyor mu?	Hayır (n=984)	13,13±1,15	***0,808
	Evet (n=261)	13,11±1,15	
Beslenme alışkanlığı	Et ağırlıklı (n=376)	13,15±1,18	0,269
	Sebze/Tahıl ağırlıklı (n=540)	13,10±1,14	
VKİ P	<85	13,13±1,15	0,675
	85p=<	13,12±1,15	

Kruskal Wallis test*Manwhitney u test

Menstrüasyon süresine göre kızlar üç gruba ayrıldı ve sosyoekonomik düzeye göre bu grupların sıklığına bakıldı. Her üç sosyoekonomik grupta kızların büyük çoğunluğunun menstrüasyon süresi 2-8 gün arasındaydı. Hem bu grup için hem de kısa ve uzun menstrüasyon süresi gösteren kızlar için sıklık sosyoekonomik düzeye göre anlamlı farklılık göstermedi. Adolesan kızlar menstrüasyon periyodlarına görede üç gruba ayrıldı. Menstrüasyon özellikleri sosyoekonomik duruma göre değerlendirildiğinde menstrüasyon süresi sosyoekonomik düzeye göre anlamlı farklılık göstermedi. Menstrüasyon periodu, orta sosyoekonomik düzeydeki adolesan kızlarda diğer gruplara göre anlamlı uzun saptanmıştır (p=0,002) (Tablo 9).

Tablo 9. Sosyoekonomik düzeye göre menstrüasyon özellikleri

		Sosyoekonomik Düzey						Toplam		p*
		Düşük		Orta		Yüksek				
		n	%	n	%	N	%	n	%	
Mens Süresi	2 Günden Kısa	8	2,4	23	3,2	7	3,1	38	2,9	0,219
	2-8 Gün	308	94,2	667	93,4	204	90,3	1199	91,9	
	8 Günden Fazla	11	3,4	24	3,4	15	6,6	52	4	
Mens Periyot	22 Günden Kısa	49	15,3	77	10,9	34	15,1	157	12	0,002
	22-45 Gün	239	74,7	548	77,8	149	66,2	951	72,9	
	45 Günden Uzun	32	10,0	79	11,2	42	18,7	153	11,7	

*ki kare test

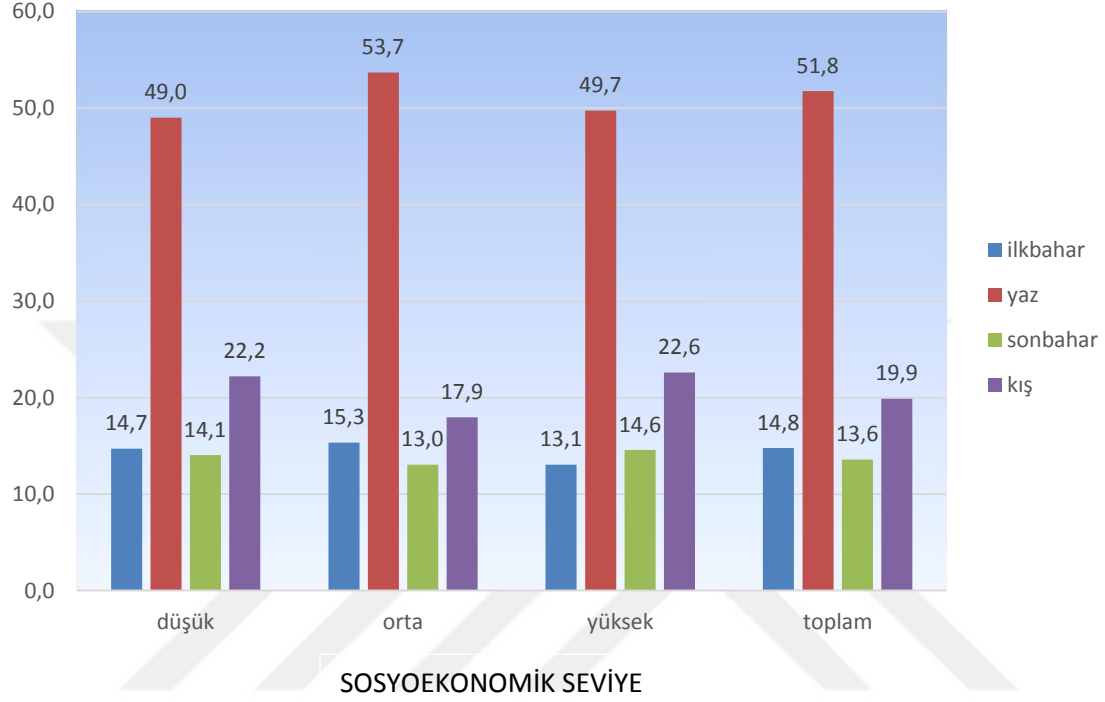
Adolesan kızların sosyoekonomik düzeylerine göre kronik sağlık sorunları, menarş konusunda bilgileri değerlendirildi. Sosyoekonomik düzey arttıkça uzun süre devam eden sağlık sorunlarının anlamlı olarak azaldığı saptandı (p=0,012). Bunun yanı sıra artan sosyoekonomik düzey menarş hakkında bilgiyi de anlamlı olarak arttırmaktadır (p=0,024). Katılımcıların %21'i herhangi bir spor dalı ile uğraştığını belirtirken en sık yapılan sporlar; voleybol %8,2 (n=107) ilk sırada, futbol % 2,0 (n=25) ikinci sırada, basketbol ise %1,5 (n=19) üçüncü sıradadır. (tablo 10)

Tablo 10 Sosyoekonomik düzeye göre menarş özellikleri

		Sosyoekonomik Düzey						Toplam		p
		Düşük		Orta		Yüksek				
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Uzun Süredir	Var	71	22,3	107	15,7	30	13,6	211	16,2	0,012
Devam Eden Sağlık Sorunu	Yok	247	77,7	573	84,3	190	86,4	1025	78,6	
Menarş (İlk Adet)	Var	268	82,0	593	82,8	204	89,9	1085	83,2	0,024
Konusunda Bilgi	Yok	59	18,0	123	17,2	23	10,1	209	16	
Menarş Mevsimi	İlk	45	14,7	103	15,6	27	13,3	175	13,4	0,549
	Yaz	150	48,9	352	53,3	100	49,3	609	46,7	
	Son	43	14,0	86	13,0	30	14,8	160	12,3	
	Kış	69	22,5	119	18,0	46	22,7	234	17,9	
İlk Adet Gördüğünde Tepkisi	Şaşkınlık	112	34,3	255	35,6	85	37,6	464	35,6	0,134
	Korku	66	20,2	120	16,7	18	8,0	207	15,9	
	Üzüntü	18	5,5	30	4,2	12	5,3	60	4,6	
	Sevinç	8	2,4	26	3,6	10	4,4	45	3,5	
	Olağan	107	32,7	254	35,4	95	42,0	463	35,5	
	Diğer	7	2,1	11	1,5	2	0,9	20	1,5	
Adet Konusunda Önceden Bilgilendirilmek Gerekir mi?	Hayır	4	1,4	24	3,7	7	3,3	17	1,3	0,170
	Evet	280	98,6	626	96,3	203	96,7	1113	85,4	
Menstruel Düzensizlik	Var	134	41,6	277	38,9	93	41,3	513	39,3	0,647
	Yok	188	58,4	435	61,1	132	58,7	751	57,6	
Adet Öncesi Şikayetiniz Oluyor Mu?	Hayır	98	32,0	209	31,0	83	38,1	394	30,2	0,224
	Evet	207	67,6	455	67,5	132	60,6	805	61,7	
Spor Yapıyor Mu?	Hayır	257	80,1	556	80,9	159	71,0	984	75,5	0,006
	Evet	64	19,9	131	19,1	65	29,0	261	20	
Yemek Değişikliği	Evet	212	66,7	457	64,1	133	59,4	807	61,9	0,217
	Hayır	106	33,3	256	35,9	91	40,6	462	35,4	
Hirsutizm	Hayır	281	86,7	644	90,8	200	88,9	1162	89,1	0,132
	Evet	43	13,3	65	9,2	25	11,1	134	10,3	

Adolesan kızlarda menarş mevsiminin üç sosyoekonomik düzeyde de en sık yaz ayları olduğu belirlendi (Şekil 6). Menarş mevsimi açısından sosyoekonomik düzeyler arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Şekil 6



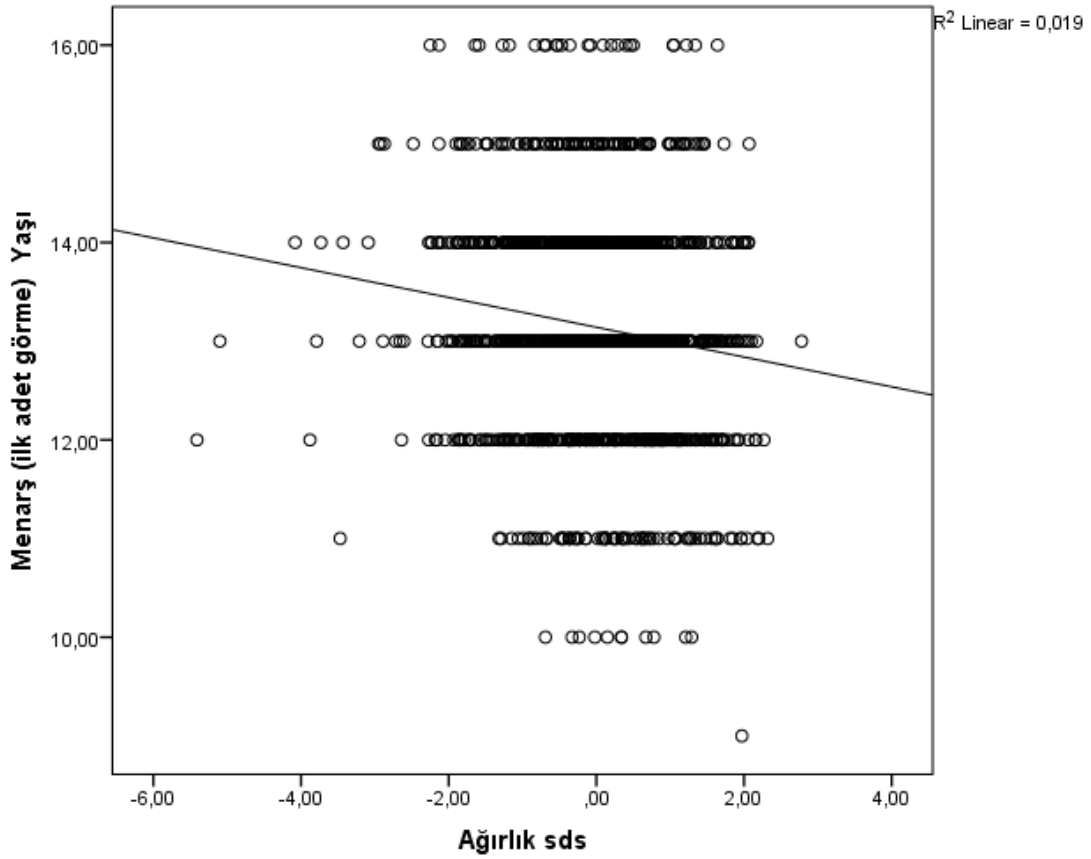
Tablo 11 . Menarş yaşı ile ağırlık, boy ve VKİ persantil ilişkileri

		wt SDS	ht SDS	bmi p
Menarş Yaşı	r*	-,142	,001	-0,009
	P	<0,001	,974	0,760

*Spearman korelasyon katsayısı

Menarş yaşı ile antropometrik parametreler arasında ilişki incelendiğinde sadece vücut ağırlığı SDS ile menarş yaşı arasında negatif zayıf ama anlamlı ilişki bulundu. (her ikisinde de $p < 0,001$)(tablo11). Vücut ağırlığının artması zayıfta olsa menarş yaşını etkiliyor ve menarş yaşının düşmesine neden oluyor (şekil 7).

Şekil 7

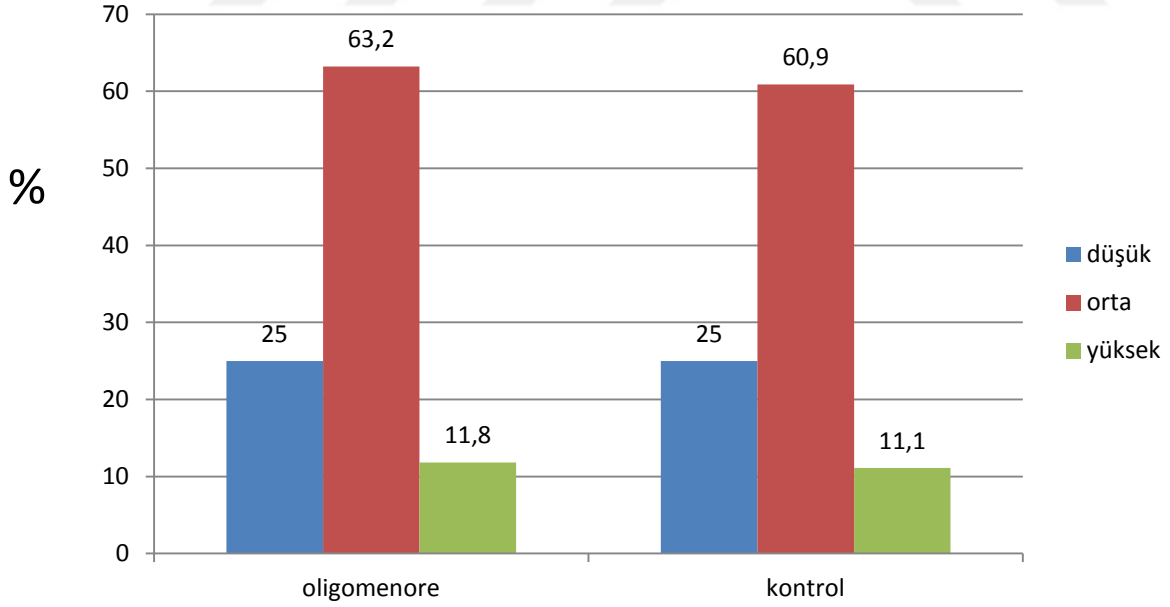


Çalışmanın 140 katılımcıdan oluşan ikinci kısmında kontrol grubundaki katılımcıların %60,9'u orta seviyede sosyoekonomik seviyeye sahip iken, çalışma grubundakilerin %63,2'si orta seviyede sosyoekonomik seviyeye ait saptanmıştır. Hem kontrol grubunda hem hasta grubunda katılımcı sayısı sosyoekonomik durumlara göre benzerlik göstermektedir ($p>0,005$)(şekil 8). USG'de PKO mevcudiyeti kontrol grubunda %8,3 iken, çalışma grubunda yaklaşık 6 kat fazla (%47,6) bulunmuştur, gruplar arasındaki bu fark istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p: 0,001$) (Tablo 12) (şekil 9).

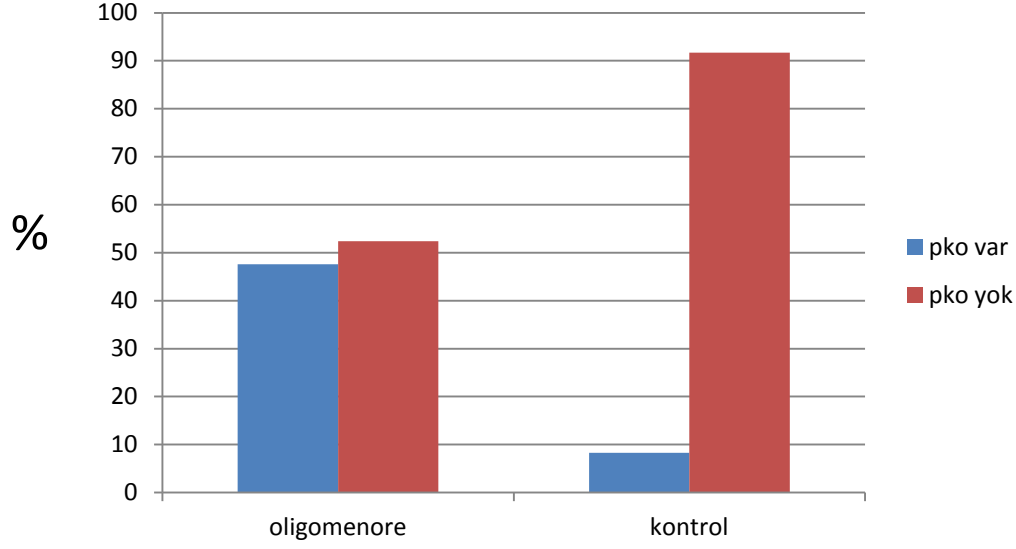
Tablo 12. Oligomenoresi olan adolesan kızlarda ve kontrol grubunda Adet düzensizliği olanlar ve olmayanlar arasında birtakım karşılaştırmalar

		Grup				p*
		Çalışma		Kontrol		
		n	%	N	%	
SES	Düşük	17	25,0	16	25,0	0,922
	Orta	43	63,2	39	60,9	
	Yüksek	8	11,8	9	14,1	
USG PKO	Yok	22	52,4	22	91,7	0,001
	Var	20	47,6	2	8,3	

* Ki Kare Testi



Şekil 8 çalışma ve kontrol grubunun sosyoekonomik dağılımı



Şekil 9 çalışma ve kontrol grubunun ultrason görüntü sonuçlarının değerlendirilmesi

Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde AMH düzeyi çalışma grubunda (ortalama: $4,95 \pm 2,95$ ng/ml), kontrol grubunda göre (ortalama: $3,27 \pm 1,45$ ng/ml) anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p:0,001$). As düzeyi değerlendirildiğinde ise çalışma grubunda (ortalama: $2,63 \pm 1,33$ ng/ml), kontrol grubuna göre (ortalama: $2,18 \pm 0,89$ ng/ml) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p:0,022$). Gruplar arasında menarş yaşı, yaş, VKİ, VKİ P, boy ve boy SDS açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13 Oligomenoresi olanlar ve kontrol grubu arasındaki değerlendirmeler

	Grup				p
	Çalışma		Kontrol		
	Ortalama	±SS	Ortalama	±SS	
AMH(ng/ml)	4,95	2,95	3,27	1,45	0,001*
AS(ng/ml)	2,63	1,33	2,18	,89	0,022*
Menarş Yaşı(yıl)	12,58	1,05	12,59	1,00	0,775**
Yaş(yıl)	17,10	0,97	17,02	0,93	0,462**
VKİ(kg/m ²)	22,73	4,48	21,61	3,73	0,121*
VKİ P	53,19	35,78	44,06	34,77	0,150**
BOY (cm)	162,13	6,80	162,06	6,14	0,949*
BOY SDS	-,18	1,10	-,21	1,07	0,718*

*Student's t testi, **Mann Whitney u Testi

Katılımcıların VKİ P ve AMH düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında ilişki saptanmadı (p=0,889). VKİ ve androstenedion düzeyleri arasında doğru orantılı, orta-güçlü ilişki saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (r=0,262; p=0,002). AMH düzeyleri ve menarş yaşları karşılaştırıldığında aralarında ters yönlü, zayıf ilişki saptandı (p=0,18; r= -0,206).

Katılımcıların %50'sine adetlerinin 2-5. günleri arasında pelvik ultrasonografi yapılabildi. Ultrasonda over boyutları ve görünümüne göre polikistik görünümde veya polikistik görünümde değil şeklinde yorumlandı. Polikistik over görüntüsü olan ve olmayanlar arasında AMH düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı (p=0,041); Androstenedion düzeyleri ise bu iki grup arasında anlamlı fark göstermedi (p=0,317) (tablo 14).

Tablo 14. Usg'de pko görünümü olanlar ve olmayanlar arasında AMH ve as düzeylerinin karşılaştırılması

	Pko görünümü var		Pko görünümü yok		p
	Ortalama	± ss	Ortalama	± ss	
Amh düzeyi(ng/ml)	5,61	2,29	4,16	2,82	0,041
As düzeyi(ng/ml)	2,72	1,34	2,40	1,13	0,317

*Student's t testi

Tablo 15 Usg'de pko görünümü olanlar ve olmayanlarda hirsutizm değerlendirilmesi

		Pko görünümü				total		p
		Var		Yok				
		n	%	n	%	n	%	0,34
Hirsutizm	Var	10	15,2	9	13,6	19	28,8	
	yok	12	18,2	35	53,0	47	71,2	
Total		22	33,3	44	66,7	66	100	

Hirsutizmi olan grupla olmayan grup karşılaştırıldığında androstenedion düzeyleri hirsutizmi olanlarda (ortalama $3,24 \pm 1,43$ ng/ml); hirsutizmi olmayanlara (ortalama: $2,17 \pm 0,95$ ng/ml) göre daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,001$). Hirsutizm ve AMH düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (tablo 16).

Tablo 16. Hirsutizm ile AMH ve AS düzeylerinin karşılaştırılması

Hirsutizm					p
	Var (n=29)		Yok (n=103)		
	ortalama	±ss	ortalama	±ss	
AMH(ng/ml)	4,71	±2,62	3,97	±2,43	* 0,162
As(ng/ml)	3,24	±1,43	2,17	±,95	** 0,001

* Man whitney u test ** Student's t test

5.TARTIŞMA

Türkiye’de menarş yaşı ile ilgili çalışmalar 1967-2004 yılları arasında yapılmıştır. Bu çalışmalarda ortalama menarş yaşı, 12,4 ile 15,9 arasında değişen yaşlarda bulunmuştur (32-35). Bu ortalamalardan anlaşıldığı üzere menars yası son 30 yıl içinde Türkiye genelinde bir düşüş eğilimi göstermektedir ve menars yası en çok sosyo-ekonomik durumdan etkilenmektedir. Onat ve Ertem, menars yasının büyüme, kemik olgunlaşması ve seksüel gelişme tempolarına bağlı olarak 11,33 ile 14,93 yaşları arasında degistigini göstermişlerdir (30). Çalışmamızda bulduğumuz ortalama menars yası ile 1978 yılına ait Ankara kırsal bölgede bulunan 15,9’luk menars yas ortalaması arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Ancak Kurdzielewicz’in bildirdiği gibi, birçok ülkede şehir ve kırsal bölge arasında sosyo-ekonomik farkın azalarak ortadan kalktığı ve bununda sosyoekonomik düzeyler arasındaki menarş yaşı farkını ortadan kaldırdığı düşünülmektedir (29).

Onat ve Ertem, üst sosyoekonomik seviyede ortalama menars yasını 12,13 ve alt-orta sosyoekonomik seviyede ise 13,4 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada, sosyoekonomik seviye yükseldikçe büyüme temposunun erken yaşlarda hızlandığını, cinsel olgunluğun bir kriteri olan sekonder cinsel belirtilerin başlama yaşının ve menarş yaşının erkene kaydığı vurgulanmıştır. Menarş yaşının kızlarda annelerine göre ortalama olarak 6,6 ay daha erken olduğu bildirilmiştir (30).

Neyzi ve ark. da benzer olarak 4 farklı sosyoekonomik düzeyde menars yasının 12,4 ile 13,3 arasında degistigini (ortalama 12,8) saptamışlar ve 12 ve 13 yas gruplarında menarsın gözlemlendiği olgu sayıları açısından degisik sosyoekonomik gruplar arasında anlamlı farklılık bulunduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar sosyoekonomik düzey düştükçe menarş yaşında arttığını vurgulamışlardır (103). Araştırmamızda sosyo-ekonomik indekse göre katılımcılar 3 gruba ayrıldığında, sosyo-ekonomik düzey farklılığının ortalama menars yasında anlamlı degisiklige yol açmadığı belirlendi Bu sonuç, grubumuzun içerdiği olguların şehirleşmiş bölgelerde yaşaması ve yaşam standartlarının iyileştirilmesinin sosyoekonomik gruplar arasında gözlenen farkların azalması ile açıklanabilmektedir.

Matchock ve arkadaşları menarsın en sık Haziran’da (%14.5) ve Ocak’ta (%12), daha sonra Subat’ta (%7.5) ve Mayıs’ta (%7.9) görüldüğünü belirtmiştir. Geç menarsın ise daha çok Aralık ayında görüldüğü bildirilmiştir (26). Kurdzielewicz menarsın en çok Temmuz’a rastladığını saptamıştır (29). Neyzi ve Alp sonuçlarının rastlantısal olduğunu, Matchock ve arkadaşları menarsın mevsimlerle ilişkisinin strese ve gün ışığının fazlalığına bağlı olduğunu, Park ve arkadaşları menarsın gençlerin daha rahat oldukları tatil dönemlerine

rastladığını öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızın sonucu da bu bulguları destekler nitelikte olup, menarş tarihinin en sık eğitim yılının sona erdiği Haziran-Temmuz aylarına rastladığı saptanmıştır. Üç sosyoekonomik grupta menarşın mevsimsel dağılım örneği açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Ersoy ve arkadaşları tarafından anneler ve kızlarının menars yaşları arasında, sosyoekonomik durum, beslenme ve fizik aktiviteden bağımsız olarak anlamlı bir ilişki bulunduğu saptanmıştır. Ancak VKİ 25'ten büyük olan genç kızlarda, bu ilişkinin olmadığı gözlemlenmiştir (2). Ersoy ve arkadaşlarının çalışmasında, VKİ 25'in üzerinde olan genç kızların polikistik over gibi sekonder nedenlerden dolayı menarsta gecikme yaşayabilecekleri düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda kızlar ve annelerin menarş yaşları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Katılımcıların sosyoekonomik düzeylerine göre, beslenme alışkanlığı, spor yapıp yapmaması ve VKİ persantilleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Sosyoekonomik düzey göre menarş süresi ve menstruasyon periyodu incelendiğinde, orta sosyoekonomik seviyedeki kız öğrencilerinde menstruasyon periyodu diğer gruplara göre anlamlı uzun olarak saptanmıştır. Ersoy ve arkadaşlarının Manisa'da yürüttüğü bir çalışmada ise, menars yaşının yüksek, orta ve düşük sosyo-ekonomik konumlarda anlamlı olarak farklı olmadığı ifade edilmiş ve buna açıklama olarak, şehirleşmiş bölgelerde yaşam standartlarının iyileştirilmesinin sosyoekonomik gruplar arasında gözlenen farkları azalttığı gösterilmiştir (2).

Katılımcıların sosyoekonomik düzeyine göre, antropometrik özellikleri değerlendirildiğinde, yüksek sosyoekonomik seviyeye sahip kız öğrencilerinin boylarının orta ve düşük sosyoekonomik seviyeye sahip kız öğrencilerinden anlamlı uzun olduğu bulunmuştur. Düşük sosyoekonomik düzeye sahip kızlar diğer gruplara göre daha kısa boylu olmaları yanında diğer gruplara göre daha şişman olarak bulunmuştur. Bu bulgu yüksek sosyoekonomik düzeyin protein ve kalsiyumdan zengin dietle beslenmesi ve düzenli spor yapmasıyla ilişkili olduğu; düşük sosyoekonomik düzeye sahip olguların karbonhidrattan zengin diet ve düzenli olarak spor yapmamasına bağlanabilir. Düşük sosyoekonomik düzeye sahip kızların kısa boylu ve şişman olmaları, kronik beslenme yetersizliği olan çocuklarda boyun vücut ağırlığına göre daha fazla etkilendiğini ve vücut ağırlığını korumak için oluşan metabolik ve hormonal değişikliklerin daha sonra obeziteye neden olabileceğini düşündürmektedir (125).

Kaliforniya'da yapılan bir çalışmada, et tüketimi ve menars yaşı arasında anlamlı ilişki

saptanmış, et tüketenlerin vejetaryenlere kıyasla 6 ay daha erken menarsa erdikleri bulunmuştur. Tahıl, fındık, bezelye ve diğer sebzelerin tüketiminin menarsı 6 ay geciktirdiği saptanmıştır. Karbonhidrat, tiamine ve demir alımının yüksek düzeyde olması bu besinleri az tüketenlere kıyasla menarsı 7-8 ay geciktirmektedir. Et tüketiminin menars yaşı ile ilgisi, glikoprotein yapısındaki hormonları uyarması ile açıklanmaktadır (104).

Yine Hindistan'da yapılan bir araştırmada beslenme tek başına puberteyi etkilememekle birlikte vejetaryenlerde vejetaryen olmayanlara göre menars yaşının daha geç olduğu belirlenmiştir (105). Benzer şekilde 3-5 yaşları arasında hayvansal proteinlerden daha zengin bir diyetle beslenmenin erken menarsla ilişkisine değinilmiştir (106). Bulgularımızda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek sosyo-ekonomik grupta proteinin ve sebzelerden daha fazla tüketildiği saptanmıştır. Menars yaşının da yüksek sosyo-ekonomik grupta daha erken olduğu görülmüştür. Menars ile gıda seçimi arasında direkt bir ilişki saptanamamasına rağmen protein ağırlıklı beslenmenin erken menarsa neden olabileceği düşünülebilir. Sosyo-ekonomik ve demografik çevredeki değişiklikler, büyük olasılıkla beslenme ve egzersiz şekillerindeki geçici değişiklikler üzerinden etki ederek ortalama menars yaşındaki eğilimler üzerinde rol oynamaktadır (107). Yirminci yüzyılın ilk yarısındaki uygunsuz çevresel koşulların göstergesi olan menarsta gecikme, menars yaşında gözlenen değişimleri açıklayıcı olabilir.

Ailelerin sosyoekonomik özellikleri incelendi. Babaların %16.6'sı üniversite mezunuyken, annelerin sadece %8.4'ü üniversite mezunuydu. Annelerin çoğunluğu ilköğretim mezunu olup, ev hanımıydı. Aile tiplerine bakıldığında çoğunluk olarak %83'ü çekirdek aile yapısında, sadece %13.5 kadarı geniş aile yapısındaydı. Katılımcıların %50.6'sının kendisine ait odası bulunmaktaydı. Ailelerin sosyoekonomik düzeyleri incelendiğinde ise %17,1'i yüksek, %56.6'sı orta, %25.9'u ise düşük sosyoekonomik düzeye sahipti.

Polonya'da menarş yaşını araştıran ve hem geriye dönük, hem de ileriye dönük verilerin incelendiği bir çalışmada, geç menarşın babanın, özellikle de annenin düşük eğitim düzeyi, eksik aile yapısı ve okuldaki başarısızlıkla doğru orantılı olduğu görülmüştür (108). Nijerya'da ebeveynlerin sosyal sınıfının menars yaşı üzerine etkili olabileceği vurgulanmış, yüksek sınıftan ailelere mensup olan kızların ortalama menars yaşları 12.8 yıl iken, düşük sosyal sınıfa bağlı olanlarda bu ortalama 13.9 yıl olarak belirlenmiştir. Bunun nedeni olarak, daha iyi beslenme koşulları ve bilinmeyen diğer koşullar gösterilmiştir (109). Banglades'te aynı yaşta adet gören ve adet görmeyen kızlar arasında ekonomik durumun farklı olmadığı bildirilmiştir (110). Yunanistan'da, Papadimitriou. ve ark.

modern orta sınıf Atina toplumunda ailenin eğitiminin, menarş yaşını etkilemediğini bildirmişlerdir(111). Babanın sosyal sınıfının menarş yaşı üzerindeki etkisi ile ilgili İngiltere’de elde edilen veriler istikrarlı değildir. Kesitsel bir çalışmada, sosyal sınıf ile menarş yaşı arasında bir bağlantı gösterilememiştir (112). Bunun aksine, babaları işçi olan kızlarla, eğitilmiş el sanatkarları ve el emeği gerektirmeyen profesyonel mesleklere sahip babaların kızları karşılaştırıldıklarında, ilk grubun menarş yaşlarının daha geç olduğu saptanmıştır (113, 114). Danimarka’da sosyoekonomik durumun ortalama menarş yaşı üzerine etkisinin önemi giderek azalsa da, 1939- 1968 yılları arasında tekstil işçilerinin ortalama menarş yaşının, sosyo-ekonomik durumu göze alınmaksızın seçilen diğer gruptan 1 yıl daha yüksek olduğu bulunmuştur (115). Stockholm’de gruplar arasında babanın mesleğine göre menarş yaşında anlamlı farklar tanımlanmamıştır. Menarş yaşı, Stockholm ve Oslo’da birbirine yakın görülmektedir ama Stockholm’den elde edilen veriler, son yıllarda daha düşük değerler vermekte, erken savaş sonrası dönemde daha yüksek değerler bildirilmektedir. En önemli farklar sosyoekonomik karşıtliklarla ilgilidir. 1975’te ebeveynlerin eğitimine göre tanımlanmış gruplarda kilo açısından önemli farklar bulunmuş ve hem 1970’te, hem 1985’te farklı bölgeler arasında yine kilo açısından önemli değişiklikler bulunmuştur (116). Çalışmamızda vücut ağırlığının artması halinde menarş yaşının düştüğü saptanmıştır. Menarş sonrası dönemde vücut ağırlığı yüksek olan kızların menarş öncesi vücut ağırlıkları bilinmemektedir. Büyük bir çoğunluğunda menarş öncesi vücut ağırlığında yüksek olması olasıdır. Bu da ağırlık artışının menarş yaşını düşürdüğünü az da olsa desteklemektedir.

Çalışmamızın 140 katılımcıdan oluşan, oligomenoresi olanlarla kontrol grubunun karşılaştırıldığı ikinci kısmında, kontrol grubundaki katılımcıların %60,9’u orta seviyede sosyoekonomik seviyeye sahip iken, çalışma grubundakilerin %63,2’si orta seviyede sosyoekonomik seviyeye sahipti ve istatistiksel açıdan aralarında anlamlı fark yoktu. Kontrol grubundakilerin %15,6’sında hirsütizm mevcut iken, çalışma grubunda bu oran %27,9 bulunmuştur. USG görüntülemesinde PKO mevcudiyeti kontrol grubunda %8,3 iken, çalışma grubunda yaklaşık 6 kat fazla (%47,6) bulunmuştur. Oligomenoresi olan kızlarda ultrasonografi de polikistik over görünümü normal menstruasyon periyodu olan kızlara göre oldukça yüksek oranlarda görüntülenmektedir.

Yapılan çalışmalarda Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan hasta grubunun USG’leri değerlendirildiğinde PKO görünümünün (2-9 mm , en az 12 antral folliküle sahip

over) %40-50 arasında olduğu belirtilmiştir (128-129). Bazı çalışmalarda da USG’ de PKO görünümünün çok anlamlı bir kriter olmadığı saptanmıştır. Çünkü kadınların % 20-30’unda reproduktif dönemde ultrasonografik olarak polikistik over görünümünün ortaya çıkabildiği belirlenmiştir (127).

Azziz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada menstrual bozukluğu olan polikistik over sendromlu adolesan gruplarda hirsutizm en sık görülen bulgulardandır (117). Paris ve arkadaşları da benzer şekilde menstrual bozukluğu olan adölesan kızlarda hirsutizmin yüksek oranda saptandığını bildirmişlerdir (118). Çalışmamızda, oligomenoresi olan ve olmayan kızlar karşılaştırıldığında, hirsutizm sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak hirsutik adolesan kızların sayısı, çalışma grubuna göre kontrol grubunda yükseklik göstermiştir. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı bir sonuç elde edilmesinin nedeni bir anket çalışmasına göre değerlendirmenin yapılması ve hirsutizm değerlendirilmesinde kullanılan Ferriman Galleway skorlamasını ortaya koyacak gerekli fizik muayenenin yapılmamasıdır.

Van Hooff ve ark düzenli menstrual siklusları olan kızların % 9’ unda, düzensiz menstruasyonu olanların % 28’ inde ve oligomenoresi olanların % 45’ inde polikistik overleri gözlemlemişlerdir; bunu istatistiksel olarak anlamlı bulmuş olup, yüksek androjen seviyeleri ile ilişkilendirmişler (119). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ultrasonografi görüntülemesinde PKO mevcudiyeti kontrol grubunda %8,3 iken, çalışma grubunda yaklaşık 6 kat fazla (%47,6) bulunmuştur, gruplar arasındaki bu fark istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı bulunmuştur. Hirsutizmi olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında, androstenedion düzeyleri hirsutizmi olanlarda, hirsutizmi olmayanlara göre daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı. Hirsutizmin varlığında AMH düzeyleri farklılık göstermedi. Bu sonuç, Van Hooff ve arkadaşlarının çalışmasının sonucuyla uyumluydu (119). PKOS olmayan hastaların %10-48’i polikistik görünümde overlere sahiptir. Ancak tek başına polikistik over görünümüne sahip olmak hiperandrojenizm ve düzensiz menstrual siklusla ilişkili olabilir.

Romualdi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PKOS’lu hastaları PKO görünümü, hiperandrojenizm(HA) ve oligo-anovulasyon(OA) durumlarına göre gruplandırmış: PKOS A (PKO+HA+OA); PKOS B (HA+OA); PKOS C (PKO+HA); PKOS D (PKO+OA). Oligo-anovulatuvar sikluslu grubun AMH düzeyleri; sadece PKO görünümü ve hiperandrojenemi olan gruba göre daha yüksek saptanmıştır (126-127). Aytekin ve

arkadaşları yaptığı çalışmada özellikle menstrual düzensizliği olan PKOS' lu hasta grubunda da AMH düzeyini, anlamlı olarak kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (124). Bizim çalışmamızda gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde AMH düzeyi oligomenoreik olanlarda (ortalama: $4,95 \pm 2,95$), kontrol grubunda göre (ortalama: $3,27 \pm 1,45$) anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. AS düzeyi değerlendirildiğinde ise yine oligomenoreik grupta (ortalama: $2,63 \pm 1,33$), kontrol grubuna göre (ortalama: $2,18 \pm 0,89$) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bir hipotezde AMH üretiminin, yüksek androjen seviyesinin etkisine bağlı artmış olabileceğine değinilmiştir (131). Hiperandrojenemi, erken büyüyen folliküllerde ve granülosa hücre proliferasyonuna bağlı AMH üretimini artırıyor gibi olduğu düşünülse de yapılan çalışmalarda hiperandrojenemik normoovulatuvar PKOS'lu hastalar; oligo-anovulatuvar PKOS'lu hastalarla karşılaştırıldığında AMH düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (130).

Deniz ve arkadaşlarının adolesan kızlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada menstruel düzensizlik fazla kilolu, obez grupta daha sık gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış (137). Yine Gustella ve arkadaşlarının PKOS' lu hastaları gruplandığı çalışmada menstruel düzensizliği olan grupta obesite, hiperinsülinizm, serum AMH değerleri ve serum androjen düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek seviyede saptanmıştır (138). Çalışmamızın grupları arasında menarş yaşı, yaş, VKİ, VKİ P, boy ve boy SDS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Katılımcıların VKİ P ve AMH düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı . VKİ P ve androstenedion düzeyleri arasında doğru orantılı, orta-güçlü ilişki saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuç, kızlarda hiperandrojeneminin varlığında vücut ağırlıklarında artışın ortaya çıkmasını açıklar. AMH düzeyleri ve menarş yaşları arasındaki zayıfta olsa negatif ilişkinin varlığı, erken menarşta AMH düzeylerinin artması ve polikistik over sendromu gelişimi olasılığının artmasını düşündürülebilir.

Siow ve arkadaşları yaptığı çalışmada PKOS'lu hastalardaki yüksek AMH düzeyinin VKİ ile ilişkili olmadığını saptamışlardır. Aynı çalışmada düzenli menstruel siklusu olan grupla, PKOS'lu grup, menarş yaşı, yaş, VKİ ve hirsutizm açısından karşılaştırmış; yaş, menarş yaşı ve hirsutizm açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır ancak VKİ'ini, PKOS'lu grupta (menstruel bozukluğu olan grupta) düzenli siklusu olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır. (139). Biz çalışmamızda oligomenoresi olan kızlarda VKİ açısından anlamlı fark gözlemedik.

Hart ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada adolesan popülasyonunda USG'de PKO

morfolojisi, PKOS olması ve serum AMH düzeyleri aralarındaki istatistiksel fark değerlendirmiş; serum AMH düzeyinin, PKO morfolojisi ve PKOS tahmininde güvenilir olmadığı sonucuna varmıştır(120). Li ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre, PKOS olan ergen ve genç erişkin hastalarda daha yüksek serum AMH düzeyleri saptamışlar (9.9 ± 4.9 ng/ml vs 7.1 ± 3.0 ng / ml) (121). AMH için cut-off değeri bu çalışmada % 70 bir seçicilik ve % 61.7 bir hassasiyetle 8 ng/ml olarak saptanmıştır. Sopher ve arkadaşları obez olmayan ergenlerde AMH tanındaki potansiyelini belirlemek için bir çalışma yapmış, daha önceki çalışmalarda olduğu gibi, serum AMH düzeylerini PKOS (4.4 ± 3.4 ng / ml vs 2.4 ± 1.3 , ng / mL) olan hastalarda daha yüksek bulmuşlardır (122). Ayrıca kontrol grubuna göre çalışma grubundaki PKOS'lu hastalarda yüksek serum androjen düzeyleri saptamışlardır. Yapılan diğer benzer çalışmalarda PKOS'lu hasta gruplarında olmayanlara göre serum AMH düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. PKO görünümü olanlarla normal over morfolojisine sahip olanlar karşılaştırıldığında ise yine yüksek serum AMH düzeyleri saptanmış olup PKOS'lu hastalarinkinden daha düşüktü (132,133,134,135,136). Çalışmalardaki ortak özellik AMH düzeyinin düşük duyarlılığa sahip olduğu ve PKOS tanısında yüksek özgüllüğü olduğuydu. Çalışmamızda AMH düzeyinin duyarlılık ve seçiciliği daha önceki çalışmalarla benzerdi. Bizim çalışmamızda da kontrollere göre menstruel siklusu düzensiz hastalarda yüksek serum AMH düzeyleri bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. .

Köninger ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada PKOS'un derecesiyle serum AMH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu saptamışlardır (123). Yazarlar ergenlerde AMH' nun androjen ve gonadotropinden anlamlı olarak daha üstün olduğu için PKOS tanısında bir marker olarak kullanılabilir olduğunu belirtmişlerdir. PKOS şiddeti Rotterdam kriterlerine uygun olarak bu yazarlar tarafından tanımlanmıştır. Hastalarımızın tüm PKOS (ağır PKOS) için her üç Rotterdam kriterlerine uyanlarda AMH önemli bir tanı markeri olarak bulunmuştur.

6.SONUÇ

Manisa ilinde 2015-2016 eğitim yılında lisede eğitim gören adolesan kızlarda ortalama menarş yaşı $13,19 \pm 3,0$ yaş; median değeri ise 13,0 yaş olarak bulunmuştur. Menarş yaşını etkileyen en önemli faktörlerden biri sosyoekonomik durumdur. Sosyoekonomik düzey anne ve babanın kültürel ve ekonomik düzeyleri dikkate alınarak belirlenmiştir. Lisede eğitim gören adolesan kızların büyük çoğunluğunun orta sosyoekonomik düzeyde olduğu görülmüştür. Çalışmamıza göre çalışmaya katılan kızların çoğunluğunun anne ve babaları ilköğretimi bitirmiş olup, üniversite mezunu olan ebeveynler daha az sayıdadır. Üniversite mezuniyeti babalarda daha yüksek orandadır. Katılımcıların büyük kısmı çekirdek aile tipine sahipti. Menarş yaşı tüm sosyoekonomik düzeye sahip kızlar arasında önemli farklılık göstermedi.

Düşük sosyoekonomik düzeye sahip kızlar diğer gruplardaki kızlara göre daha kısa boylu ve şişman bulundu. Bu sonuca göre düşük sosyoekonomik düzeydeki kızların çocukluk döneminde beslenme bozukluğu yaşadığı düşünülebilir. Menstruasyon özellikleri sosyoekonomik duruma göre sadece menstruasyon periyodu açısından fark gösterdi. Orta sosyoekonomik düzeydeki kızların menstruasyon periyodu daha uzundu.

Tüm kızlarda hangi sosyoekonomik düzeyden olursa olsun menarşın en çok görüldüğü mevsim yaz olarak bulundu. Menarş yaşının diğer mevsimlere göre dağılımı eşitti.

Menarş yaşı ile vücut ağırlığı arasında pozitif ilişki saptandı. Bu sonuç olarak ağırlığı yüksek olan kızlarda menarş yaşının erken olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, vücut kütle indeksi persantili dikkate alındığında, kızlarda normal vücut ağırlığı, kilolu ve obez diye ayırdığımızda, menarş yaşlarının değişmediği saptandı. Bu sonuç obezitenin menarş yaşını etkilemediğini düşündürmektedir. Ancak bizim değerlendirdiğimiz menarş sonrası vücut ağırlığıdır. Kızların menarş sırasındaki vücut kompozisyonunu değerlendirip yorum yapmak daha doğru olur.

Çalışmamızın ikinci bölümünde, anket çalışmasına katılan menarş yaşı üzerinden 3 yıl geçmiş ve oligomenoresi olan kızlarda antimülleriye hormon ve androstenedion düzeyleri değerlendirildi. Pelvik usg yapılarak polikistik görünümlü overler araştırıldı. Bu özelliğe sahip kızlar, menstruel düzenleri normal olanlarla karşılaştırıldı. Oligomenoresi olan kızlarda antimülleriye hormon ve androstenedion düzeyleri yüksek bulundu. İki grupta ter alan kızların boyları ve vücut kompozisyonları benzerdi. Oligomenoresi olan kızlarda

hirsutizm varlığı, normal menstruasyon örneği olan kızlara göre daha fazla olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi. Ultrasonografide polikistik over görünümü oligomenoresi olan kızlarda daha fazla bulundu. Vücut kütle indeksi yüksek olanlarda androjen düzeyleri de yüksek bulundu. Menarş yaşı düşük olanlarda AMH düzeyleri yüksekti. Polikistik görünümlü overe sahip olanlarda AMH düzeyleri daha yükseksaptandı. Hirsutizmi olanlarda da androstenedion düzeyleri daha yüksekti.

Sonuç olarak; postmenarşiyal antropometrik veriler düşük sosyoekonomik düzeydeki kızların beslenme durumlarının küçük yaşta etkilenecek kısa boylu kaldıklarını göstermelerine karşın, menarş yaşı sosyoekonomik düzeyden etkilenmemektedir. Menarş yaşı her üç sosyoekonomik düzeyde de yaz mevsiminde en fazla görülmektedir. Ailelerde anne ve babanın eğitim düzeyi toplumun yarısında ilköğretim düzeyinde kalmıştır. Bu durum annelerde daha belirgindir. Menarş yaşı vücut ağırlığından etkilenmesine ve vücut ağırlığı arttıkça menarş yaşı düşmesine rağmen obezite menarş yaşını değiştirmemiştir.

Oligomenoreik kızlarda AMH ve androstenedion düzeyleri normal menstruel düzeni olan kızlardan daha yüksektir. Ultrasonda polikistik over görünümü oligomenoreik kızlarda daha fazladır ve polikistik over görünümü olanlarda AMH düzeyinin daha yüksek olması, ultrasonografik görünümün polikistik over sendromu tanısındaki önemini artırır. Hirsutizm varlığında sadece androstenedion düzeyinin yüksek olması söz konusudur. Androstenedion düzeylerinin vücut ağırlığı ile pozitif ilişkisi hiperandrojenemi varlığında obezitenin arttığını düşündürebilir. Ultrasonda oligomenoreik kızların AMH düzeylerinin yüksek olması ve ultrasonda polikistik over görünümünün fazla olması polikistik over sendromu tanısında iki kriterin önemini vurgulayabilir.

7.ÖZET

Amaç: Manisa ilinde eğitim gören adolesan kızlarda menarş yaşını, menarş özelliklerini belirlemek; menarş tarihinden en az 3 yıl geçmiş oligomenoreik kızlarda antimüllerien hormon (AMH), androstenedion (AS) düzeyleri ve over görüntülemesinin polikistik over sendromunda (PKOS) ayırıcı tanıdaki etkisini araştırmaktır.

Materyal metod: 2015 yılında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji kliniğimizce etik kurul onamı ve il milli eğitim müdürlüğünden izin alındı. Manisa'daki 1304 kız adolesan tarandı. Sosyoekonomik durum, menarş yaşı, menstrüel durumları anketle belirlendi; boy, vücut ağırlığı ölçüldü. Çalışma grubu olarak tanımlanan menarşından en az 3 yıl geçmiş, oligomenoreik, bilinen hastalığı olmayan 68 adolesan; kontrol grubu olarak tanımlanan, ek hastalığı olmayan, menarşından en az 3 yıl geçmiş, adetleri düzenli 64 gönüllü adolesan olmak üzere toplam 132 gönüllü çalışmaya alındı. Çalışma ve kontrol grubu adet 2. ve 5. günü ultrasonografi (USG) ile değerlendirildi; AS, AMH düzeyleri bakıldı.

Bulgular: Kızların menarş yaş ortalaması $13,19 \pm 3,00$ yıl; annelerinki $13,37 \pm 1,17$ yıl bulunmuştur. Yüksek sosyoekonomik düzeydeki kızların boyları ve boy sds' leri; düşük sosyoekonomik seviyeye sahip kızlarınkinden anlamlı yüksek saptanmıştır. Düşük sosyoekonomik seviyedeki kızlarda vücut kütle indeksi (VKİ) ve VKİ persantili; orta ve yüksek seviyedekilere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Üç sosyoekonomik düzeyde de menarş en sık yaz aylarındaydı. Vücut ağırlığı artışının, menarş yaşının düşmesine neden olduğu görüldü. Kontrol grubunda USG' de polikistik over (PKO) görünümü %8,3 iken, çalışma grubunda 6 kat fazla (%47,6) bulunmuştur. AMH düzeyi çalışma grubunda (ortalama: $4,95 \pm 2,95$ ng/ml), kontrol grubunda göre (ortalama: $3,27 \pm 1,45$ ng/ml) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. AS düzeyi, çalışma grubunda (ortalama: $2,63 \pm 1,33$ ng/ml), kontrol grubuna göre (ortalama: $2,18 \pm 0,89$ ng/ml) anlamlı yüksek saptanmıştır. PKO görüntüsü olan ve olmayanlar karşılaştırıldı, AMH düzeylerinde anlamlı fark saptandı. AS düzeyleri hirsutizmi olanlarda (ortalama $3,24 \pm 1,43$ ng/ml); olmayanlara (ortalama: $2,17 \pm 0,95$ ng/ml) göre daha yüksek saptandı.

Sonuç: Menarş yaşı sosyoekonomik durumdan etkilenmiyor. Vücut ağırlığının artması menarş yaşını düşürebilmektedir. Oligomenoresi olan kızlarda AMH düzeyleri yüksektir. Oligomenoresi olan kızlarda ultrasonografide polikistik over görünümü de yüksek orandadır. Ultrasonografik olarak polikistik over görünümü olan adolesan kızlarda AMH düzeyleri yüksektir.

8.ABSTRACT

Aim: To determine the age of menarche and the characteristics of menarche in adolescence girls studying in Manisa province; to research the effect of Anti-Müllerian hormone (AMH), androstenedione (AS) levels and ovarian monitoring on the differential diagnosis of the polycystic ovarian syndrome.

Material methods: The ethics committee approval and the permission from Provincial Directorate of National Education has been obtained by our Pediatric Endocrinology clinic in Medical Faculty of Celal Bayar University in 2015. 1304 adolescence girls have been checked up. The socio-economical status, age of menarche and menstrual status have been determined with the questionnaires; the height and body weight have been measured. In total, 132 volunteers have been included in the study, as 68 adolescences determined as the study group of which menarche lasting for minimum 3 years with oligomenore and not diagnosed with any diseases; and 64 adolescences volunteer determined as the control group of which menarche lasting for minimum 3 years with regular menstrual cycle and not diagnosed with any diseases. The study and control groups have been assessed with ultrasonography (USG) on the second and fifth days of the menstruation; AS, AMH levels have been analysed.

Results: The age range of the adolescence girls were 15,8-22,4 years (n=1304). The average menarche age of the girls has been found as $13,19 \pm 3,00$ years and the mothers one has been found as $13,37 \pm 1,17$ years. The average menarche ages of both mothers and girls have been detected alike. The height and the height SDS of the higher-SES (socio-economical status) girls have been detected much more higher than the lower-SES girls. The body mass index (BMI) and BMI percentile of the lower-SES girls have been found much more higher than the mid-SES and higher-SES girls. Oligomenore has been seen on mid-SES girls more frequently. Demenarche has been seen in summer months in all three socio-economical status, most commonly. It has been observed that rise of body weight causes the fall of menarche age. While the rate of USG'depolycystic ovarian (PCOS) incidence is 8,3% in the control group, it has been found 6 times higher (47,6%) in the study group. The AMH level has been found much more higher (average: $4,95 \pm 2,95$ ng/ml) in the study group in comparison with the control group (average: $3,27 \pm 1,45$ ng/ml). The AS level has been detected much more higher (average: $2,63 \pm 1,33$ ng/ml) in the study group in comparison with the control group (average: $2,18 \pm 0,89$ ng/ml). When the ones with PCOS and non-PCOS display compared, the significantly different AMH

levels have been detected. The AS levels have been observed much more higher in girls with hirsutism (average: $3,24 \pm 1,43$ ng/ml) than the ones without (average: $2,17 \pm ,95$ ng/ml).

Conclusion: The menarche age is not affected by socioeconomic situations. Increase of body weight can lower the menarche age. AMH levels are higher at the girls who have oligomenore. The girls who have oligo-amenore, also the polycystic ovarian view is higher rate at ultrasonography. AMH levels are higher at adolescence girls who have polycystic ovarian view at ultrasonography.



9.KAYNAKLAR

1. Siklus ve Menstruasyon. Prof. Dr. Ahmet Büyükören. Jinekoloji-Nobel Tıp Kitabevi 2004-Editör: Prof. Dr. Sinan Berkman
2. Ersoy B, Balkan C, Gunay T, Egemen A. The factors affecting the relation between the menarcheal age of mother and daughter. Child: Care, health & development 2005;31(3): 303-308.
3. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. Reproduction. 2006;131(1):1-9.
4. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC-L, Strauss JF. Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. Fertil. Steril. 2007;87(1):101-106.
5. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, et al. The measurement of anti-Müllerian hormone: a critical appraisal. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;99(3):723-732.
6. Homburg R, Ray A, Bhide P, et al. The relationship of serum anti-Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. Hum. Reprod. 2013;det015.
7. Moore, K. L., Persaud, T. V. (2003). The Developing Human 8 th edition Cochard, L. (2002). Netter's Atlas of Human Embryology
8. ESHRE TR, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil. Steril. 2004;81(1):19-25.
9. Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. Expert Rev. Mol. Med. 2008;10:e3.
10. Casadei L, Madrigale A, Puca F, et al. The role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) in the hormonal diagnosis of polycystic ovary syndrome. Gynecol. Endocrinol. 2013;29(6):545-550.
11. Sahmay S, Aydin Y, Oncul M, Senturk LM. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. J. Assist. Reprod. Genet. 2014;31(2):213-220.
12. Homburg R, Ray A, Bhide P, et al. The relationship of serum anti-Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. Hum. Reprod. 2013;det015.

13. Tian X, Ruan X, Mueck AO, et al. Anti-Müllerian hormone levels in women with polycystic ovarian syndrome compared with normal women of reproductive age in China. *Gynecol. Endocrinol.* 2013;30(2):126-129.
14. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013;98(8):3332-3340.
15. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007;92(1):240-245.
16. Tal R, Seifer DB, Khashimov M, Malter HE, Grazi RV, Leader B. Characterization of women with elevated antimüllerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014;211(1):59. e51-59. e58.
17. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006;91(3):941-945.
18. Weerakiet S, Lertvikool S, Tingthanatikul Y, Wansumrith S, Leelaphiwat S, Jultanas R. Ovarian reserve in women with polycystic ovary syndrome who underwent laparoscopic ovarian drilling. *Gynecol. Endocrinol.* 2007;23(8):455-460.
19. Skalpa P, Cygal A, MADEJ P, et al. Is the plasma anti-Müllerian hormone (AMH) level associated with body weight and metabolic, and hormonal disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011;158(2):254-259.
20. Prof. Dr. Peyami Cinaz, Prof. Dr. Feyza Darendeliler, Prof. Dr. Ayşehan Akıncı, Prof. Dr. Behzat Özkan, Prof. Dr. Bumin N. Dündar, Doç Dr. Ayhan Abacı, Doç Dr. Teoman Akçay. *Çocuk Endokrinolojisi*. Nobel Tıp Yayınevi. 2013
21. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. *Ürogenital Sistem Embriyolojisi*. İç: Özgünen T, editör. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006, Bölüm 4 :61-74.
22. Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. *Üreme Endokrinolojisi*. İç: Ceylan Y, çeviri editörü. Williams Jinekoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010:330-364.

- 23.Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Genital Sistem Anatomisi. İç: Özgünen T, editör. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2014, Bölüm 2 :11-34.
- 24.Berek JS. Üreme Fizyolojisi. İç: Erk A, çeviri editörü. Novak Jinekoloji 14th edition. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009, Bölüm 2:149-172.
- 25.Noyes RW, Hertig AW, Rock J. Dating the endometrial biopsy. Fertil Steril 1950;1:3-25.
26. Matchock RL, Susman EJ, Brown FM. Seasonal rhythms of menarche in the United States: Correlates to menarcheal age, birth age, and birth month. Womens Health Issues. 2004; 14(6): 184-92.
- 27.Saka NH, Neyzi O. Puberte başlangıç yaşı değişiyor mu? Türk Pediatri Arsivi 2005; 40(1): 1-9.
28. Huen KF, Leung SSF, Lau JFT, et al. Secular trend in the sexual maturation of Southern Chinese girls. Acta Paediatr 1997; 86: 1121-4.
- 29.Kurdzielewicz M. Analysis of selected environmental and biophysical parameters during menarche. Ann Acad Med Stetin 2001; 47: 125-43.
30. Onat T, Ertem B. İstanbul Kız Çocuklarında Menarş Esnasında Fizik, Seksüel ve KemikGelişmesi ve Menarş yaşının Fizik, Seksüel ve Kemik Gelişme Tempoları ve Sosyo-Ekonomik Seviye ile İlişkileri. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi 1973; 4: 393-415.
- 31.Bergadá I, Milani C, Bedecarrás P, et al. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91(10):4092-4098.
- 32.Vigier B, Picard J-Y, Tran D, Legeai L, Josso N. Production of anti-Müllerian hormone: another homology between Sertoli and granulosa cells. Endocrinology. 1984;114(4):1315-1320.
33. Rey R, Sabourin J-C, Venara M, et al. Anti-Müllerian hormone is a specific marker of sertoli-and granulosa-cell origin in gonadal tumors. Hum. Pathol. 2000;31(10):1202-1208
- 34.Josso N, Rey RA, Picard J-Y. Anti-Müllerian hormone: A valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist. Int. J. Endocrinol. 2013;2013.
- 35.Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. Hum. Reprod. Update. 2014;20(3):370-385.
36. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. Fertil. Steril. 2013;99(4):963-969.

37. Jeppesen J, Anderson R, Kelsey T, et al. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol. Hum. Reprod.* 2013;19(8):519-527.
38. Leader B, Baker VL. Maximizing the clinical utility of antimüllerian hormone testing in women's health. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* Aug 2014;26(4):226-236.
39. Picard J-Y, Benarous R, Guerrier D, Josso N, Kahn A. Cloning and expression of cDNA for anti-Müllerian hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1986;83(15):5464-5468.
40. Visser JA, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2005;234(1):81-86.
41. La Marca A, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2006;64(6):603-610.
42. Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N, Græm N, Müller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of Anti-Müllerian Hormone during Normal and Pathological Gonadal Development: Association with Differentiation of Sertoli and Granulosa Cells 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1999;84(10):3836-3844.
43. Lie Fong S, Visser J, Welt C, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;97(12):4650-4655.
44. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. A validated model of serum anti-Müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS One.* 2011;6(7):e22024.
45. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil. Steril.* 2011;95(2):747-750.
46. Nelson SM, Messow MC, McConnachie A, et al. External validation of nomogram for the decline in serum anti-Müllerian hormone in women: a population study of 15,834 infertility patients. *Reproductive biomedicine online.* 2011;23(2):204-206.
47. Nelson SM, Iliodromiti S, Fleming R, Anderson R, McConnachie A, Messow C-M. Reference range for the antimüllerian hormone Generation II assay: a population study of 10,984 women, with comparison to the established Diagnostics Systems Laboratory nomogram. *Fertil. Steril.* 2014;101(2):523-529. e521.

48. La Marca A, Spada E, Grisendi V, et al. Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012;163(2):180-184.
49. Grynberg M, Pierre A, Rey R, et al. Differential regulation of ovarian anti-müllerian hormone (AMH) by estradiol through α - and β -estrogen receptors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(9):E1649-E1657.
50. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction*. 2006;131(1):1-9.
51. Mehta BN, Chimote MN, Chimote NN, Nath NM, Chimote NM. Follicular-fluid anti-Müllerian hormone (FF AMH) is a plausible biochemical indicator of functional viability of oocyte in conventional in vitro fertilization (IVF) cycles. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2013;6(2):99.
52. RL VW, Bogumil J, Dyrenfurth I, et al. Mechanisms regulating the menstrual cycle in women. *Recent Progress in Hormonal Research*. 1971;26:63-103.
53. Baird D, Bäckström T, McNeilly A, Smith S, Wathen C. Effect of enucleation of the corpus luteum at different stages of the luteal phase of the human menstrual cycle on subsequent follicular development. *J. Reprod. Fertil.* 1984;70(2):615-624.
54. Nilsson E, Rogers N, Skinner MK. Actions of anti-Müllerian hormone on the ovarian transcriptome to inhibit primordial to primary follicle transition. *Reproduction*. 2007;134(2):209-221.
55. Durlinger A, Visser JA, Themmen A. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction*. 2002;124(5):601-609.
56. van Disseldorp J, Lambalk C, Kwee J, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Hum. Reprod.* 2010;25(1):221-227.
57. Knauff EA, Eijkemans MJ, Lambalk CB, et al. Anti-Müllerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(3):786-792.
58. Tsepidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy C, Englert Y. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum. Reprod.* 2007;22(7):1837-1840.
59. La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum. Reprod.* 2006;21(12):3103-3107.

60. Seifer DB, Golub ET, Lambert-Messerlian G, et al. Variations in serum müllerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women. *Fertil. Steril.* 2009;92(5):1674-1678.
61. Schuh-Huerta SM, Johnson NA, Rosen MP, Sternfeld B, Cedars MI, Pera RAR. Genetic variants and environmental factors associated with hormonal markers of ovarian reserve in Caucasian and African American women. *Hum. Reprod.* 2012;27(2):594-608.
62. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC-L, Strauss JF. Association of anti-müllerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil. Steril.* 2007;87(1):101-106.
63. Skalba P, Cygal A, MADEJ P, et al. Is the plasma anti-Müllerian hormone (AMH) level associated with body weight and metabolic, and hormonal disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011;158(2):254-259.
64. Halawaty S, ElKattan E, Azab H, ElGhamry N, Al-Inany H. Effect of obesity on parameters of ovarian reserve in premenopausal women. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2010;32(7):687-690.
65. La Marca A, Giulini S, Orvieto R, De Leo V, Volpe A. Anti-Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Hum. Reprod.* 2005;20(6):1569-1572.
66. Streuli I, Fraisse T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, De Ziegler D. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil. Steril.* 2008;90(2):395-400.
67. Königer A, Kauth A, Schmidt B, et al. Anti-Müllerian-hormone levels during pregnancy and postpartum. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013;11(60):1-9.
68. Van den Berg M, Van Dulmen-den Broeder E, Overbeek A, et al. Comparison of ovarian function markers in users of hormonal contraceptives during the hormone-free interval and subsequent natural early follicular phases. *Hum. Reprod.* 2010;25(6):1520-1527.
69. Fábregues F, Castelo-Branco C, Carmona F, Guimerá M, Casamitjana R, Balasch J. The effect of different hormone therapies on anti-müllerian hormone serum levels in anovulatory women of reproductive age. *Gynecol. Endocrinol.* 2011;27(4):216-224.
70. Mes-Krowinkel MG, Louwers YV, Mulders AG, de Jong FH, Fauser BC, Laven JS. Influence of oral contraceptives on anthropomorphometric, endocrine, and metabolic profiles of anovulatory polycystic ovary syndrome patients. *Fertil. Steril.* 2014;101(6):1757-1765. e1751.

71. Kallio S, Puurunen J, Ruokonen A, Vaskivuo T, Piltonen T, Tapanainen JS. Antimüllerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. *Fertil. Steril.* 2013;99(5):1305-1310.
72. Long W-Q, Ranchin V, Pautier P, et al. Detection of minimal levels of serum anti-Müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2000;85(2):540-544.
73. Hudson PL, Douglas I, Donahoe PK, et al. An immunoassay to detect human müllerian inhibiting substance in males and females during normal development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Jan 1990;70(1):16-22.
74. Al-Qahtani A, Muttukrishna S, Appasamy M, et al. Development of a sensitive enzyme immunoassay for anti-Müllerian hormone and the evaluation of potential clinical applications in males and females. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2005;63(3):267-273.
75. Kumar A, Kalra B, Patel A, McDavid L, Roudebush WE. Development of a second generation anti-Müllerian hormone (AMH) ELISA. *J. Immunol. Methods.* 2010;362(1):51-59.
76. Nelson S, La Marca A. The journey from the old to the new AMH assay: how to avoid getting lost in the values. *Reproductive biomedicine online.* 2011;23(4):411-420.
77. Li HWR, Ng EHY, Wong BPC, Anderson RA, Ho PC, Yeung WSB. Correlation between three assay systems for anti-Müllerian hormone (AMH) determination. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2012;29(12):1443-1446.
78. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, et al. The measurement of anti-Müllerian hormone: a critical appraisal. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013;99(3):723-732.
79. ESHRE TR, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004;81(1):19-25.
80. Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Rev. Mol. Med.* 2008;10:e3
81. Casadei L, Madrigale A, Puca F, et al. The role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) in the hormonal diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2013;29(6):545-550.
82. Sahmay S, Aydin Y, Oncul M, Senturk LM. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014;31(2):213-220.

83. Homburg R, Ray A, Bhide P, et al. The relationship of serum anti-Müllerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. *Hum. Reprod.* 2013;det015.
84. Tian X, Ruan X, Mueck AO, et al. Anti-Müllerian hormone levels in women with polycystic ovarian syndrome compared with normal women of reproductive age in China. *Gynecol. Endocrinol.* 2013;30(2):126-129.
85. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013;98(8):3332-3340
86. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007;92(1):240-245.
87. Tal R, Seifer DB, Khanimov M, Malter HE, Grazi RV, Leader B. Characterization of women with elevated antimüllerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014;211(1):59. e51-59. e58.
88. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006;91(3):941-945.
89. Weerakiet S, Lertvikool S, Tingthanatikul Y, Wansumrith S, Leelaphiwat S, Jultanas R. Ovarian reserve in women with polycystic ovary syndrome who underwent laparoscopic ovarian drilling. *Gynecol. Endocrinol.* 2007;23(8):455-460.
90. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2009;92(5):1586-1593.
91. Amer SA, Mahran A, Abdelmaged A, El-Adawy AR, Eissa MK, Shaw RW. The influence of circulating anti-Müllerian hormone on ovarian responsiveness to ovulation induction with gonadotrophins in women with polycystic ovarian syndrome: a pilot study. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013;11(1):115.
92. Gustafson ML, Lee MM, Scully RE, et al. Müllerian inhibiting substance as a marker for ovarian sex-cord tumor. *N. Engl. J. Med.* 1992;326(7):466-471.

93. Rey RA, Lhommé C, Marcillac I, et al. Antimüllerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum α -inhibin and estradiol. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996;174(3):958-965.
94. Rey RA, Belville C, Nihoul-Fékété C, et al. Evaluation of Gonadal Function in 107 Intersex Patients by Means of Serum Antimüllerian Hormone Measurement 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1999;84(2):627-631.
95. Chong YH, Campbell AJ, Farrand S, McLennan IS. Anti-müllerian hormone level in older women: detection of granulosa cell tumor recurrence. *Int. J. Gynecol.Cancer.* 2012;22(9):1497-1499.
96. La Marca A, Volpe A. The Anti-Mullerian hormone and ovarian cancer. *Hum. Reprod. Update.* 2007;13(3):265-273.
- Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *The lancet oncology.* 2008;9(12):1191-1197.
97. Masiakos PT, MacLaughlin DT, Maheswaran S, et al. Human ovarian cancer, cell lines, and primary ascites cells express the human Mullerian inhibiting substance (MIS) type II receptor, bind, and are responsive to MIS. *Clin. Cancer Res.* 1999;5(11):3488-3499.
98. Stephen AE, Pearsall LA, Christian BP, Donahoe PK, Vacanti JP, MacLaughlin DT. Highly purified Müllerian inhibiting substance inhibits human ovarian cancer in vivo. *Clin. Cancer Res.* 2002;8(8):2640-2646.
99. Brouwer J, Laven JS, Hazes JM, Schipper I, Dolhain RJ. Levels of Serum Anti-Müllerian Hormone, a Marker for Ovarian Reserve, in Women With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2013;65(9):1534-1538.
100. Oriol B, Barrio A, Pacheco A, Serna J, Zuzuarregui JL, Garcia-Velasco JA. Systemic methotrexate to treat ectopic pregnancy does not affect ovarian reserve. *Fertil. Steril.* 2008;90(5):1579-1582.
101. Bath L, Wallace W, Shaw M, Fitzpatrick C, Anderson R. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum. Reprod.* 2003;18(11):2368-2374.
102. Dunlop CE, Anderson RA. Uses of anti-Müllerian hormone (AMH) measurement before and after cancer treatment in women. *Maturitas.* 2014.
103. Merzenich H, Boeing H, Wahrendorf J. Dietary fat and sports activity as determinants for age at menarche. *American Journal of Epidemiology* 1993; 138: 110-14.

104. Kissinger DG, Sanchez A. The Association of Dietary Factors with the age of Menarche. *Nutrition Research* 1987; 7: 471-479.
105. Bagga A, Kulkarni S. Age at menarche and secular trend in Maharashtrian (Indian) girls. *Acta Biologica* 2000; 53-7.
106. Berkey CS, Gardner JD, Frasier AL, et al. Relation of childhood diet and bodysize to menarche and adolescent growth in girls. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 446-52.
107. Rees M. Menarche when and why? *Lancet* 1993; 342: 1375-1376
108. Kurdzielewicz M. Analysis of selected environmental and biophysical parameters during menarche. *Ann Acad Med Stetin* 2001; 47: 125-43.
109. Dare FO, Ogunniyi SO, Makinde OO. Biosocial factors affecting menarche in a mixed Nigerian population. *Central African Journal of Medicine* 1992; 38(2): 77-81.
110. Chowdury S, Shahabuddin AKM, Seal AJ, Talukder KK, Hassan Q et al. Nutritional status and age at menarche in a rural area of Bangladesh. *Annals of Human Biology* 2000; 27(3): 249-256.
111. Papadimitriou A, Gousia E, Pitaouli E, Tapaki G, Phillippidis P. Age at menarche in Greek girls. *Annals of Human Biology* 1999; 26(2): 175-177.
112. D.F., Rozner L.M., Swan A.V. Age at menarche, physique and environment in industrial north east England. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1971; 60: 158-164.
113. Billewicz, W.Z., Fellows, H.M., Hytten C.A. Comments on the critical metabolic mass and the age at menarche. *Annals of Human Biology* 1976; 3: 51-59.39
114. Okasha M, McCarron P, Mc Ewen J, Smith GD. Age at menarche: secular trends and association with adult anthropometric measures. *Annals of Human Biology* 2001; 28(1): 68-78.
115. Helm P, Gronlund L. A halt in the secular trend towards earlier menarche in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 198-200.
116. Liestol K and Rosenberg M. Height, weight and menarcheal age of schoolgirls in Osloan update. *Annals of Human Biology* 1995; 22(3):199-205.
117. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-49. 124.
118. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med* 2006;119:351-6.

119. Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, et al. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertil Steril* 2000; 74: 49–58.
120. Hart R, Doherty DA, Norman RJ, Franks S, Dickinson JE, Hickey M, et al. Serum antimüllerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 2010;94:1118-21.
121. Li L, Chen X, Mo Y, Chen Y, Wenig M, Yang D. Elevated serum anti-müllerian hormone in adolescent and young adult Chinese patients with polycystic ovary syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:519-24.
122. Sopher AB, Grigoriev G, Laura D, Cameo T, Lerner JP, Chang RJ, et al. Anti-Müllerian hormone may be a useful adjunct in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in nonobese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:1175-9.
123. Köninger A, Koch L, Edimiris P, Enekwe A, Nagarajah J, Kasimir-Bauer S, et al. Anti-Müllerian Hormone: an indicator for the severity of polycystic ovarian syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:1023-30.
124. Aytekin Tokmak Hakan Timur Rıfat Taner Aksoy Mehmet Çınar Nafiye Yılmaz*
Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey Is anti-Müllerian hormone a good diagnostic marker for adolescent and young adult patients with Polycystic ovary syndrome?
125. Ersoy B, Gunay T, Sunalcan HG. İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Bodurluk ve Obezite İle İlişkisi Türkiye Klinikleri *J Pediatr* 2007;16(2):90-5
126. J M S Alebic, Stojanovic N, Duhamel A, et al. The phenotypic diversity in per-follicle anti-Müllerian hormone production in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2015 Aug;30(8):1927e33.
127. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, et al. . Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest* 1998;10:2622e9.
128. Hansen KR, Morris JL, Thyer AC, et al. Reproductive aging and variability in the ovarian antral follicle count: application in the clinical setting. *Fertil Steril* 2003;80:577e83.
129. Deb S, Jayaprakasan K, Campbell BK, et al. Intraobserver and interobserver reliability of automated antral follicle counts made using three-dimensional ultrasound and SonoAVC. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:477e83.
130. Dewailly D, Alebic M S, Duhamel A, et al. Using cluster analysis to identify a homogeneous subpopulation of women with polycystic ovarian morphology in a

population of non-hyperandrogenic women with regular menstrual cycles. *Hum Reprod* 2014;29:2536e43.

131. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normo-ovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:318e23.

132. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normo-ovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:318e23.

133. Pigny P, Merlen E, Robert Y, et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12): 5957e62.

134. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:240e5.

135. Bhide P, Dilgil M, Gudi A, et al. Each small antral follicle in ovaries of women with polycystic ovary syndrome produces more antimüllerian hormone than its counterpart in a normal ovary: an observational cross-sectional study. *Fertil Steril* 2015;103:537e41.

136. Nardo LG, Yates AP, Roberts SA, et al. The relationship between AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2009;24:2917e23.

137. The Effect of Body Mass Index on Acne, Hirsutism and Menstrual Irregularity Symptoms in Turkish Adolescent Girls. Deniz Hızlı, Hatice Köşger , Servet Hacıvelioğlu, Nermin Köşüş , Aydın Köşüş , Zeynep Kamalak , Banu Akçalı , Hasan Kafalı , Nilgün Turhan. *GMJ* 2013; 24: 67-69

138. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes Ettore Guastella, M.D.,^a Rosa Alba Longo, M.D.,^b and Enrico Carmina, M.D.^b ^a Department of Obstetrics and Gynecology, and ^b Department of Biomedical Sciences, University of Palermo, Palermo, Italy. *Fertil Steril* 2010;94:2197–201. 2010 by American Society for Reproductive Medicine.

139. Serum müllerian-inhibiting substance levels in adolescent girls with normal menstrual cycles or with polycystic ovary syndrome Yong Siow, Ph.D.,^a Sari Kives, M.D.,^c Paige Hertweck, M.D.,^b Sally Perlman, M.D.,^b and Mary E. Fallat, M.D.^a. *Fertil Steril* 2005;84:938–44. ©2005 by American Society for Reproductive Medicine.