

To cite this article: Şahin NM, Özcan HN, Yılmaz AA, Çetinkaya S, Erdeve ŞS, Murat K, Aycan Z. Puberte prekokslu kızlarda amh düzeyinin folikül sayısı ve büyüklüğü ile ilişkisi. Turk J Clin Lab 2020; 2: 50-55.

■ Original Makale

Puberte prekokslu kızlarda anti-Müllerian hormon(AMH) düzeyinin folikül sayısı ve büyüklüğü ile ilişkisi

The relationship between size and number of over follicles and anti-Müllerian hormone (AMH) levels in girls with precocious puberty

Nursel Muratoğlu ŞAHİN^{1*} , Hatice Nursun ÖZCAN² , Aslıhan Araslı YILMAZ¹ ,

Semra ÇETİNKAYA¹ , Şenay Savaş ERDEVE¹ , Koza MURAT³ , Zehra AYCAN¹ ,

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği,

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Radyoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, Ankara/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Yetişkinlerde AMH ile antral folikül sayısı arasında pozitif korelasyon vardır. Peripubertal sağlıklı kızlarda da AMH ile toplam folikül sayısı ve folikül büyüklüğü arasında ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda; santral puberte prekoks (SPP) tanısı almış kızlarda AMH düzeyi ile folikül sayı ve büyüklüğünün ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Santral puberte prekoks tanılı 32 kız olgu çalışmaya alındı. Hastalardan AMH için kan örneği alınarak pelvik ultrasonografi ile overde folikül sayımı yapıldı. Foliküller büyüklüklerine göre; küçük (1-4,4 mm), orta (4,5-9,4 mm) ve büyük ($\geq 9,5$ mm) olarak sınıflandırıldı. Hastalar puberte evrelerine ve antral folikül sayısına göre gruplandırıldı.

Bulgular: Hastaların AMH düzeyi ile küçük, orta, büyük folikül sayısı, küçük/orta folikül oranı, en büyük folikül boyutu ve toplam folikül sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Hastalar meme evrelerine göre sınıflandırıldığında da grupların AMH düzeyleri, küçük, orta ve büyük folikül sayısı, küçük/orta folikül oranı, en büyük folikül boyutu ve toplam folikül sayısı farklı değildi ($p > 0,05$). Birden fazla antral folikülü olanların AMH düzeyi [median:0,23 ng/ml, (0,06-0,56)], en fazla bir antral folikülü olanların AMH düzeyinden [median:0,17ng/ml (0,05-0,48)] anlamlı olarak daha yüksekti ($p:0,035$).

Sonuç: Puberte prekokslu kızlarda AMH düzeyi ile folikül sayı ve boyutu arasındaki ilişkinin ilk defa incelendiği çalışmamızda; AMH düzeyi ile over hacmi, folikül sayı ve büyüklüğü arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olması hastalarımızın erken pubertal evrede olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte; puberte prekokssta folikül gelişim paterninin normal puberteden farklı olabileceği ya da folikül sayısı dışında AMH'ya etkili başka faktörlerin de olabileceği ihtimali de dışlanamaz.

Anahtar Kelimeler: AMH; puberte prekoks; overyan folikül; çocuk

Corresponding Author*: Nursel Muratoğlu Şahin, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği,

E-mail: nursel_m_sahin@yahoo.com.tr

ODCID: 0000-0002-8215-0146

Gönderim: 03.01.2020 kabul: 18.02.2020

Doi: 10.18663/tjcl.669826

Abstract

Aim: AMH has a positive correlation with antral follicles number in adults. It has been proved that there is a relation between AMH and size and number of follicles in girls with healthy puberty. In this study the relationship between AMH levels and number and size of follicles in girls with central precocious puberty (SPP) diagnosis was investigated.

Material and Methods: 32 girls with SPP diagnosis were included in the study. Blood samples from the patients for AMH assay and the number of follicles was counted by pelvic ultrasonography. The follicles were classified according to their size: small (1-4,4 mm), medium (4,5-9,4 mm) and large ($\geq 9,5$ mm).

Results: No significant correlation was recorded between AMH level and the largest follicle size, total number of follicles and small, medium and large follicles count, and small/medium follicle ratio ($p > 0,05$). The AMH level and follicles number and size were not different according to breast stages ($p > 0,05$). The AMH level of patients with more than one antral follicles [median:0,23 ng/ml, (0,06-0,56)] was significantly higher than the AMH level of patients with maximum one antral follicle [median:0,17ng/ml (0,05-0,48)] ($p:0,035$).

Conclusion: In our study, which researched the relation between AMH level and follicles size and number for the first time, a significant relationship between AMH level and ovarian volume, size and number of follicle was not recorded and this could result from patients being in early pubertal stage. Furthermore the possibility of the difference development pattern between of precocious puberty and normal puberty, and factors other than follicles count affecting AMH level must be considered.

Keywords: AMH; central precocious puberty; ovarian follicle; child

Giriş

Primordial foliküller gestasyonun 4. ayında görülmeye başlar ve gestasyonun 5-9. ayları arasında pik yapar. Gestasyonun 7. ayından sonra antral foliküller görülmeye başlanır [1]. Yenidoğan overleri tipik olarak bir adet antral folikül içerir [2]. 7 yaşta overlerdeki büyük antral foliküllerin sayısı infant dönemin 2 katına, 9 yaşta ise 4 katına ulaşır, fakat bu antral foliküllerin hepsi atreziye uğrar [3,4]. Primordial folikül gelişimi gonadotropinlerden bağımsızdır [5]. FSH erken-orta evre preantral foliküllerin geç preantral/küçük antral foliküle gelişimini düzenler. FSH uyarısı olmadan antral folikül gelişimi olmaz ve folikül çapı 5 mm'yi geçemez [5,6]. Perimenarşal dönemde yüksek folikül sayısı ve matür gonadotropin uyarısı ile büyük antral folikül sayısı öncesine göre artış gösterir.

Puberte prekoks; kızlarda meme gelişiminin 8 yaşından önce başlaması olarak tanımlanır. Santral puberte prekoks (SPP) kızlarda daha sık görülmekte olup hipotalamus-hipofiz-gonad aksının erken aktivasyonu sonucu gelişmektedir [7]. SPP olgularında artmış seks steroidlerine bağlı pelvik ultrasonografide (USG) overlerde antral foliküllerde artış görülür.

Antimüllerian hormon (AMH); primer, preantral ve küçük antral (≤ 4 mm) foliküllerde granüloza hücrelerinden salgılanır [8]. En yüksek düzeyde AMH ekspresyonu küçük antral foliküllerde olup daha ileri aşamalarda foliküllerden AMH salgılanmamaktadır [9,10]. AMH'nın folikül gelişiminde iki önemli işlevi vardır. AMH folikülogenezin başlangıcında primordiyal foliküllerin gelişimini inhibe eder. Ayrıca preantral ve küçük antral foliküllerin FSH duyarlılığını azaltarak folikül büyümesi ve siklik folikül gelişimini

de inhibe eder. AMH'nın bu ikinci işlevi; FSH artışıyla büyük preantral ve antral foliküllerin siklik folikül gelişimine doğru ilerlediği pubertal dönemde başlamaktadır [9-11]. AMH'nın puberte dönemindeki değişimini inceleyen az sayıda çalışma olup bir çalışmada puberte başlangıcında AMH'nın 3 yıl öncesine göre %17 arttığı ve sonraki 2 yıl içinde %30 azaldığı saptanmıştır [12]. Başka bir çalışmada ise SPP grubunun AMH düzeyi prematür telarş grubundan daha düşük saptanmış ve puberte başlangıcındaki bu AMH değişiminin pubertal progresyon açısından bir belirteç olabileceği belirtilmiştir [13].

Normoovuluar genç kadınlarda antral folikül sayısı ile AMH düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir [14,15,16]. Çocuklarda folikül sayısı ve folikül büyüklüğü ile AMH ilişkisini değerlendiren sadece bir çalışma olup bu çalışmada sağlıklı kızlarda AMH ile toplam folikül sayısı ve folikül büyüklüğü arasında ilişki saptanmıştır [17]. Puberte prekoks kızlarda benzer bir ilişki olup olmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmada puberte prekoks tanısı almış kızlarda AMH düzeyi ile folikül sayısı ve büyüklüğünün ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler

Eylül 2017 – Mart 2018 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın-doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Kliniği'nde SPP tanısı alan ve çalışmaya katılmayı kabul ederek bilgilendirilmiş onam belgesini imzalayan olgular çalışmaya alındı.

Çalışma etik onayı; Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar no: 2012-KAEK-15/1529) ve Helsinki İlkeler Deklerasyonuna uygundur.

SPP Tanı Kriterleri

8 yaşından önce meme gelişimi başlayan, GnRH testinde pik LH > 3,3 IU/L (mIU/mL) olan ve hızlı somatik büyümesi (son bir yılda büyüme hızı > +2 standart deviasyon ve/veya Greulich and Pyle metoduyla bakılan kemik yaşı takvim yaşından bir yıldan daha ileri) olan hastalar SPP tanısı aldı [18]. Organik SPP, periferik puberte prekoks, tiroid hastalığı, ilaç kullanımı ve herhangi bir akut ya da kronik hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Laboratuvar Tetkikleri

Kan örnekleri en az 8 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00'da alındı. FSH, LH ve östradiol ölçümü için kan örneği bekletilmeden 'chemiluminescence' metoduyla (Advia Centaur XP, Siemens AG, Munich, Almanya) çalışıldı. AMH ölçümü için kan örnekleri 30 dakika içinde santrifüj edilerek (3000 devirde 10 dakika) -20°C'de saklandı. AMH ölçümü enzim immunoassay metoduyla (Elabscience, USA, 'detection limit':0,09 ng/mL 'coefficient of variation' (CV): < 10%) çalışıldı.

Ultrasonografi

Olguların pelvik USG incelemeleri, hastaların klinik ve laboratuvar bilgilerini bilmeyen, tek bir pediatric radyolog tarafından yapıldı. Logiq 6 USG (General Electric Co., Milwaukee, WI) cihazı ve 5-MHz konveks transduser veya 7,5-MHz lineer transduser kullanıldı. Bütün hastalar mesane dolu iken incelendi. Uterusun üç boyutu (uterusun longitudinal uzunluğu, anteroposterior uzunluğu ve transvers uzunluğu) ve endometriyal kalınlığı ölçüldü, uterus hacmi ellipsoid formül ile hesaplandı. Her bir overin üç boyutu ölçüldü ve ellipsoid formül ($AP \times TR \times KK \times 0,52$) ile hacimleri ayrı ayrı hesaplandı ve toplamı over volümü olarak kaydedildi. Folikül sayımında folikül sayı ve folikül boyutları kaydedildi. Foliküller büyüklüklerine göre; küçük folikül (1-4,4 mm çapında olan primer, preantral ve küçük antral foliküller), orta folikül (4,5-9,4 mm çapında antral ve büyük antral foliküller) ve büyük folikül ($\geq 9,5$ mm) olarak sınıflandırıldı [17].

Olguların gruplandırılması: Olgular puberte evrelerine göre (meme evre II ve meme evre III olanlar) ve ayrıca antral (4,5-9,4mm'lik) folikül sayısına göre de (sadece bir antral folikülü olanlar ve birden fazla antral folikülü olanlar şeklinde) gruplandırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS programı (SPSS Ver. 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Kalitatif veriler sayı/yüzde olarak verilirken kantitatif veriler median, minimum ve maksimum olarak verildi. Normal dağılım uygunluk testleri sonucunda nonparametrik testler kulanıldı. İki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, iki sürekli değişken arasındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya SPP tanılı 32 kız olgu dahil edildi. Olguların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

	8,0	5,9	9,3
Takvim yaşı (TY)	8,0	5,9	9,3
Kemik yaşı (KY)	8,8	7,0	11,5
Uterus uzunluğu (mm)	33,5	24	43
Uterus hacmi (cm ³)	1,8	0,8	10,3
Endometrium kalınlığı (mm)	0	0	4,5
Korpus/serviks oranı	1,0	1,0	2,0
Toplam over hacmi (cm ³)	3,8	1,4	11,4
Küçük folikül sayısı (1 - 4,4 mm)	11	0	28
Orta folikül sayısı (4,5 - 9,4 mm)	2	0	9
Büyük folikül sayısı (> 9,5 mm)	0	0	1
En büyük folikül boyutu (mm)	5,6	2	12
Toplam folikül sayısı	15	4	31
Küçük/orta folikül oranı	5,5	0,2	26
Bazal LH (mIU/mL)	0,07	0,07	0,75
Pik LH (mIU/mL)	5,7	3,5	39,6
Bazal östradiol (pg/ml)	16,1	12,1	27,9
AMH (ng/ml)	0,19	0,05	0,56

Hastaların %45,9'unda (n:15) meme Tanner evre II iken, %53,1'inde (n:17) meme evre III idi. Folikül sayımında hastalarda toplam 449 folikül saptandı. Foliküllerin %80'ni (n:359) küçük, %19,6'sı (n:88) orta, %0,4'ü (n:2) büyük folikül idi. %25 (n:8) olguda sadece küçük folikül (primer, preantral ve küçük antral foliküller) varken, %75 olguda en az bir antral folikül (4,5-9 mm) mevcut idi. Sadece 2 (%6,2) hastada büyük folikül ($\geq 9,5$ mm) saptandı. Olguların toplam folikül sayısı median 15 (min-max: 4-31) idi. En büyük folikül boyutu median 5,6 (min-max: 2-12) mm olarak ölçüldü. Olgularda küçük folikül sayısı median 11 (min-max: 0-28) iken, orta folikül (antral) sayısı median 2 (min-max: 0-9), büyük folikül sayısı ise median 0 (min-max: 0-1) idi.

AMH düzeyi ile küçük, orta, büyük folikül sayısı, küçük/orta folikül oranı, en büyük folikül boyutu ve toplam folikül sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

Hastalar meme evrelerine göre sınıflandırıldığında da grupların AMH düzeyleri, küçük, orta ve büyük folikül sayısı, küçük/orta folikül oranı, en büyük folikül boyutu ve toplam folikül sayısı istatistiksel olarak farklı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Hastalar sadece bir antral folikülü (4,5-9,4 mm) olanlar ve birden fazla antral folikülü olanlar şeklinde sınıflandırıldığında birden fazla antral folikülü olanların AMH düzeyi [median:0,23 ng/ml, (0,06-0,56)], sadece bir antral folikülü olanların AMH düzeyinden [median:0,17 ng/ml, (0,05-0,48)] istatistiksel olarak anlamlı

düzye de yüksekti (p:0,035) (Tablo 3). Ayrıca birden fazla antral folikülü olanların uterus hacmi, korpus/serviks oranı, toplam over hacmi, en büyük folikül boyutu, bazal östradiolü istatistiksel olarak anlamlı düzye de daha yüksekti (p<0,05)(Tablo 3).

Tartışma

Yetişkin kadınlarda AMH düzye i over rezervini değerlendirmede en güvenilir test kabul edilmekte olup, yetişkin kadınlarda antral folikül sayımı ile AMH arasında güçlü bir korelasyon

Tablo 2. Meme evresine göre grupların karşılaştırılması

	Meme evresi						
	Evre II (n:15)			Evre III (n:17)			P
	Med	Min	Max	Med	Min	Max	
Takvim yaşı (yıl)	7,9	6,9	8,9	8,1	5,9	9,4	0,478
Uterus uzunluğu (mm)	33	24	40	35	25	43	0,628
Uterus hacmi (cm ³)	1,8	1,1	10,3	1,8	0,8	6,9	1,000
Endometrium kalınlığı (mm)	0	0	2	0	0	4,5	0,941
Korpus/serviks oranı	1,0	1,0	1,6	1,0	1,0	2,0	1,000
Toplam over hacmi (cm ³)	3,7	1,8	8,5	3,8	1,4	11,4	0,710
Küçük folikül sayısı (1-4,4 mm)	9,5	3	26	11	0	28	0,347
Orta folikül sayısı (4,5 – 9,4 mm)	3,5	0	9	2	0	9	0,777
Büyük folikül sayısı (> 9,5 mm)	0	0	0	0	0	1	0,592
En büyük folikül boyutu (mm)	5,5	2,0	9,0	5,7	4,0	12,0	0,882
Toplam folikül sayısı	14,5	8	26	15,0	4	31	0,811
Küçük/orta folikül oranı	3,8	0,6	26,0	7,0	0,2	23,0	0,527
Bazal LH (mIU/mL)	0,07	0,1	0,8	0,07	0,1	0,3	1,000
Pik LH (mIU/mL)	5,3	3,5	11,6	6,9	3,7	39,6	0,082
Bazal östradiol (pg/ml)	16,0	12,1	23,9	16,1	12,1	27,9	0,852
AMH (ng/ml)	0,19	0,05	0,56	0,17	0,05	0,39	0,313

Tablo 3. Antral folikül sayısına göre grupların karşılaştırılması

	Antral folikül (4,5-9,4mm) sayısı						
	Sadece bir antral folikülü olanlar (n:16)			Birden fazla antral folikülü olanlar (n:16)			P
	Med	Min	Max	Med	Min	Max	
Takvim yaşı (yıl)	7,9	5,9	8,9	8,1	5,9	9,4	0,402
Uterus uzunluğu (mm)	32,0	25,0	39,0	36,0	24,0	43,0	0,138
Uterus hacmi (cm ³)	1,6	0,8	3,1	2,5	1,1	10,3	0,012
Endometrium kalınlığı (mm)	0	0	1,5	0	0	4,5	0,110
Korpus/serviks oranı	1,0	1,0	1,0	1,3	1,0	2,0	0,001
Toplam over hacmi (cm ³)	2,8	1,4	6,5	4,7	1,8	11,4	0,023
En büyük folikül boyutu (mm)	4,9	2,0	6,5	6,6	4,7	12,0	0,0001
Toplam folikül sayısı	12,0	4,0	26,0	1,8	0,2	11,5	0,144
Bazal LH (mIU/mL)	0,1	0,1	0,3	0,1	0,1	0,8	0,128
Pik LH (mIU/mL)	5,4	3,5	11,6	7,4	3,7	39,6	0,086
Bazal östradiol (pg/ml)	13,3	12,1	23,4	19,0	12,1	27,9	0,026
AMH (ng/ml)	0,17	0,05	0,48	0,23	0,06	0,56	0,035
Bazal LH (mIU/mL)	0,07	0,1	0,8	0,07	0,1	0,3	1,000
Pik LH (mIU/mL)	5,3	3,5	11,6	6,9	3,7	39,6	0,082
Bazal östradiol (pg/ml)	16,0	12,1	23,9	16,1	12,1	27,9	0,852
AMH (ng/ml)	0,19	0,05	0,56	0,17	0,05	0,39	0,313

olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [19,20]. Bununla birlikte literatürde peripubertal kızlarda AMH düzeyi ile over morfolojisi arasındaki ilişkiyi araştıran sadece bir çalışma mevcuttur [17]. Bu çalışmada 10-15 yaşları arasında 121 sağlıklı peripubertal kızda, AMH düzeyi ile over volümü ve $\leq 6\text{mm}$ 'lik folikül sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [17]. Puberte prekosta kız çocuklarında AMH düzeyi ile folikül sayısı ve boyutu arasındaki ilişkinin ilk defa değerlendirildiği bu çalışmamızda AMH düzeyi ile over hacmi, küçük, orta ve büyük folikül sayısı, küçük/orta folikül oranı, en büyük folikül boyutu ve toplam folikül sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızın sonuçları Hagen ve ark.'nın çalışmasıyla uyumsuz görülmeyle birlikte Hagen ve ark.'nın çalışmasında Tanner evre I-V hastalar alınmışken çalışmamızda sadece Tanner meme evre II ve III hastalar mevcuttu [17]. Nitekim Hagen ve ark.'nın çalışmasında da pubertenin erken evrelerinde (Tanner meme evre I-III) $\leq 6\text{mm}$ 'lik folikül sayısında artışa rağmen AMH düzeyinin artmadığı ve $\leq 6\text{mm}$ 'lik folikül sayısı ile AMH'nin ilişkili olmadığı saptanmıştır [17]. Bizim çalışmamızda AMH ile folikül sayı ve boyutu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış olması hastalarımızın erken pubertal evrede olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca puberte prekosta folikül gelişim paterninin normal puberteden farklı olabileceği, folikül sayısı dışında başka faktörlerin de AMH'ya etkili olabileceği ihtimali dışlanamaz. Bizim çalışmamızda hastaları meme evrelerine göre (evre 2 ve 3 olarak) gruplandırdığımızda da grupların AMH düzeyi, küçük, orta ve büyük folikül sayısı, küçük/orta folikül oranı, en büyük folikül boyutu ve toplam folikül sayısı farklı değildi. Ancak çalışmamızda gruplardaki olgu sayısının az olması (n:15/n:17) nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamış olabilir.

Yenidoğan overlerinin tipik olarak bir antral folikül içerdiği bilinmektedir [2]. Prepubertal dönemde de overlerde 1-2 antral folikül bulunabilir, pubertenin başlaması ile antral folikül sayısında artış olmaktadır [4]. Bu nedenle hastalarımızı sadece bir antral folikülü olanlar ve birden fazla antral folikülü olanlar şeklinde sınıflandırdığımızda; birden fazla antral folikülü olanların uterus hacmi, korpus/serviks oranı, toplam over hacmi, en büyük folikül boyutu, bazal östradiolü anlamlı olarak daha yüksekti. Bu sonuçlar puberte ilerledikçe antral folikül sayısının arttığını desteklemektedir.

Hagen ve arkadaşlarının bir çalışmasında; puberte başlangıcında AMH'nin 3 yıl öncesine göre %17 arttığı ve sonraki 2 yıl içinde %30 azaldığı saptanmıştır [12]. 2015 yılında yaptığımız çalışmada 4,5 - 8 yaş arası SPP kızların AMH düzeyi prematür telarşlı kızlardan anlamlı olarak daha düşük

saptanmıştır [13]. Chen ve arkadaşlarının çalışmasında ise yavaş progresif SPP grubuna göre hızlı progresif SPP grubunun AMH'ları anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır [21]. Bu sonuçlar puberte başlangıcında AMH'nin pubertal progresyon ile düştüğünü göstermektedir. AMH'nin primer, preantral ve küçük antral foliküllerde sentez edildiği, küçük antral foliküllerin en yüksek düzeyde AMH salgıladığı ve daha ileri aşamadaki foliküllerin AMH salgılamadığı bilinmektedir [8-10]. Hagen ve ark.'larının çalışmasında da AMH düzeyi ile $\leq 6\text{mm}$ 'lik folikül sayısı arasında pozitif korelasyon olduğu, ancak $\geq 7\text{mm}$ 'lik foliküllerle AMH düzeyinin ilişkisiz olduğu saptanmıştır [17]. Bu çalışmamızda ise birden fazla antral folikülü olanların AMH düzeyi, en fazla bir antral folikülü olanların AMH düzeyinden anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Çalışmamızda daha ileri folikülogenez aşamasında olanların AMH'larının daha yüksek saptanmış olması bu verilerle uyumsuz görünmektedir. Fakat Hagen ve ark.'larının çalışmasında puberteyle birlikte antral foliküller artarken; $\leq 6\text{mm}$ 'lik folikül sayısının da Tanner meme evre 3'te pik yaptığı gösterilmiştir [17]. Bu nedenle puberte başlangıcıyla birlikte antral folikül sayısı artarken AMH üretebilen folikül sayısında da artış olmaktadır. Çalışmamızda birden fazla antral folikülü olanlarda küçük/orta folikül oranının en fazla bir antral folikülü olan gruptan farksız olması da bunu desteklemektedir. Puberte başlangıcında AMH'nin 3 yıl öncesine göre %17 arttığı ve sonraki 2 yıl içinde pubertal progresyon ile %30 azaldığı dikkate alındığında çalışmamızda pubertal gelişim başlangıcında (Tanner evre 2-3) antral folikül artışıyla birlikte AMH salgılayan foliküllerin de artışının olması nedeniyle birden fazla antral folikülü olanların AMH düzeyi daha yüksek saptanmış olabilir.

Sonuç

Puberte prekosta kızlarda AMH düzeyi ile folikül sayı ve boyutu arasındaki ilişkinin ilk defa incelendiği çalışmamızda; AMH düzeyi ile over hacmi, folikül sayı ve büyüklüğü arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olması hastalarımızın erken pubertal evrede olmasından kaynaklanıyor olabileceğini gibi, puberte prekosta folikül gelişim paterninin normal puberteden farklı olabileceği; folikül sayısı dışında AMH'ya etkili başka faktörlerin de olabileceği ihtimali de dışlanamaz.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Bu çalışma Türkiye Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği tarafından maddi olarak desteklenmiştir. Yazarın herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Peters H. The human ovary in childhood and early maturity. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1979; 9: 137-40.



2. Kraus FT, Neubecker RD. Luteinization of the ovarian theca in infants and children. *Am J Clin Pathol* 1962; 37: 389-97.
3. Peters H, Byskov AG, Grinsted J. Follicular growth in fetal and prepubertal ovaries of humans and other primates. *Clin Endocrinol Metab* 1978; 7: 469-85.
4. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril* 1993; 60: 456-60.
5. Ross GT. Gonadotropins and preantral follicular maturation in women. *Fertil Steril* 1974; 25: 522-43.
6. McGee EA, Smith R, Spears N, Nachtigal MW, Ingraham H, Hsueh AJ. Müllerian inhibitory substance induces growth of rat preantral ovarian follicles. *Biology of Reproduction* 2001; 64: 293-98.
7. Merke DP, Cutler GB Jr. Evaluation and management of precocious puberty. *Arch Dis Child* 1996; 75: 269-71.
8. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T et al. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81: 571-76.
9. Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction* 2002; 124: 601-9.
10. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P et al. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002; 143: 1076-84.
11. Visser JA, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2005; 234: 81-86.
12. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K et al. Individual serum levels of anti-Müllerian hormone in healthy girls persist through childhood and adolescence: a longitudinal cohort study. *Hum Reprod* 2012; 27: 861-66.
13. Sahin NM, Kinik ST, Tekindal MA, Bayraktar N. AMH levels at central precocious puberty and premature thelarche: is it a parameter? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 1351-56.
14. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and Sterility* 2002; 77: 357-62.
15. Kaya C, Pabuccu R, Satiroglu H. Serum antimüllerian hormone concentrations on day 3 of the in vitro fertilization stimulation cycle are predictive of the fertilization, implantation, and pregnancy in polycystic ovary syndrome patients undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 2010; 94: 2202-2207.
16. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, teVelde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 1999; 72: 845-51.
17. Hagen CP, Mouritsen A, Mieritz MG et al. Circulating AMH reflects ovarian morphology by magnetic resonance imaging and 3D ultrasound in 121 healthy girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 880-90.
18. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1424-29
19. Jayaprasakan K, Deb S, Batcha M, Hopkisson J, Johnson I, Campbell B, Raine-Fenning N. The cohort of antral follicles measuring 2-6 mm reflects the quantitative status of ovarian reserve as assessed by serum levels of anti-Müllerian hormone and response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2010; 94: 1775-81.
20. Alebic MŠ, Stojanovic N, Dewailly D. Discordance between serum anti-Müllerian hormone concentrations and antral follicle counts: not only technical issues. *Hum Reprod* 2018; 33: 1141-48.
21. Chen T, Wu H, Xie R, Wang F, Chen X, Sun H, Chen L. Serum AntiMüllerian Hormone and Inhibin B as Potential Markers for Progressive Central Precocious Puberty in Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017; 30: 362-66.