



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM/BİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROM' LU KADINLARDA TİROİD FONKSİYONU
VE TİROİD VOLÜMÜNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**HAZIRLAYAN
Dr. Didem DEMİRCİOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kamile GÜL**

Kahramanmaraş 2016



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

POLİKİSTİK OVER SENDROM' LU KADINLARDA TİROİD FONKSİYONU
VE TİROİD VOLÜMÜNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Dr. Didem DEMİRCİOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kamile GÜL

Kahramanmaraş 2016

TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitimim süresince; engin tecrübesi, sınırsız sevgi, hoşgörü ve adalet anlayışıyla; bende büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Bülent Kantarçeken'e,

Asistanlık hayatım boyunca, her zaman desteğini hissettiğim, eğitimci kimliğinin yanında; sıkıntılarımı paylaşabildiğim, tezim sürecinde yardımlarını esirgemeyen sevgili hocam, sayın Doç. Dr. Kamile Gül ve Yrd. Doç. Dr. Ayten Oğuz'a,

Asistanlık süremin başından sonuna kadar büyük bir sabır ve anlayışla hep desteğini gördüğüm sayın hocam Prof. Dr. Ali Çetinkaya'ya,

Eğitimimde katkıları olan sayın hocalarım; Prof. Dr. Hayriye Sayarlıoğlu'na, Doç. Dr. Özkan Güngör'e, Yrd. Doç. Dr. Orçun Altunören'e, Yrd. Doç. Dr. Dilek Tüzün'e, Uzm. Dr. Murat Şahin'e, Uzm. Dr. Yasemin C. Yavuz'a ve Uzm. Dr. Kadir Gişi'ye,

En zor anlarımda hep yanımda olan sevgili arkadaşlarım, can dostlarım Uzm. Dr. Hanife Bolat ve Dr. Elif İnanç'a,

Benimle birlikte tüm eğitim sürecimin zorluklarına katlanan ve her şartta beni karşılıksız seven biricik yavrum, güzel kızım Bade'ye, fedakar anneciğime ve tüm aileme,

Bu dönem boyunca aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Dr. Didem DEMİRCİOĞLU

ÖZET

POLİKİSTİK OVER'Lİ KADINLARDA TİROİD FONKSİYONU VE TİROİD VOLÜMÜNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS) gonadotropin aksında birçok değişiklikle karakterize ve insülin rezistansının (IR) eşlik ettiği endokrin bir hastalıktır. Biz bu çalışmada, PKOS'lu kadınlarda gonadotropin düzeyleri ve seks hormon seviyelerindeki değişiklikler ile birlikte IR'nin de tiroid fonksiyonları ve tiroid volümü (TV)'yi etkileyip etkilemediğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 69 yeni tanı PKOS'lu (PKOS grup) (yaş, 24,82±6,17) ve 56 sağlıklı (kontrol grup) (yaş, 26,69±5,25) olmak üzere toplam 125 kadın alındı. Çalışmaya alınan bütün bireylerin nabız, kan basıncı, boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Tüm katılımcılara açlık plazma glukozu, lipid profili, insülin, HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment- İnsülin Direnci), tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4), tiroid antikorları, follikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), estradiol (E2), progesteron, prolaktin (PRL), kortizol, total testosteron (TT), dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS) seviyeleri ölçüldü. Spot idrar örneği alınarak (sabah ilk idrar) idrar iyod düzeyi ölçüldü. Ayrıca tüm katılımcılara polikistik over (PKO) görünümü ve over volümü (OV) değerlendirilmesi için pelvik ultrasonografi (USG), tiroid nodülaritesi ve volümünün değerlendirilmesi için de tiroid USG yapıldı.

Bulgular: PKOS grubunun ortalama VKİ 21,86±2,08 kg/m², kontrol grubunun ise 21,48±2,16 kg/m² idi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). PKOS grubunun 48'inde (%69,5) ultrasonografik incelemede PKO görünümü vardı. PKOS grubunda ortalama over volümü 10,95±5,45 ml ve kontrol grubunda ise 6,87±1,27 ml saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p<0,001). Her iki grup biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında; insülin, HOMA-IR, LH, E2, PRL, DHEAS ve TT seviyeleri istatistiksel olarak PKOS grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (sırasıyla; p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,038, p=0,012, p=0,001 ve p<0,001). Ayrıca PKOS ve kontrol grubu arasında ortalama TSH, sT4, tiroglobulin,

idrara iyodu, tiroid antikor pozitifliği ve nodül sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$), TV PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p=0,033$). IR olan ve olmayan PKOS'lu olgular karşılaştırıldığında ise, IR'si olanlarda TV anlamlı olarak daha yüksek ($p<0,001$), ancak TSH, sT4, tiroglobulin ve idrara iyodu seviyelerinde anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ayrıca TSH ile E2 arasında anlamlı negatif korelasyon (sırasıyla, $r=-0,261$, $p=0,031$), TV ile anlamlı pozitif korelasyon ($r=0,319$, $p=0,008$) saptandı. TV ile LH, insülin ve HOMA-IR arasında da anlamlı pozitif korelasyon (sırasıyla, $r=0,177$, $p=0,048$; $r=0,375$, $p=0,001$ ve $r=0,361$, $p=0,002$) saptandı.

Sonuç: Bu çalışma PKOS'lu kadınlarda TV'nin arttığını ve TV'deki bu değişikliğin ön planda hiperinsülinemi ve IR'den kaynaklanabileceğini, ancak TSH, LH ve E2 seviyelerindeki değişikliklerin de PKOS'lu hastalarda TV artışından sorumlu olabileceğini gösterdi.

Anahtar kelimeler: polikistik over sendromu, tiroid volümü, insülin direnci, luteinizan hormon, estradiol

SUMMARY

THYROID FUNCTION AND VOLUME CHANGES IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

Aim: Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is an endocrine disorder characterized with gonadotropine axis changes and insulin resistance (IR). In this study our aim was to investigate whether gonadotropine levels, sex hormone changes and insulin resistance (IR) effect thyroid function and volume among PCOS patients.

Material and methods: 69 new diagnosed PCOS patients (PCOS group) (age 24,82±6,17) and 56 healthy control (controlgroup) (age 26,69±5,25) total 125 women involved to the study. Fasting plasma glucose, lipid profile, insulin, HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment- Insuline Resistance), thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4), thyroid antibody, follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), progesterone, prolactin (PRL), cortisol, total testosterone (TT), dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) levels were measured in all participants. Urine iodine was measured from spot urine samples. Pelvis ultrasound (USG) was performed to assess polycystic ovarian (PKO) features and thyroid USG was performed to assess thyroid volume and nodules.

Results: Mean BMI levels between PCOS and control group were insignificant (21,86±2,08 kg/m² and 21,48±2,16 kg/m², respectively) (p>0,05). In PCOS group polycystic ovarian syndrome ultrasonographic features were available in 48 patients (%69,5). Mean ovarian volume in PCOS and control group were 10,95±5,45 ml and 6,87±1,27 ml respectively and this finding was statistically significant (p<0,001). Insulin, HOMA-IR, E2, PRL, DHEAS and TT levels were statistically higher in PCOS group (p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,038, p=0,012, p=0,001 and p<0,001, respectively). There was not any difference between PCOS and control group in terms of TSH, fT4, thyroglobuline, urine iodine, thyroid antibody positivity and nodule rate (p>0,05), but TV was higher in PCOS group (p=0,033). In IR-PCOS patients mean TV was higher (p<0,001) but TSH, fT4, thyroglobuline and urine iodine levels were insignificant (p>0,05). There was a negative significant correlation between TSH and E2 (r=-0,261, p=0,031) and a significant positive correlation between TSH and TV

($r=0,319$, $p=0,008$). There was a positive correlation between TV and LH, insulin and HOMA-IR ($r=0,177$, $p=0,048$; $r=0,375$, $p=0,001$ ve $r=0,361$, $p=0,002$, respectively).

Conclusion: Our study showed that TV increased among PCOS patients and this changes are mainly due to hyperinsulinemia and IR, but TSH, LH and E2 changes may be the reason of TV increase as well.

Key words: Polycystic ovary syndrome, thyroid volume, insulin resistance, luteinizing hormone, estradiol

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
SUMMARY.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XII
TABLolar DİZİNİ.....	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Polikistik Over Sendromu.....	2
2.1.1. Tanım ve tarihçe.....	2
2.1.2. Prevalansı.....	2
2.1.3. Etiyoloji.....	3
2.1.4. Tanı.....	3
2.1.5. PKOS'un patofizyolojisi.....	6
2.1.5.1. PKOS ve insülin direnci.....	8
2.1.6. PKOS'a eşlik eden morbiditeler.....	9
2.1.6.1. Cilt bulguları.....	9
2.1.6.2. İnfertilite.....	11
2.1.6.3. Obezite.....	11
2.1.6.4. Tip 2 diyabetes mellitus.....	12
2.1.6.5. Kardiyovasküler risk.....	12
2.1.6.6. Obstrüktif uyku apnesi (OSAS).....	14
2.1.6.7. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve non-alkolik steatohepatit (NASH).....	14
2.1.6.7. Depresyon.....	15
2.1.6.8. Endometrial Kanser.....	15
2.1.6.9. Gebelik komplikasyonları.....	16
2.1.6.10. Fetal etkiler.....	16
2.2. Tiroid Bezi.....	17

2.2.1. Anatomisi ve gelişimi.....	17
2.2.2. Tiroid hormonu sentez ve sekresyonu	17
2.2.3. İyot.....	18
2.2.3.1. İyot metabolizması.....	18
2.2.3.2. İyot eksikliği sorunu	18
2.2.3.3. Popülasyonda iyot durumunun değerlendirilmesi	20
2.2.3.3.1. Tiroid boyutu	21
2.2.3.3.2. İdrar iyot atılımı.....	22
2.2.3.3.3. Tiroid stimüle edici hormon	23
2.2.3.3.4. Tiroglobulin.....	23
2.2.4. Tiroid fonksiyonlarının kontrolü	23
2.2.5. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri:	24
2.2.5.1. Kalorijenik etkileri.....	24
2.2.5.2. Sempatik sinir sistemi üzerine olan etkileri	24
2.2.5.3. Kardiyovasküler etkileri.....	24
2.2.5.4. Pulmoner etkileri	25
2.2.5.5. Hematopoetik Etkileri.....	25
2.2.5.6. Gastrointestinal etkileri.....	25
2.2.5.7. Kemik metabolizmasına etkileri.....	25
2.2.5.8. Nöromuskuler etkiler	25
2.2.5.9. Lipid ve karbonhidrat metabolizmasına etkileri.....	26
2.2.6. Tiroid volümünün değerlendirilmesi.....	26
2.3. Gonadotropinler Ve Tiroid Stimüle Edici Hormon.....	26
2.4. Pkos Ve Tiroid Hastalıkları	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Çalışma Dizaynı Ve Hastalar	29
3.2. Çalışmaya Kabul ve Dışlama Kriterleri.....	29
3.3. Kan Örneklerinin Alınması Ve Değerlendirilmesi.....	30
3.4. İdrar İyot Düzeyinin Değerlendirilmesi.....	31
3.5. Pelvik USG Bakılması.....	32
3.6. Tiroid Volümü Bakılması	32
3.7. İstatiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Demografik, Klinik Ve Radyolojik Veriler	34
4.2. Biyokimyasal Parametrelerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	35

4.3. İR ve Olmayan PKOS'lu Hastaların Tiroid Fonksiyonları Ve Tiroid Volümündeki Değişiklikler	37
4.4. Korelasyon Analizi.....	38
5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR.....	40
6. KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR DİZİNİ

aa	: aminoasit
ACTH	: Adrenokorticotropik Hormon
AES	: The Androjen Excess Society
AMH	: Anti Müllerian Hormon
BAG	: Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
Camp	: Siklik Adenozin Monofosfat
CPAP	: Continous Positive Airway Pressure
DM	: Diabetes Mellitus
DIT	: Diiyodotirozin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DHEAS	: Dihidroepiandrositenedion
E1	: Östron
E2	: Östradiol
EGF	: Epidermal Growth Faktör
FGS	: Ferriman-Gallwey Skoru
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GnRH	: Gonadotropin Relasing Hormon
HDL	: High Density Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
HCG	: Human Chorionic Gonadotropin
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
IR	: İnsülin Rezistansı
IUGR	: İntrauterin Gelişme Geriliği
İE	: İyot Eksikliği
K.S.Ü	: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL	: Low Density Lipoprotein
LH	: Lüteinizan Hormon

m ²	: Metrekare
mcg	: Mikrogram
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MIT	: Monoiyodotirozin
Na-K ATPaz	: Sodyum-Potasyum Adenozin Trifosfataz
NAYKH	: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	: Non-Alkolik Steatohepatit
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüsü
OSAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
OKS	: Oral kontraseptif
OV	: Over Volümü
PKO	: Polikistik Over
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PRL	: Prolaktin
REM	: Rapid Eye Movement
rT3	: Revers Triiodotironin
sT3	: Serbest Triiodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TSHR	: Tiroid Stimulan Hormon Reseptörü
T3	: Triiodotironin
T4	: Tiroksin
Tg	: Tiroglobulin
TG	: Trigliserit
TRH	: Thyrotropin Releasing Hormone
TV	: Tiroid volümü
TT	: Total Testosteron
TTV	: Total Tiroid Volümü
TVUSG	: Transvaginal Ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
ÜİA	: Üriner İyot Atılımı

VKI : Vücut Kitle İndeksi
VYA : Vücut Yüzey Alanı
17-OHP : 17 Hidroksi Progesteron

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Teka hücresinde androjen sentez basamakları.....	7
Şekil 2. İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'daki rolü	9
Şekil 3. Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması.....	10
Şekil 4. Ludwig sınıflaması.....	11

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri (16)	4
Tablo 2. PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler risk sınıflaması	13
Tablo 3. Toplum taramalarında saptanan median üriner iyot atılımına (ÜİA) göre iyot durumunun belirlenmesi	19
Tablo 4. 1997-1999-2002 ve 2007 yılları Türkiye İyot Taramaları Sonuçlarına göre 30 il merkezinde iyotlu tuz kullanım oranları ve okul çağı çocuklarında medyan ÜİA'ndaki gelişmeler	21
Tablo 5. İnspeksiyon ve palpasyona göre guatr sınıflaması (DSÖ)	22
Tablo 6. İnsan LH, FSH ve TSH'nın α ve β subünitlerinin amino asit dizilimleri	27
Tablo 7. PKOS ve kontrol grubunun demografik, radyolojik ve klinik verileri	35
Tablo 8. PKOS ve kontrol grubunun metabolik ve hormonal parametreleri	36
Tablo 9. PKOS ve kontrol grubunun idrar iyot, tiroid hormon ve görüntüleme özellikleri	37
Tablo 10. IR olan ve olmayan PKOS'lu hastaların tiroid fonksiyonları ve tiroid volümündeki değişiklikler	37
Tablo 11. PKOS grubunda ortalama TSH seviyeleri ve tiroid volümü ile VKİ, biyokimyasal parametreler ve over volümü arasındaki ilişki	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

PKOS doğurganlık çağındaki kadınlarda yaygın görülen, hiperandrojenizm, menstrüel düzensizlik, infertilite, obezite ve IR ile karakterize endokrin bir hastalıktır (1). Son zamanlarda, PKOS'un tiroid disfonksiyonu ve TV değişiklikleri ile ilişkili olduğu da bildirilmektedir (2). Ancak bu iki antite arasındaki ilişkinin sebebi net olarak bilinmemektedir.

PKOS olgularında santral gonadotropin dinamiğinde sapma söz konusudur ve LH'nın hem puls frekansında hem de puls amplitüdünde artış olmaktadır. PKOS'da yaklaşık %50 oranında LH yüksekliği saptanırken FSH düzeyi düşük ya da normaldir (1). TSH, FSH ve LH Human Chorionic Gonadotropin (HCG)-benzeri hormonlar olarak kabul edilir. TSH, FSH ve LH glikoprotein yapısında hormonlar olup alfa subunitleri benzer, beta subunitleri ise birbirlerinden farklı yapıdadır. Endojen TSH TV'yi artırır (3). HCG ve LH'nın da tirotrofik hormonlar olduğu gösterilmiştir (4,5). Bu nedenle PKOS'da LH ve FSH'daki değişimlerin TV'de değişime yol açması teorik olarak beklenebilir. Ayrıca kadınlardaki tiroid hastalıklarının patogenezinde FSH, LH ve estrojen gibi hormonların etkisi olduğu bilinmektedir. Bu durum erişkinlerde tiroid hastalıklarının insidansındaki cinsiyet farklılığını desteklemektedir (6).

IR, PKOS'lu hastaların karakteristik özelliklerinden biridir. Son zamanlarda birçok çalışma da IR ile TV, nodül sıklığı ve tiroid nodül volümü arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (6-9). Ayrıca metforminin IR'si olanlarda benign tiroid nodüllerinin volümlerinde azalmaya neden olduğu da gösterilmiştir (10). Bu nedenle biz bu çalışmada, PKOS'lu kadınlarda gonadotropin düzeyleri ve seks hormon seviyelerindeki değişiklikler ile birlikte IR'nin de tiroid fonksiyonları ve TV'yi etkileyip etkilemediğini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

2.1.1. Tanım ve tarihçe

PKOS, androjen fazlalığı, ovulatuvar disfonksiyon ve PKO'ler ile karakterize reproduktif çağdaki bayanlarda sık görülen kompleks bir bozukluktur. İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından 7 hastalık bir seride PKO ve amenore birlikteliği şeklinde tarif edilmiştir (1).

Stein ve Leventhal, kronik anovulasyonun %80 nedeni olarak gösterilen PKOS'lu hastaları, kama şeklinde over rezeksiyonu ile tedavi etmişler, semptomların gerilediğini görmüşler ve bunun sonucunda hastalığın sebebinin kalınlaşmış tunika tabakası olduğunu iddia etmişlerdi. Mc Arthur, Ingersoll, Worcester 1958'de, bu tanımlanan hasta grubunda, ilk biyokimyasal bozukluk olarak idrar LH düzeyinin yüksek olduğunu bulmuş; sonraki yıllarda, yüksek LH ve testosteron seviyeleri tanıda kullanılmaya başlanmıştır (11-13).

Yen 1980'de, PKO görünümü olan hastalarda, gonadotropin ve androjen sekresyonlarında tipik anormallikler olduğunu söylemiş ve serum LH ve FSH oranının, LH lehine bozulması, 1980'li yıllarda tanıda kullanılmaya başlanmıştır (12,13). Daha sonraki yıllarda PKOS'un, metabolik bir sendrom olduğu kabul edilmiştir. (14-16).

2.1.2. Prevalansı

Üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olan PKOS, kullanılan tanı kriterlerine göre değişiklik göstermekle birlikte her 100 kadından yaklaşık 10-15'ini etkilemektedir. Türkiye'de gerçekleştirilen ve popülasyonu temsil eden bir örneklemede her üç PKOS tanı kriterinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmada ülkemizde PKOS prevalansı Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NIH), The Androjen Excess Society (AES) ve Rotterdam kriterlerine göre sırasıyla %6.1, %15.3 ve %19.9'dur (13).

2.1.3. Etiyoloji

PKOS'un etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmış kompleks bir bozukluktur. PKOS'ta LH pulslarının frekansı, amplitüdü ve ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tesbit edilmekte olup bu değişikliklere Gonadotropin Relasing Hormon (GnRH) puls sıklığının artışı ve GnRH'ya yanıt artışı ile yüksek östrojen seviyelerinin neden olduğu öne sürülmektedir. LH düzeyindeki artış overlerde siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışı ile steroidogenezi androjenlerin üretimi yönünde etkiler. Overde artmış androjen miktarı follikül gelişimini baskılar (13).

PKOS hastalarında ailesel kümelenmenin olması nedeniyle genetik özellikleri araştırılmış olup bu genetik faktörler sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemli katkıda bulunduğu görülmüştür. PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektler incelendiğinde sendromun kompleks ve poligenik bir genetik bozukluk olduğunu göstermektedir (13).

2.1.4. Tanı

PKOS, sistemik metabolik manifestasyonları olan yaygın bir hastalıktır. Etiyojisi kompleks, heterojen ve henüz iyi anlaşılamamıştır. Güncel olarak üç kriter kullanılır; androjen fazlalığı, kronik anovulasyon, ve PKO'lar. Tanı kriteri olarak bu 3 kriterden ikisinin varlığı yeterlidir. Tüm bu kriterler PKOS için olsa da tanı ekartasyon tanısıdır. 1990 yılında NIH, uzmanlardan oluşan bir panel toplayarak PKOS için önerilen tanı kriterlerini, hiperandrogenizm (biyokimyasal hiperandrogenemi veya hirsutizmin klinik bulguları) ve oligomenore (veya amenore) olarak belirlemiştir (17,18). 2003 yılında, Rotterdam PKOS Consensus Group USG ile PKO kanıtını dahil ederek NIH kriterlerinin genişletilmesi ve PKOS teşhisi için bu 3 kriterden 2'sinin yerine getirilmesi şartını belirlemiştir (19). AES'in 2006 yılında mevcut tanı kriterleri üzerinde yaptığı değerlendirmede ise, hiperandrogenemi bulguları ile birlikte over disfonksiyon ve/veya USG ile belgelenmiş PKO'lerin PKOS tanısı için gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (20). PKOS tanısı için ayrıca aşırı androjen salgılanmasının diğer nedenlerinden biri de (örneğin, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi, cushing sendromu) olmamalıdır (20,21) (Tablo 1).

Tablo 1. Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri (16)

1990 NIH tanı kriterleri:
1)Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
2)Over disfonksiyonu
<i>* Tanı için yukarıdaki aynı anda bulunması gereklidir</i>
2003 Rotterdam (ESHRE/ASRM) tanı kriterleri:
1) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
2) Oligo ve/veya anovulasyon
3) Polikistik yumurtalıklar ve diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
<i>*Tanı için yukarıdaki kriterlerden en az ikisinin sağlanması gereklidir</i>
2006 AES tanı kriterleri:
Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizmle beraber aşağıdakilerden en az birinin de bulunması gereklidir.
1)Oligo-anovulasyon veya polikistik yumurtalık morfolojisi
2)Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
2009 Androgen Excess and PCOS Society tanı kriterleri:
1)Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
2)Over disfonksiyonu (ovulasyon bozukluğu ve/veya polikistik yumurtalık morfolojisi)
<i>* Tanı için yukarıdaki aynı anda bulunması gereklidir</i>

Şu anda PKOS için kullanılan geçerli kabul edilen tanı kriterleri hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal bulgu), oligo-ovulasyon (veya anovulasyon) ve/veya PKO bulgularıdır. Ayrıca PKOS ile ortak klinik özellikleri olan hipotiroidi, hiperprolaktinemi ve klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi dışlanmalıdır. TSH, PRL, 17-hidroksi progesteron (17-OHP) ölçülmesi bu tanıları ekarte etmek için yeterlidir. Son olarak genetik yönü nedeniyle kişilerin soy geçmişlerinin sorgulanması atlanmamalıdır ve birinci derece yakınları da bu açıdan taranmalıdır (17).

Perimenarş ve perimenopozal dönemdeki kadınlarda tanı koymak daha zordur. Bu nedenle adölesan dönemde persistan oligomenore ile birlikte klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm kanıtlarına göre tanı konulması önerilmektedir. Anovuluar semptomlar veya USG’de PKO görünümü tanıda yetersizdir. Menarşdan sonra oligomenore yaygın olarak görüldüğü için adölesanların normal fizyolojisi PKOS’u taklit edebilir, bu nedenle adölesanlara özgü PKOS bulgusu yoktur. Menarşdan sonraki birinci yılda menstural siklusların %85, 3. yılda %59, 6. yılda %25

anovulatuvardır. Anovulatuvar sikluslar zaten yüksek serum androjeni ve LH seviyesiyle ilişkilidir (22). PKOS'lu adölesanların 2/3'ünde menstrüel sorunlar zaten var olup 1/3'ü ise ileride semptom verecektir. Bu nedenle bu kişilerde özellikle menarş sonrası 2 yıl boyunca persistan oligomenore ve amenoreyi değerlendirmek daha uygundur (23,24). Yine akne de adölesan dönemde yaygın görülen bir sorundur (25) sadece hiperandrojenizme bağlanmamalıdır (26). Hiperandrojenizme daha kısa maruz kaldıkları için adölesanlardaki hirsutizm yavaş olabilir bu sebeple hirsutizm olmaması tanıyı ekarte ettirmez (27). Yine de bir çalışmaya göre adölesanların %60'ında hirsutizm major semptomdur (28,29). Ferriman-Gallwey skoru (FGS) temel olarak beyaz erişkinleri temel almaktadır ve adölesanlardaki cut off değeri daha düşük olabilir (30). Adölesanlarda androjenik alopesi çalışılmamıştır, fakat yine de PKOS açısından akılda tutulmalıdırlar (26). Pubertal maturasyondaki androjen cut off değerleri net tanımlanmamıştır (31,32). Obezite hiperandrojenizmi artırmaktadır, yapılan çalışmalara göre obez adölesanlarda olmayanlara göre androjenler daha fazladır (33). Pubertedeki hiperandrojenizm ileride infertilite yapabilir (34). Adölesan cut off tanımlanana kadar erişkin androjen cut off değerleri kullanılmalıdır (17).

PKO USG bulgusu, adölesanlarda kriter olarak doğrulanmamıştır. Bu kişilerde transvajinal ultrasonografi (TVUSG) pratik ve etik açıdan sorunludur. Abdominal USG bu açıdan kısıtlıdır (35). Multiföllüküller, pubertedeki biri için doğaldır (36) ve bunları PKO'dan ayırt etmek zordur (37). Antimüllerin hormon (AMH) artışı bu popülasyonda tanısal araç olarak kullanılabilir (38,39). Sonuç olarak, adölesanda tanı, tüm tabloya bakılmalıdır, androjen fazlalığı ve/veya semptomları, oligomenorenin varlığı ve diğer hiperandrojenizm nedenlerinin dışlanması gereklidir (17).

Perimenopozal ve menopozal bayanlarda da tanı kriterleri net olarak koyulamamıştır. Belgelenmiş uzun dönem oligomenore öyküsü ve reproduktif dönemde hiperandrojenizm varlığı tanı açısından daha anlamlı 2 kriterdir. PKO morfolojisi tanıda destekleyicidir, fakat menopozal kadınlarda nadiren görülür (40-42). Over boyutu, follikül sayısı, AMH seviyesi yaşlanan kadınlarda PKOS'tan bağımsız olarak azalır, PKOS'lu kadınlarda ise bu değerler yaşlarına oranla daha da az olabilir ve benzer şekilde androjenler de yaşla azalır (43-45). Hiperandrojenizm için yaşa göre ayarlanmış cut off değerlerinin olmaması hem adölesanda hem de perimenopozal dönemdeki hastalarda tanıyı zorlaştırır (32). PKOS'lu kadınların pre-post menopozal annelerinde mensturasyon düzensizlikleri olduğu ve metabolik anomalilerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (46). Postmenopozal kadınlarda çok yüksek testosteron

seviyeleri görüldüğünde androjen salgılayan tümörlerin akılda tutulması gerekmektedir (17).

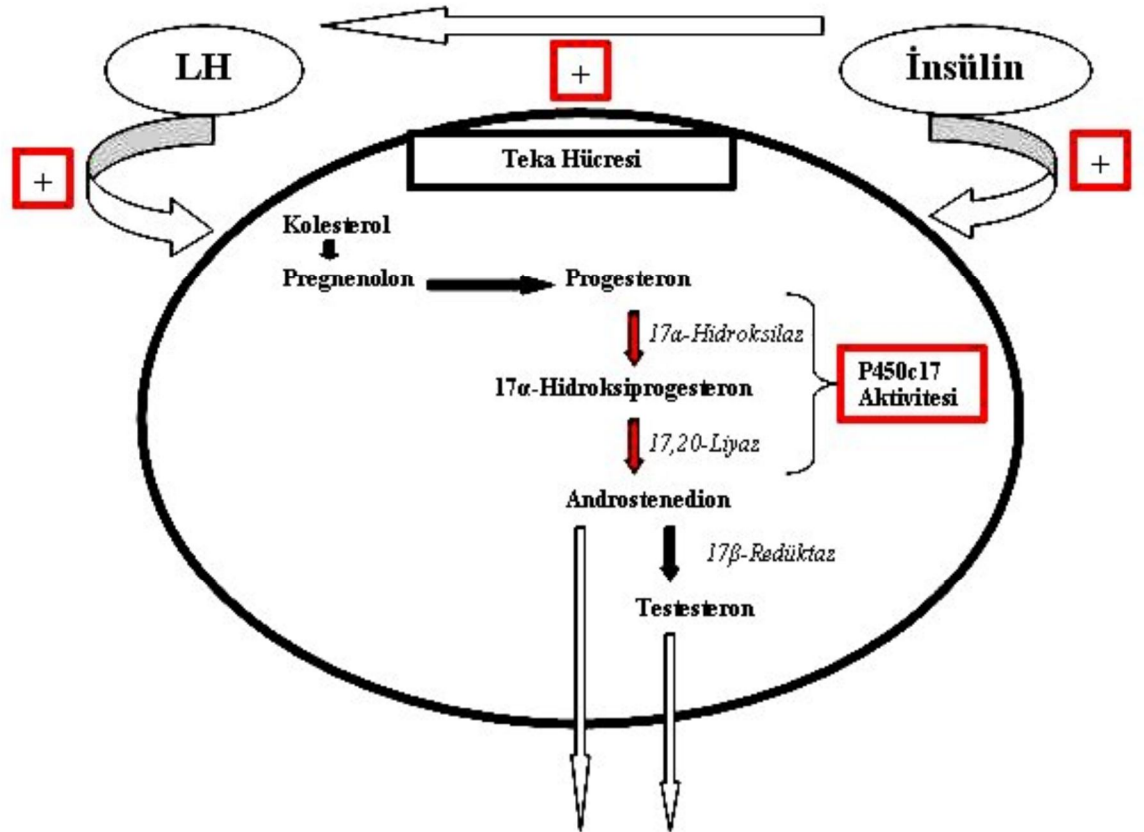
2.1.5. PKOS'un patofizyolojisi

PKOS'un patofizyolojisi, eldeki pek çok klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Birçok sistemin hatalı işleyişi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır.

PKOS'da serum gonadotropin seviyeleri normalin üzerindedir. LH seviyelerinde %35 oranında artış görülür ve bu artış, hipotalamik bir defekt olup, GnRH pulsatilitesinin maksimum hızla çalışmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. LH puls frekansındaki artış PKOS olgularında LH/FSH oranının artmasına neden olur. PKOS'da artmış LH seviyeleri, teka hücrelerinden aşırı androjen sentezine neden olur ve sonuçta over kaynaklı androjenlerde artış meydana gelir. Teka hücrelerinden çok miktarda androstenedion ve az miktarda testosteron sentezlenir. Bu androjenler, granuloza hücrelerinde FSH'nin etkisiyle aromatisasyonla östron (E1) ve östadiole (E2) dönüştürülürler. Aşırı artmış LH seviyeleri, teka hücrelerinden abartılı androjen sentezine neden olur. Anovulatuvar sikluslarda gözlenen kronik E2 yüksekliği, hipofizdeki GnRH reseptör sayısını ve duyarlılığını arttırarak LH'nin pulsatil salınımının artmasına neden olabilir. Olguların çoğunda semptomların peripubertal dönemde başlaması, bu dönemde gelişmeye başlayan hipotalamo-hipofizer aksda GnRH salınım frekansı ve amplitüdünün artmasıyla ilişkili olabilir (11-13,47). Androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz etkisiyle östrojenlere dönüştürülürken, yüksek konsantrasyonlardaysa aromatisasyon yerine 5 alfa redüktaz yoluna kayarlar. Serbest E2 ve androstenedion'un, periferik dönüşümünden oluşan E1'in neden olduğu negatif feed-back etkiyle FSH düzeyinde düşüş gözlenir. PKOS'lu hastalarda FSH'nin baskılanamaması sonucu yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılır, fakat foliküller tam maturasyon ve dolayısıyla ovulasyon safhasına ulaşamazlar (12). Follikül mikroçevresindeki androjen hakimiyetinin östrojen lehine dönüştürülememesi oositlerde yeterli maturasyon olmasını engeller. Granuloza hücrelerinde FSH ile stimule edilmiş aromataz aktivitesinin normal olması fakat aromatisasyonun olmaması, bu konuda çeşitli büyüme faktörlerinden kaynaklanan bozukluklar olabileceğini düşündürmektedir (11). Foliküller 2-8 mm çapında kalıp, birkaç ay over dokusunda varlıklarını sürdürürler. Bu foliküller atreziye uğrarken, başka bir folikül grubu aynı

şekilde gelişim sürecine girer. Foliküler atrezi süreci, ovaryan stromal dokuda artışa neden olurken stromal dokudaki bu artış LH uyarısını ve dolayısıyla androstenedion ve testosteron sentezini artırır. Androjen seviyesinde meydana gelen bu artış, normal foliküler gelişmeyi önlerken, prematür foliküler atreziyi de indüklemektedir (13). PKOS’da erken foliküler fazda küçük preantral ve antral folikül popülasyonu artmıştır. Hormonal kontrolün olmadığı bu dönemde, otokrin ve parakrin faktörlerin rolü vardır. İnsülin like growth faktör-1(IGF-1), Aktivin, Epidermal Growth Faktör (EGF), Transforming Growth Faktör-beta (TGF- beta), Growth Diferansiyasyon Faktör-9 (GDF-9), Oocyte Derived Growth Faktör (ODGF) gibi pekçok faktörün bu dönemi etkilediği düşünülmektedir (12,13).

PKOS’da antral foliküler dönemdeki steroidogenez, normal popülasyondaki kadınlarla benzer olup, artmış aromataz aktivitesi ve progesteron üretimi vardır (14). Bununla birlikte, anovuluar PKOS’lu kadınlarda, orta büyüklükteki antral foliküllerde daha fazla E2 üretimi vardır. Ovuluar olan PKO’da ise normal üretim olur (18).

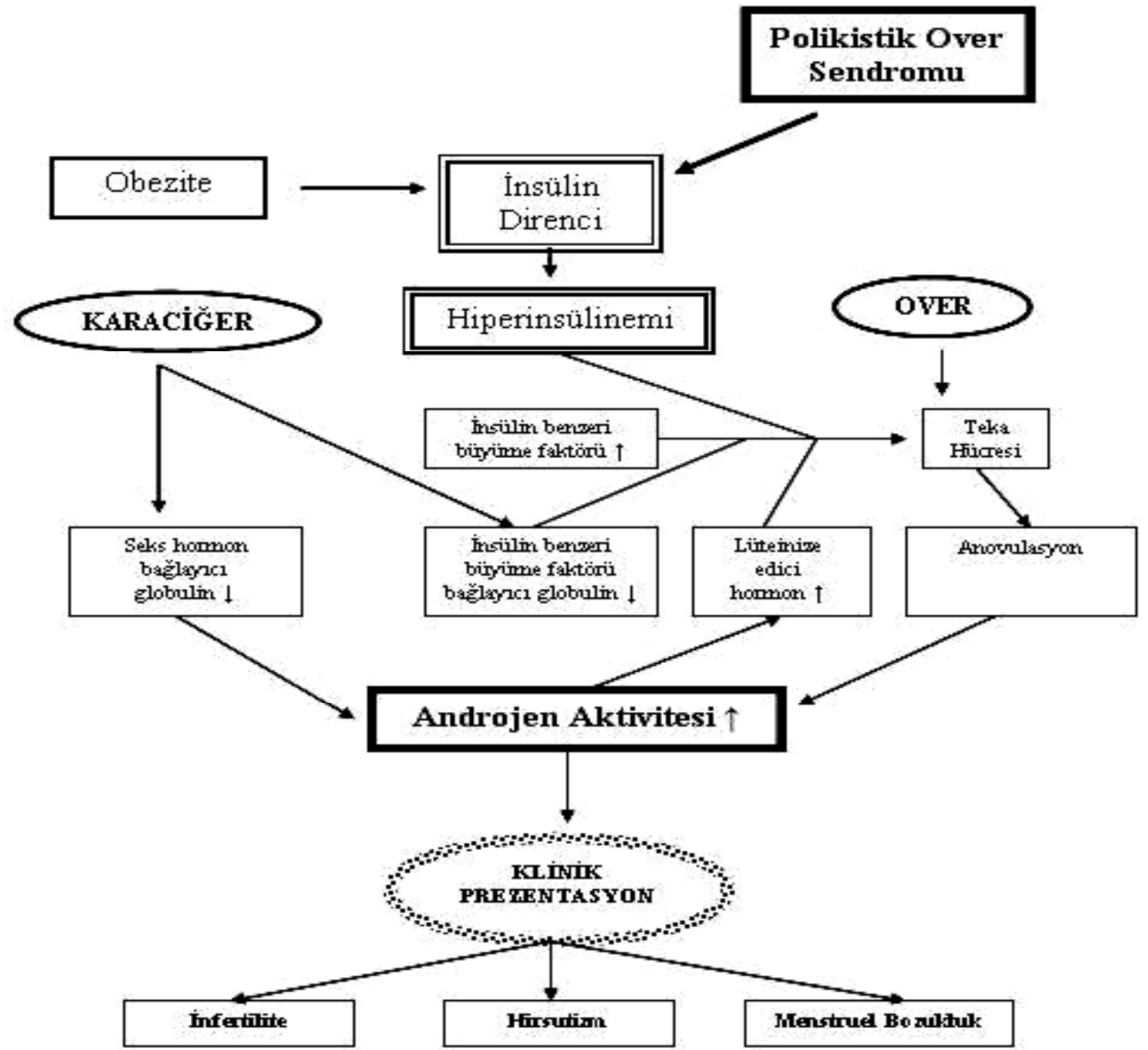


Şekil 1. Teka hücresinde androjen sentez basamakları

2.1.5.1. PKOS ve insülin direnci

PKOS'un patofizyolojisinde, IR ve sonrasında gelişen hiperinsulineminin önemli rolü bulunmaktadır (48). İnsülinin direkt olarak overde ve indirekt olarak hipofiz bezindeki etkileri ile overlerden androjen üretimini stimüle etmektedir (49). (şekil 1) PKOS patogenezinde önemli yeri olduğu düşünülen IR'nın over dışı dokulardaki etkileri bu hastaların uzun dönem yaşam risklerine önemli katkılarda bulunmaktadır. PKOS'lu hastaları uzun dönemde bekleyen riskler; Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT), metabolik sendrom, Tip 2 Diabetes Mellitus (DM), Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), Hipertansiyon (HT), dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, infertilite, karşılanmamış östrojene bağlı gelişen endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri olarak sıralanabilir (50).

Obez PKOS'lu kadınların %75'inde hiperinsülinemi ve IR saptanmaktayken bu oran non-obez PKOS'lu kadınlarda %30'dur (51). IR oluşum mekanizması, insülin reseptörlerinde azalma, postreseptör düzeyde defekt gelişmesi, reseptöre karşı antikor oluşumu veya insülin etkisine karşı inhibitörlerin varlığı ile açıklanmaktadır (13). PKOS'daki IR'nın etyolojisi tam olarak açıklık kazanmamıştır. Hiperandrojenemik kadınlarda pankreas beta hücre defektine ilaveten, hepatik ve periferik IR da görülür. PKOS'lu kadınların lenfosit, adipoz doku ve periferik kas dokularında insülin etkisini araştırmak üzere yapılan çalışmalarda insülin sinyalizasyonunda postreseptör bir defekt olduğu öne sürülmüştür (12). Postreseptör sinyal iletiminde bozulma insülin duyarlılığında azalmaya ve hiperinsülinizme yol açtığı belirtilmektedir (52,53). (şekil 2)



Şekil 2. İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'daki rolü

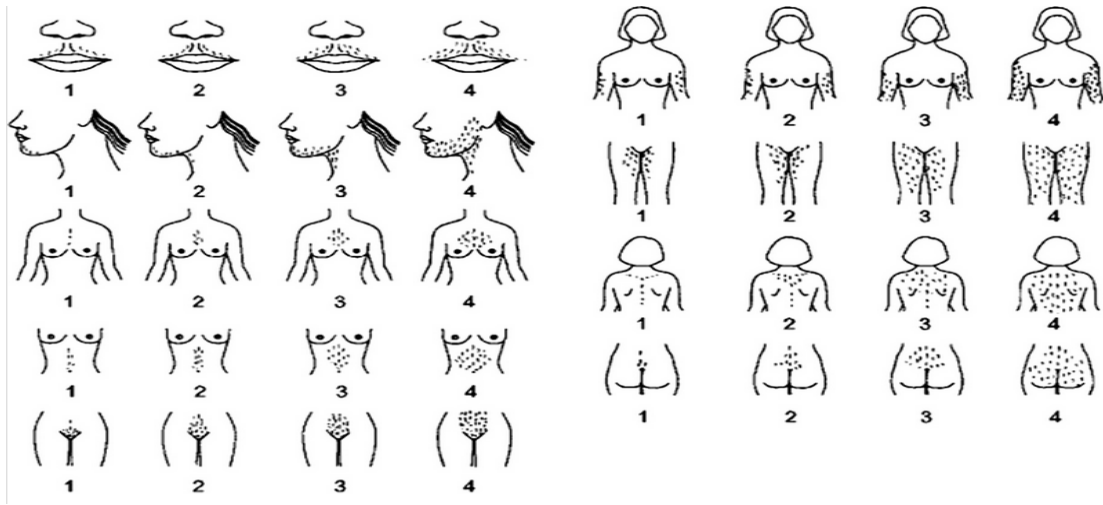
2.1.6. PKOS'a eşlik eden morbiditeler

2.1.6.1. Cilt bulguları

Hiperandrojenizmin major kliniği hirsütizm, akne ve androjenik alopesidir. Muayenede dikkat edilmesi gerekenler; terminal kıllanma artışı, akne, alopesi, akantozis nigricans ve skin tagler'dir. Cilt sorunlarının başladığı yaşa, progresyon hızına, aldığı tedavilere, kilo değişikliğine, diğer aile üyelerinin cilt sorunlarına da dikkat edilmelidir. Nadir olsa da erkek tipi kelleşme (androjenik alopesi), ses kalınlaşması, kas kütlesi artışı, klitoromegali görülebilir. Bu semptomlar ovaryan veya adrenal neoplazilere ve

ciddi IR'li kadınlarda olabilir (43,54). Obez ve IR olan PKOS'lu kadınlarda akantozis nigricans ve skin tag görülebilir (55).

Hirsütizmin genel popülasyondaki oranı %5-15 arasında olup bölgesel değişiklik gösterir (43). Genel olarak hirsütizm PKOS hastalarının %65-75'inde vardır. 950 PKOS'lu kadının %72'sinde hiperandrojenizm kliniği vardır(56) bu nedenle hirsütizmin ana nedeni PKOS'tur. Hirsütizm PKOS'un metabolik etkilerini ve infertilite tedavi başarısızlığını öngörmemizi sağlar fakat hirsütizmin varlığı ovulatuvar disfonksiyonu göstermez (57,58). Abdominal obezitesi olan hastalar hirsütizme daha yatkındır (43). Hirsütizmi belirlemenin hala en yaygın metodu modifiye FGS'dir (59,60) (şekil 3).



Şekil 3. Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması

PKOS'lu kadınlarda akne de yaygın olarak görülür, prevalansı yaşa ve etnisiteye göre değişir (61). PKOS'da akne ve hirsütizm birlikteliğinin oranı tam olarak bildirilmemiştir. Fakat kombinasyonun oranı ayrı ayrı olan orandan daha düşüktür. Hirsütizm ve akne biyokimyasal hiperandrojenizm ile ilişkili olabilir, fakat korelasyonu zayıftır (62).

Diğer bir cilt lezyonu da androjenik alopesidir. Androjenik alopesi daha az görülür. Ludwig skoru gibi göreceli bir skor ile ölçülebilir (63). Ludwig, 1977 yılında kadınlardaki androjenik alopesiyi santral bölgede oluşan diffüz incelmeyi esas alarak tanımlamıştır ve 3 evrede değerlendirilmiştir (Şekil 4) (64).

Evre I- Frontal saç çizgisi korunarak santral bölgede saçların minimal seyrekleşmesi

Evre II- Tepedeki saçlarda belirgin seyrekleşme

Evre III- Tepe kısmında tama yakın veya tam kellik



Şekil 4. Ludwig sınıflaması

Bazı çalışmalar androjenik alopesi ile metabolik sendrom (65) ve IR arasında ilişki göstermiştir (66,67). Hirsutizm ile karşılaştırıldığında bazı çalışmalara göre akne ve androjenik alopesi PKOS için iyi birer belirteç olarak kabul edilemez (57,68).

2.1.6.2. İnfertilite

İnfertilite, PKOS'un orijinal semptomlarından (69), Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır (70). Büyük çaplı bir çalışmaya göre PKOS'lu kadınların yaklaşık %50'sinde primer, %25'inde sekonder infertilite vardır (71). Genel popülasyondaki infertilitenin %25-40 sebebi anovulasyondur (71,72). Ovulatuvar disfonksiyonların ise %70-90'nın nedeni PKOS'tur (73). Uzamış periyodlar infertilite artışıyla ilişkilidir (74). Bazı PKOS'lu kadınlar ömenoreik olup anovulatuvar olabilirler, bu kişilerde midluteal serum progesteronu taramada yardımcı olabilir. Her ne kadar infertilitenin ana nedeni anovulasyon veya oligo-ovulasyon ise de, oosit kompetans azalması ve endometriyum değişiklikleri gibi başka faktörlere de bağlı olabilir (75-78). Yine PKOS'la ilişkili obezitede subfertilizasyona ve konsepsiyon gecikmesine neden olabilir (79). Erkek infertilitesi de bu hasta grubunda akılda tutulmalıdır (80).

2.1.6.3. Obezite

Dünyada obezite prevalansı büyük farklılık gösterir, fakat PKOS prevalansı hemen hemen benzerdir (81,82). Obezite artışı ile PKOS insidansı paralellik gösteriyor mu bilinmiyor fakat vücut kitle indeksi (VKİ) ile PKOS prevalansı arasında anlamlı olmasa da bir ilişki bulunmuştur (83).

Genel ve abdominal obezite, seks hormon binding globulin (SHBG) seviyesi artışı ve hedef dokuda androjen biyoyararlanımı artışı yaparak rölatif hiperandrojenemi

yapar (84,85). Abdominal obezite ayrıca testosteron, non-SHBG bağı androjen, DHEAS ve androstenedion üretimini artırır (86). Östrojen seviyesi özellikle E1, PKOS'da yüksek olabilir (87). Puberte döneminde aşırı kilo menstural düzensizlikler yapabilir (88). Aşırı kilolu PKOS'lu kadınlarda menstural bozukluklar ve oligo-anovulasyon normal kilodaki kadınlardan daha sık görülür (89). Obez PKOS'lu kadınlar ovulasyon indüksiyonuna ve gebelik oranına daha düşük yanıt verirler (58,74,90). Obezite; metabolik sendrom, BGT, DM, dislipidemi, IR riskini artırır (85,86,91-96). Aşırı kilo alımı ve obezite PKOS'un erken ortaya çıkmasına neden olabilir (17).

2.1.6.4. Tip 2 diyabetes mellitus

PKOS'lu adölesanlar ve erişkinler BGT ve Tip 2 DM için yüksek risk altındadırlar ve bu risk 5-10 kat artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde PKOS'lu kadınlarda ve adölesanlarda sırasıyla BGT prevalansı %30-35 ve %1-2'dir. Obez olmayan kadınlarda BGT oranı %10-15 ve Tip 2 DM oranı %1-2'dir (93,94,97). Yüksek riskten ötürü PKOS hastaları BGT ve Tip 2 DM açısından tarama sıklığı net olmamakla birlikte 3-5 yılda bir 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile taranmalıdır. Eğer ailede Tip 2 DM öyküsü varsa veya hastanın semptomları varsa tarama sıklığının artırılması önerilmektedir. PKOS ve DM arasındaki güçlü bağa bağlı olarak erken tanıyla morbiditenin düşürülmesi hedeflenmektedir (98-100).

2.1.6.5. Kardiyovasküler risk

PKOS'lu kadınlarda VKİ'ye bakılmaksızın yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) azalır, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve non-HDL artar (84,101). PKOS'daki koroner ve diğer vasküler hastalıklar anatomik olarak da çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. PKOS'lu kadınlarda karotid arter intima media kalınlık artışı, inme ve miyokard infarktüs (MI) oranı artmıştır (102). Diğer bir ateroskleroz belirteci olan koroner arter kalsifikasyonu da PKOS'lu kadınlarda daha yaygındır (103-105). Ayrıca PKOS'lu kadınlarda ekokardiyografi (EKO) bulgularına göre sol atriyum boyutu, sol ventrikül kütle indeksi, diastolik disfonksiyon da artmış olarak tesbit edilmiştir (106-108). Sol ventrikül kütle indeksi lineer olarak IR ile ilişkili bulunmuştur (106). Bazı çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda endotelial hasar da gösterilmiştir: IR, obezite, TT ve total kolesterolden bağımsız olarak PKOS'ta brakial arterin hiperemiye yanıt

reaktivitesi azalmıştır. İnsülin düşürücü ilaç kullanıldığında veya kilo verildiğinde ise endotelial fonksiyon iyileşmiştir (181-190). PKOS'lu hasta her muayeneye geldiğinde VKİ ve tansiyon arteriyel (TA) ölçülmesi önerilmektedir. Obez olmayanlarda bel çevresi 91 cm'den fazla olanlarda ek olarak lipid profiline de bakılmalıdır (17). Her ne kadar HT, PKOS'lu kadınlarda tutarsız bir bulgu olsa da, ileri dönemde bu ölçüm fayda sağlar. Çoğu çalışmaya göre PKOS'lu kadınlarda sistolik ve diastolik kan basıncı normal olsa da, ortalama arteriyel kan basıncı ve ambulator ölçümde kan basıncı yükselmiştir. Ayrıca arteriyel kan basıncının gece düşme oranı daha azdır bu durum PKOS'lu adölesanlarda da görülür. Bu düzensiz bulgular çalışmaların heterojenitesiyle ilişkili olabilir. PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler risk oranı artsa da, longitudinal çalışmaların sayısı az ve farkı gösterecek kadar büyük değiller (119). Epidemiyolojik veriler PKOS'ta kardiyovasküler risk artışı gösterse de, hemşirelik sağlık çalışmasına göre menstural düzensizliği olan kadınlarda koroner kalp hastalığı oranı 1,5 kat artmaktadır (120). Vaka kontrollerden oluşan kadın sağlığı çalışması veri bankasına göre, kardiyovasküler olay yaşayan kadınlarda SHBG düzeyi daha düşük, serbest androjen indeksi daha yüksektir (121). Post menopozal kadınlarda PKOS kliniğini taşıyanlarda anjiyografik koroner arter hastalığı daha fazla ve kardiyovasküler olaysız sağ kalım süresi daha düşüktür (122). Özetle erken yaşta kardiyovasküler hastalık aile öyküsü olanlar, sigara kullanımı ve obezitesi olan PKOS hastaları daha erken yaşta taranmalıdır (17) (Tablo 2).

Tablo 2. PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler risk sınıflaması

Risk altında olanlar*	Yüksek riskli
Obezite (özellikle abdominal) Sigara Hipertansiyon Dislipidemi (LDL veya non-HDL artışı) Sublinik vasküler hastalık Bozulmuş glukoz toleransı Erken kalp hastalığı aile öyküsü (erkeklerde <55 yaş; kadında 65 yaş altı)	Metabolik sendrom Tip 2 DM Aşık vasküler veya renal hastalık Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)
AES-PKOS çalışma grubu verilerine istinaden yapılan risk sınıflaması	
*Herhangi bir tanesinin varlığı	

2.1.6.6. Obstrüktif uyku apnesi (OSAS)

PKOS'lu kadınlarda OSAS oranı erkeklerdekine eşittir. Bu durum obezite kadar önemli bir faktör sayılmasa da hiperandrojenizmde etkili olduğu düşünülmektedir. VKİ kontrollü PKOS'lu kadınlarda uyku nefes sorunları 30 kat ve gündüz uyuklaması 10 kat daha fazladır (123,124). Oral kontraseptif kullanan PKOS hastalarında ve hormon replasman tedavisi kullanan postmenopozal PKOS hastalarında uyku nefes sorunları daha azdır. PKOS hastalarında apne hipoapne indeksi yine daha yüksektir ve rapid eye movement (REM) uykusundaki fark daha belirgindir (125). Bu sonuçlara göre PKOS'daki uyku nefes sorunlarında obezite dışında etkileyen faktörler vardır. Sürekli pozitif hava basınç (CPAP) tedavi alan VKİ kontrollü PKOS' lu OSAS hastalarında IR iyileşme görülmüştür. Bu hastalarda insülin hassasiyeti artmış, sempatik deşarj azalmış, diastolik kan basıncı azalmış olarak saptanmıştır ve görülen faydanın miktarı CPAP uygulama süresi ve obezite derecesiyle ilişkilidir (126). Aşırı kilolu veya obez PKOS hastalarının OSAS semptomları açısından taranması eğer semptom varsa polisomniyografi ile kesin tanı konulması gereklidir. OSAS tanısı konan hastalar uygun tedavi için gerekli merkezlere yönlendirilmelidir (17).

2.1.6.7. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve non-alkolik steatohepatit (NASH)

NAYKH karaciğerde yağ birikimi olarak tanımlanırken, NASH ise bu birikimle birlikte hücre hasarı ve enflamasyonun olması olarak tanımlanır. Primer NAYKH/NASH IR ile yakın ilişkilidir ve fenotipik manifestasyonudur (127). Genel popülasyonda USG ile belgelenmiş NAYKH oranı %10-30 arasındadır (128). PKOS'la ilişkili risk faktörleri, ileri yaş, etnisite ve metabolik disfonksiyondur. Bu nedenle PKOS ve NAYKH ilişkisi kaçınılmazdır fakat NASH için böyle bir yorum yoktur (129). Çalışmalara göre NAYKH oranı %15-60 arasındadır burada NAYKH karaciğer hasarı olarak tanımlanmıştır. PKOS NAYKH patofizyolojisinde yüksek androjen rol alabilir (129-135). Bu nedenle metabolik risk faktörü olan PKOS' lu kadınlarda karaciğer fonksiyonları taranmalıdır. Yüksek gelen değerlerde USG bakılabilir ve/veya biyopsi alınabilir (136).

2.1.6.7. Depresyon

Küçük gözlemsel çalışmalar ve vaka kontrol çalışmalarına göre PKOS'lu kadınlarda depresyon artmıştır. VKİ eşleşmesi olmayan hastalarda yakın depresyon anketlerinde oran artmıştır. Psikiyatrik görüşmelere göre de benzer sonuçlar çıkmıştır (137-139), PKOS'lu kadınlarda yaşam boyu majör depresyon ve rekürren depresyon atakları, suisid girişimleri daha fazladır. 2 yıllık PKOS'lu kadınların takibinde depresyon insidansı % 19'dur (140). PKOS'lu kadınlardaki depresif belirtiler, PKOS'a bağlı obezite, androjen artışı, hirsütizm, akne ve infertiliteden bağımsızdır (137-139,141-143). Bu farklı çalışmaların hepsi PKOS'da depresyon artışını göstermektedir. Toplum ve hasta bazlı çalışmalara göre PKOS'lu kadınlarda aynı zamanda anksiyete, panik ve aşırı yeme bozukluğu oranı da artmış olarak saptanmıştır (144).

2.1.6.8. Endometrial Kanser

PKOS ile endometriyum kanseri ilişkisi ilk 1949'da tanımlanmış olup, endometrial kanserle ilişkili şu risk faktörlerini barındırır: obezite, hiperinsülinemi, diyabet, anormal uterin kanamalar (17,145). PKOS'lu kadınlarda endometriyal kanser riskini gösterebilecek yeterlilikte birkaç çalışma vardır. Mortalite açısından fark olmasa da, endometrial kanser rölatif riski 3,5 artırmaktadır (146). Bir meta analizine göre ise rölatif risk 2,7'dir (147). Derlemeye göre ise risk 3 kat artmaktadır (148). Endometriyal kanser hastası genç kadınlar daha çok nullipar ve infertildir (149). Bu kadınlarda hirsütizm ve oligomenore daha fazla görülür. PKOS ve endometriyal kanserde ortak olarak obezite ve Tip 2 DM yaygındır (150-153). Bu risk faktörleri olanlarda düşük fiziksel aktivite kanser riskini daha da artırmaktadır (154). Şu anki verilere göre kanser için rutin USG veya biyopsi taramasını önerecek kanıt yoktur (155-156). Kanaması olmayan kişilerde USG taramasının tanısal açıdan etkinliği zayıftır (156-157). Amerikan kanser topluluğu, endometriyal kanser için rutin tarama önermemektedir (Lynch Sendromu hariç) fakat kişiler kanamaları olduğu takdirde bildirmeleri gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir (158).

2.1.6.9. Gebelik komplikasyonları

PKOS'lu hastalarda gebelik komplikasyon riski artmıştır, bu risk obezitesi olan hasta grubunda daha da yüksek saptanmıştır. PKOS' nun gebelikteki olumsuz etkilerini gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (159,160). İnfertilite tedavisindeki ovulasyon indüksiyonu iatrojenik çoklu gebelik yaparak gebelik komplikasyonlarını artırmaktadırlar. Bazı çalışmalara göre PKOS'lu hastalarda erken düşükler de artmış olarak gözlenebilir ancak PKOS'lu ve normal kadınlarda invitro fertilizasyon sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada düşük oranları arasında fark bildirmemiştir (161). 999 PKOS hastasında GDM, kontrol grubuna oranla daha sık görülmüştür, fakat bu durum PKOS' daki obezite artışına bağlanmıştır (162-164). Nitekim başka bir çalışmada ise PKOS kendisi bağımsız olarak GDM ve HT riskini artırmaktadır (165). Bir meta analiz ise PKOS ile prematüre doğum arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmektedir (164). Yine birçok küçük çalışma PKOS ile gebelikteki HT ve preeklampsi ilişkisini göstermiştir (163). Başka bir çalışmada ise gebelikte preeklampsi öngörüsü için PKOS anlamsız bulunmuş fakat gestasyon yaşında olgu ve kontroller arasında küçük de olsa anlamlı fark görülmüş, buna bağlı neonatal morbidite artışı da tesbit edilmiştir (165). Amaç öncelikle bu hasta popülasyonunda GDM, preeklampsi, erken doğum gibi morbidite sebeplerini azaltmayı hedeflemek olmalıdır. Bu komplikasyonlar PKOS'un kendisinden olabileceği gibi tetiklediği obezite veya IR'dan kaynaklanabildiği hatırdaki tutulmalı ve prekonsepsiyonel dönemde VKİ, OGTT ve TA takibi mutlaka yapılmalıdır (17).

2.1.6.10. Fetal etkiler

İntrauterin dönemde androjene maruziyet daha sonra kişide PKOS gelişimini tetikleme olasılığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (166-168). Annede hiperplazi veya virilizan tümör olguları fetal etkiler açısından kanıt niteliğindedir (169,170). Ancak PKOS'lu 2900 kişide yapılan bir çalışmaya göre gebelik testosteron seviyesi ile çocuklardaki PKOS sıklığına dair bir ilişki bulunamamıştır (171). İntrauterin gelişme geriliği (IUGR) ile fetusta Koroner Arter Hastalığı (KAH), HT ve Tip 2 DM arasında ilişki bulunmuştur (172). IUGR ile fetusta PKOS arasındaki ilişkiye dair veri sınırlıdır (173). Düşük doğum ağırlığı ile prematür adrenarji, IR, PKOS ilişkili bulunmuş fakat bu

bilgi doğrulanmamıştır (174,175). Eldeki verilere göre postnatal hızlı kilo alımı metabolik anomaliler ve PKOS ile ilişkilidir (175).

2.2. Tiroid Bezi

2.2.1. Anatomisi ve gelişimi

Tiroid bezi 15-20 gr ağırlığında, oldukça damarsal ve yumuşak kıvamda bir endokrin organdır. Tiroid bezi gestasyonun 3. haftası süresince primitif farenksin tabanından 1. ve 2. farengeal cepleri arasından gelişir. Bez dil tabanından foramen çekumdan, tiroglossal kanal boyunca boyundaki son yerleşim yerine göç eder. Normal tiroid, isthmus adı verilen ince bir dokuyla birleşen iki lobdan oluşur. Ancak bazen isthmustan yukarıya doğru uzanan genellikle orta hattın sol lateralinde yerleşen piramidal lob görülebilir. Her bir lobun yaklaşık olarak en büyük çapının genişliği ve kalınlığı 2-2,5 cm, uzunluğu ise yaklaşık olarak 4 cm'dir (177). Tiroid bezi tiroid kartilajının alt yarısında, krikoid kartilaj ve üst 5. veya 6. trakeal halka üzerinde uzanır (178). Tiroid bezinin major arteriyel kanlanması iki çift damarla sağlanır. Birincisi external karotid arterden köken alan superior tiroid arter, ikincisi ise subklavian arterin yan dalı trunkus tiroservikalis'ten köken alan inferior tiroid arterdir (179,180). Tiroid bezi otonom sinir sistemine ait sempatik ve parasempatik sinir lifleriyle innerve olur. Parasempatik sinir lifleri N. vagus'un yan dalları olan N. laringeus süperior ve N. laringeus inferior'dan ayrılan sinir dallarıyla gelir (179).

2.2.2. Tiroid hormonu sentez ve sekresyonu

Tiroid hormonları; tiroksin (T4), triiodotironin (T3) dür. T3 periferde metabolik olarak inaktif formu olan reverse T3 (rT3) dönüşür. Bu hormonlar tiroid bezi içerisinde bulunan tiroglobulin (Tg) molekülü içinde sentez edilirler. Tiroid hormon sentezi için gerekli olan iyot büyük oranda yiyeceklerle ve su ile vücuda alınır. Hızlı bir şekilde gastrointestinal sistemden emilir ve ekstraselüler sıvıya geçer. Tiroid hücreleri iyotu plazmadan aktif transport yoluyla alırlar ve bu olay tiroid hücre membranında bulunan sodyum/iyot symporter denilen bir protein tarafından gerçekleştirilir. Tiroid hücrelerine alınan iyot, tiroid peroksidaz enzimi ile oksidasyona uğrar ve foliküler lümene salınır. Okside olmuş iyot, folikül hücrelerinde sentezlenen ve foliküler lümene salınan,

glikoprotein yapısında bir molekül olan Tg üzerindeki tirozil rezidülerine bağlanır. Tg'deki tirozil grupları iyodine edildikten sonra oluşan ve Monoiyodotirozin (MIT) ve Diiyodotirozin (DIT) molekülleri, Tg molekülü üzerinde, yine tiroid peroksidaz enzimi tarafından eşlenerek (coupling) aktif hormonlar olan T3 ve T4'ü oluştururlar (181). Hormonlar salgılanmadan önce foliküler lümende depolanmış olan Tg endositoz yolu ile hücre içine alınır, sonrasında lizozom ile birleşen Tg proteazlar ile hidrolize edilir, açığa çıkan T3 ve T4 dolaşıma salınır. Dolaşımdaki T4'ün tamamı, T3'ün ise %20'si bu şekilde sentezlenir. T3 asıl olarak dolaşımda, karaciğer ve böbrek gibi dokularda deiyodinaz enzimleri ile T4'ten sentezlenir (181).

2.2.3. İyot

İyot; siyah, solit ve aktif bir elementtir, ilk olarak Gay Lussac tarafından 1812 yılında tanımlanmıştır. İoeides, Yunanca'da "mor renkli" anlamına gelir. Oldukça nadir bulunan bir element olup kaya, toprak, mineral, deniz suyu ve yeraltı su kaynaklarında bulunmaktadır. İyot suda çok az miktarda çözünür. Atom ağırlığı 126,9 olup 117'den 138'e kadar çok sayıda izotopu vardır. Stabil izotopu I 127'dir. En önemli inorganik iyot hidrojen iyodürdür ve renksizdir (182).

2.2.3.1. İyot metabolizması

Tiroid hormonlarının anahtar bileşeni iyottur. Tiroid hormonlarının normal miktarda üretimi, yeterli miktarda eksojen iyotu gerektirir. Normal iyot dengesi, yiyecek ve su gibi kaynaklarla devam ettirilir. Ayrıca iyot vücuda ilaçlarla, tıbbi ajanlarla ve yiyecek endüstrisinde iyot kullanılması yoluyla da girebilir. Günlük iyot alımı dünyada büyük değişkenlikler gösterir. Hatta aynı bölgede farklı kişilerde ve aynı kişide bile günden güne farklılık gösterebilir. Bölgeler arası farklılığın başlıca nedeni; toprak ve suyun iyot içeriğinin değişik ve kültürel olarak diyet içeriğinin farklı olmasıdır. (183)

2.2.3.2. İyot eksikliği sorunu

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), erişkinler için 150 mikrogram (mcg), gebeler ve laktasyondakiler için 200 mcg, çocuklar için 50-250 mcg günlük diyetle iyot alımı önermektedir. Tiroid hormon sentezinde kullanılan iyot, ekstrasellüler sıvıdaki

inorganik iyot havuzundan alınır. Bu iyot havuzu, tiroidden kaybedilen iyot ve periferik dokulardaki tiroid hormonlarının deiyodinasyonu sonucunda açığa çıkan iyot ile oluşturulur. Ancak diyet ekstrasellüler iyot havuzunun en önemli kaynağıdır. Ekstrasellüler sıvıdaki iyodun başlıca iki atılım yolu tiroid bezi ve böbreklerdir. Böbrekler iyotun vücuttan uzaklaştırılmasında esas organlardır (183). Az miktardaki iyot solunum yolu ve deri ile kaybedilir. İyodun çoğu idrarla atıldığı için günlük alımın en iyi göstergesi idrar iyot atılımıdır. DSÖ'ye göre, günlük 100 mcg'den az iyot alımı diyetle iyot eksikliği (İE) olarak tanımlanır ve bu durum dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'nü etkilemektedir. Günlük iyot alımı 50 mcg'ın altına düştüğünde tiroid bezi yeterli hormon sentezleyemez ve bu da bezde büyümeye (guatr) ve sonunda hipotiroidizme yol açar (Tablo. 3).

Tablo 3. Toplum taramalarında saptanan median üriner iyot atılımına (ÜİA) göre iyot durumunun belirlenmesi

Median ÜİA (mcg/L)	İyot alımı	İyot durumu
<20	Yetersiz	Şiddetli iyot eksikliği
20-49	Yetersiz	Orta iyot eksikliği
50-99	Yetersiz	Hafif iyot eksikliği
100-199	Yeterli	Uygun iyot durumu
200-299	Yeterinden fazla	Normalden fazla iyot durumu
>300	Fazla	Belirgin olarak fazla iyot durumu

Tiroid bezi hormon sentezi için kendisine sağlanan iyodun bir kısmını konsantre eder. Hücre içi iyodun organifikasyonundan dolayı bu miktar 8-10 mg kadar büyük miktardadır, bu sebeple geçici diyet kaynaklı İE'ler bu şekilde tolere edilebilir (184).

İE hastalıklarının en yoğun görüldüğü yerler, özellikle yılın uzun döneminde karlarla kaplı dağlık yöreler ile kıtaların denize uzak orta bölgeleridir. Afrika'nın iç kısımlarında ağır İE önemli toplumsal sorun oluşturmaktadır. Avrupa'da Avusturya, Finlandiya, İsveç, Norveç ve İsviçre'de iyot eksikliği kontrol altına alınmış olmasına karşın Romanya, İtalya, Almanya, İspanya, Yunanistan gibi birçok ülkede İE halen ciddi bir sorundur. Türkiye de bu İE olan ülkeler arasında yer almaktadır (184).

İyodun tiroid açısından önemi 1896'da keşfedilmiş ve sonrasında artan bilgilerin ışığında, iyodun tiroid hormonlarının sentezinde esansiyel element olduğu ortaya çıkmıştır (185). Yine ilk defa iyot profilaksisine de bu tarihte değinilmiştir.

2.2.3.3. Popülasyonda iyot durumunun değerlendirilmesi

İyot durumunun değerlendirilmesi için önerilen 4 yöntem vardır; üriner iyot atılımı (ÜİA), TV, serum TSH ve serum Tg düzeyidir ve bu göstergeler birbirinin tamamlayıcısıdır. Örneğin ÜİA yakın zamanlı iyot tüketimi (gün) için duyarlı iken, Tg düzeyi ara yanıtın bir göstergesi (hafta/ay), tiroid boyutu ise uzun dönem iyot durumunun bir göstergesidir (ay/yıl).

Türkiye içinde endemik guatr ve İE, önemli bir halk sağlığı problemidir. T.C. Sağlık Bakanlığı Aile ve Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF) Türkiye Temsilciliği'nin katkıları ile yapılan çalışmalarda; 1997-1999 yılları arasında daha önceden guatrın endemik olduğu bilinen 20 il merkezinde toplam 5948 okul çağında çocuk taranmış ve guatr prevalansı %31,8 olarak hesaplanmıştır. İdrarlardaki median ÜİA 14 ilde orta-ciddi, 6 ilde ise hafif derecede İE'yi göstermiştir. 2000'li yıllara girerken çalışmanın yapıldığı 20 ilin hiçbirinde ÜİA yeterli düzey olan 100 mcg/L'nin üzerinde bulunmamıştı. 2000 yılı ve sonrasında ülkemizde sofrta tuzlarının zorunlu olarak iyotlu olması sağlanmıştır. Çalışmanın son kısmı 2007 yılında tamamlanmış olup, 30 ilimiz için 10 yıl içerisinde değişen iyot durumu Tablo 4'te özetlenmiştir (186,187).

Tablo 4. 1997-1999-2002 ve 2007 yılları Türkiye İyot Taramaları Sonuçlarına göre 30 il merkezinde iyotlu tuz kullanım oranları ve okul çağı çocuklarında medyan ÜİA'ndaki gelişmeler

Taranan İller	İyotlu tuz kullanımı		Medyan ÜİA (ug/L)		
	1994(%)	2002(%)	97-99	2002	2007
Trabzon	27	93	14	113*	145*
Kastamonu	39	58	31	111*	141*
Samsun	5	70	20	93*	124*
Ankara		83	26	90*	135*
Konya	21	49	41	72*	120*
Isparta		81	28	44*	115*
Aydın		69	47	44	140*
Burdur	41	70	21	19	72*
Erzurum		56	19	18	84*
Çorum		50	61	29**	56B
Bayburt	13,5		16	66*	90*
Bursa	20,2	71,2	51	73*	159*
Edirne	57	80	78	99*	120*
Kayseri	-	73,3	25,5	28	62*
Kütahya	23,6	52,8	59,5	68	102*
Bolu	26,8	78,9	53	57	164*
Erzincan		73,3	48	50	133*
Van		45	37	21**	52*
Diyarbakır		31	43,5	19**	44*
Malatya	32,3	52,4	78	54**	131*
İstanbul	-	83,5	-	122	164*
Tekirdağ	-	93,4	-	107	133
İzmir	-	84,5	-	94	111
Eskişehir	12,6	65,5	-	110	123
Yozgat	-	24,8	-	56	116*
Antalya		69,9	-	47	136*
Artvin		74	-	150	174*
Bitlis		60	-	19	34
Hatay		60	-	70	84
Kahramanmaraş		51,2	-	19	94

Mann-Whitney testi ile $p<0,001$ bir önceki taramaya göre anlamlı () artış, (**) azalma

2.2.3.3.1. Tiroid boyutu

Guatrı değerlendirmek için inspeksiyon ve palpasyonu içeren fizik muayene ve tiroid USG'si şeklinde 2 yöntem mevcuttur (Tablo 5). Palpasyonda lateral tiroid loblarından her hangi biri, muayene eden kişinin başparmak distal falanksından büyük saptanırsa guatr olarak kabul edilir (188).

Tablo 5. İnceleme ve palpasyona göre guatr sınıflaması (DSÖ)

Grade 0	Tiroid palpe edilemiyor ve görülemiyor
Grade 1	Tiroid palpe edilebiliyor fakat boyun normal pozisyondayken görülemiyor
Grade 2	Guatr açık olarak boyun normal pozisyonunda iken görülüyorsa

İlimli İE olan bölgelerde guatr palpasyonunun duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Bu gibi bölgelerde USG ile tiroid boyutlarının ölçümü tercih edilmelidir (189). Tiroid USG'si non-invazif, hızlı uygulanabilen ve hatta taşınabilir ekipman kullanılarak uzak bölgelerde ölçüme izin veren bir yöntemdir. Ancak TV verilerinin yorumlanması, İE olmayan populasyonun geçerli referans değerlerini gerektirir. USG ile guatr tespiti uluslararası referans kriterlerine göre yapılmalıdır (188).

2.2.3.3.2. İdrar iyot atılımı

Yakın zamanlı iyot alımını gösteren en mükemmel göstergedir, çünkü alınan iyotun %90'ndan fazlası idrar ile atılır. Üriner iyot konsantrasyonu (mcg/L), kreatinin atılımı ile ilişkili olarak (mcg iyot/g kreatinin) veya 24 saatlik atılım şeklinde (mcg/gün) ifade edilir. Toplum taramaları için 24 saatlik idrar toplamak pratik değildir, idrar iyotu hedef toplumu temsil eden örnekte, spot idrarda mcg/L şeklinde ortalama olarak ifade edilir (188). Bireyler arasında hidrasyon durumu açısından farklılıklar olsa da 24 saatlik idrar örnekleri ile spot örnekler arasında iyi bir korelasyon vardır (188). Bununla birlikte ÜİA çoğu zaman yanlış yorumlanmaktadır. Bireylerin iyot alımı ve buna bağlı olarak da spot idrar iyot konsantrasyonları günden güne çok değişken olabilir (190). İyot alımını değerlendirme de 24 saatlik idrar koleksiyonu tercih edilir ama toplanması zordur. Başka bir alternatif yöntem ise yaş ve cinsiyete göre ayarlanabilir iyot/kreatinin oranıdır, ancak bunun da sınırlamaları vardır (191). Kreatinin, özellikle malnütrüsyonlu bireylerde düşüktür, spot idrarda günlük iyot atılımını değerlendirmede güvenilir değildir. Nüfusun günlük iyot alımı yaklaşık olarak üriner iyot konsantrasyonu kullanılarak çıkarılabilir. Ortalama 24 saatlik idrar hacmi tahminleri kullanılarak ve ortalama iyot biyoyararlanımının %92 olduğu varsayılarak İdrar iyot (mcg/L) x 0.0235 x vücut ağırlığı (kg) = günlük iyot alımı formülü ile hesaplanabilir (192). Bu formülü kullanarak 100 mcg/L ortalama üriner iyot, 150 mcg bir ortalama günlük alım için aşağı yukarı eşittir.

2.2.3.3.3. Tiroid stimüle edici hormon

Dolaşımdaki tiroid hormonları ile belirlenen TSH düzeyi iyot beslenme durumunun bir göstergesi olarak kullanılabilir. Serum TSH düzeyi, erişkinlerde İE durumunda normal aralıkta kalsa da hafifçe artabilir. TSH bu nedenle erişkinlerde İE'yi göstermede nispeten duyarsız bir göstergedir (188).

2.2.3.3.4. Tiroglobulin

Tiroglobulin sadece tiroid bezinde sentezlenebilen ve en çok bulunan intratiroidal proteindir. İyotun yeterli olduğu durumlarda dolaşıma az miktarda tiroglobulin sekrete edilir ve serum Tg düzeyi normalde 10 mcg/L'nin altındadır (193). Endemik guatr bölgelerinde tiroid hücre kitlesinin ve TSH uyarısının artmasına bağlı olarak serum Tg düzeyi artar. Serum Tg düzeyi İE'nin ciddiyeti ile iyi koreledir (194). İyotlu yağ ve potasyum iyodür ile Tg'nin hızlı düşüşünü gösteren çalışmalar, iyot doyunluğunu değerlendirmede Tg'nin TSH ve serbest T4'den daha duyarlı olduğunu da göstermiştir (195,196). Ancak Tg düzeyinin iyot durumunun bir göstergesi olarak kabul edilmesinden önce cevaplanması gereken bazı sorular vardır. Örneğin eşzamanlı anti-Tg ölçümüne gerek var mıdır? Çünkü anti-Tg antikorları Tg'nin potansiyel olarak daha düşük ölçümüne neden olabilir. Benzer şekilde İE olanlarda anti-Tg antikorların yaygınlığı ve iyot profilaksisi ile azalıp azalmadığı açık değildir (197,198). Tg ölçümünün diğer bir sınırlayıcısı ise geniş bir ölçüm aralığının olmasıdır (193). Bu nedenlerden ötürü İE'nin ciddiyetini belirleme de yeterli değildir.

2.2.4. Tiroid fonksiyonlarının kontrolü

Hipotalamustan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofiz bezinden de TSH salgılanması tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli basamakları oluştururlar. TRH'nın etkisi ile TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diurnal değişimle salgılanır. Bu sabahın erken saatleri ve akşamın geç saatlerinde pik, gün ortası ve akşamın erken saatlerinde düşük TSH konsantrasyonları şeklinde olur. Bu değişkenlikler TSH ölçümlerinde normal dışı değerlere neden olmaz (199). Tiroid hormonları da hipofizde TSH, hipotalamusta da TRH sentez ve salınımını inhibe ederler. TSH salınımına esas etkili olan inhibitör hormon, hipofiz içindeki T3'tür.

Tiroid bezinde hormon üretimi, tiroid bezine iyot alımı ve tiroid bezinin büyümesi; TSH'nın tiroid bezi üzerindeki etkilerine bağlıdır. Dolaşımdaki tiroid hormon düzeylerindeki değişikliklere, TSH salınımı azalarak veya artarak yanıt verir ve bazal tiroid hormon düzeyinin korunması sağlanır. TRH, direkt olarak TSH salgılayıcı hücreler üzerine etkilidir ve ötiroid durumun korunmasında önemli bir rol üstlenir. TRH ve tiroid hormonlarından başka TSH düzeyini kontrol eden başka hormon ve ilaçlar da vardır: dopamin, somatostatin ve bromokriptin gibi dopamin agonistleri ve glukokortikoidler inhibitör; metoklopramid stimülatör etki gösterir (181).

2.2.5. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri:

2.2.5.1. Kalorijenik etkileri

Tiroid hormonları oksijen tüketimi ve ısı üretimini artırır. Bu etkinin sodyum-potasyum adenozin trifosfaz (Na-K ATPaz) enziminin stimülasyonu ile bağlantılı olduğu sanılmaktadır. Beyin, dalak ve testis dışındaki tüm dokularda kalorijenik etki görülür. Tiroid hormonları süperoksit dismutaz enzim düzeyini düşürerek, serbest radikal üretiminde artışa neden olurlar.

2.2.5.2. Sempatik sinir sistemi üzerine olan etkileri

Beta adrenerjik reseptör sayısını artırır ve katekolaminlerin postreseptör etkilerini şiddetlendirir. Hipertiroidide katekolaminlere duyarlılık belirgin şekilde artar.

2.2.5.3. Kardiyovasküler etkileri

Kalp pozitif inotrop ve kronotrop etki gösterirler. Hipertiroidide kardiyak debi ve kalp hızı artar, hipotiroidide ise azalır.

2.2.5.4. Pulmoner etkileri

Tiroid hormonları solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlarlar. Ağır hipotiroidilerde mekanik ventilasyon gerektirecek derecede hipoventilasyon oluşur.

2.2.5.5. Hematopoetik Etkileri

Hipertroidide artmış olan oksijen ihtiyacını karşılamak üzere eritropoez hızlanır, ancak hemodilüsyon ve eritrosit turnoverında hızlanma nedeniyle kan volümünde artış olmaz. Tiroid hormonları eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarını artırarak dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırırlar.

2.2.5.6. Gastrointestinal etkileri

Gastrointestinal sistem motilitesini artırır. Bunun sonucunda hipertroidide ishal; hipotiroidide motilite azalmasına bağlı konstipasyon oluşur.

2.2.5.7. Kemik metabolizmasına etkileri

Kemik rezorbsiyonunu ve az miktarda da formasyonunu artırarak kemik turnoverını artırır. Bu etkiler ile uzun süreli hipertroidilerde osteopeni, hafif hiperkalsemi ve hiperkalsiüri oluşur, idrarda hidroksiprolin ve piridinolin artar.

2.2.5.8. Nöromuskuler etkiler

Tiroid hormonları yapısal proteinlerin sentezini artırılırsa da, hipertroidide protein turnoverı artar ve kas dokusunda kayıp olur. Kas kontraksiyonu ve relaksasyonu hipertroidide hızlanır, hipotiroidide yavaşlar. Tiroid hormonları sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Fetal dönemde tiroid hormon yetersizliği mental retardasyona yol açar. Erişkinlerde hipertroidi hiperaktiviteye, hipotiroidi hareketlerde yavaşlamaya yol açar.

2.2.5.9. Lipid ve karbonhidrat metabolizmasına etkileri

Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimini artırır. Kolesterol sentezi ve degradasyonu artar. Lipolizde de artış olur (181).

2.2.6. Tiroid volümünün değerlendirilmesi

USG ile TV değerlendirmesi yapılması için; hasta sırtüstü pozisyonda iken, boyun hiperekstansiyona getirilir. Tiroidin sağ lob ve sol lobun transvers, sagittal ve anteroposterior uzunlukları ölçülür, elipsoid formüle göre $[Volüm = (\pi /6) \times \text{transvers} \times \text{sagittal} \times \text{anteroposterior uzunluk}]$ her birinin volümü hesaplanır. Bulunan iki volüm toplanarak total tiroid volümü (TTV) hesaplanır (200).

TV; yas, kilo, boy ve vücut yüzey alanı (VYA) ile ilişkili olup, bunlardan da daha çok VYA ve kilo ile daha yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir (201). Son zamanlardaki çalışmalarda TV'yi daha doğru değerlendirmek için 'Echobody' indeksi (TTV/VYA) (mililitre/metrekare (ml/m²)) kullanılmaktadır (202).

2.3. Gonadotropinler Ve Tiroid Stimüle Edici Hormon

Hipotalamustan salınan GnRH uyarısı ile bazofilik hücrelerce (gonadotrop hücreler) FSH ve LH, TRH tarafından kromofob hücrelerce (tirotrop hücreler) TSH adenohipofizden üretilir ve salınır. Gonadotrop hücreler adenohipofiz hücrelerinin %7-15'ini oluştururken tirotrop hücreler anterior hipofizdeki hücrelerin yaklaşık %5'ini oluşturur ve fetal yaşamın erken dönemlerinden itibaren bu lokalizasyonda saptanırlar (203,204).

LH, FSH ve TSH; HCG benzeri hormonlar olarak kabul edilirler. LH, FSH ve TSH glikoprotein yapısında hormonlardır. Hem LH, FSH hem de TSH α ve β olarak isimlendirilen iki peptid subünitten oluşur, alfa subunitleri ortak, beta subunitleri ise birbirlerinden farklı yapıdadır. α ve β subunitleri birbirlerine nonkovalent bağlarla bağlıdır. İnsan LH, FSH, TSH ve HCG'nin α subuniti aynı aminoasit (aa) dizisine sahiptir, aksine her bir hormonun β subuniti farklı aa dizisine sahiptir. Her bir subunit sistein aa'dan zengin olup multiple disülfid bağları içerir. Ayrıca her bir subunit bu hormonların metabolizması ve biyolojik aktivitesinde önemli rol oynayan karbohidrat rezidüleri içerirler. İnsan α subunit genleri 6. kromozomun kısa kolunda lokalizedir.

Prekürsör polipeptid dizinin ayrılması ile 92 aa'lık matür α subünit oluşur (205-208). LH'nın β subünit genleri kromozom 19q13,3'de lokalizedir, 121 aminoasitten oluşur (206). FSH β subünit genleri ise kromozom 11'in kısa kolunda lokalizedir, 117 aa içerir (209). TSH'nın β subünit genleri ise 1. kromozomda lokalizedir, 118 aa'dan oluşur (210).

Gonadotropinlerin hem α hemde β subünitlerinin üretimi hipotalamustan salınan GnRH ile regüle edilir (211,212). Her iki gonadotropin etkilerini G protein reseptör ailesinden olan spesifik reseptörleri aracılığıyla oluştururlar (204,213). FSH ve LH reseptör genleri 2. kromozom üzerinde bulunmaktadır. TSH reseptörleri (TSHR) de G protein reseptör ailesindedirler (214), 2 tip TSHR tanımlanmıştır. α reseptör geni (TR α 1 ve TR α 2) 17. kromozom üzerinde, β reseptör geni (TR β 1, TR β 2 ve TR β 3) ise 3. kromozom üzerinde lokalizedir. FSH, LH ve TSH'nın reseptörlerine bağlanması ile G protein aktivasyonu, cAMP artışı sonrası protein kinaz aktivasyonu oluşur ve asıl etkilerini intrasellüler cAMP artışı yoluyla gerçekleştirirler (215,216).

TSH sekresyonu tiroid hormonları yoluyla gerçekleşen negatif feedback kontrol ve hipotalamik hipofizotrofik faktörler aracılığıyla düzenlenir (217). Ayrıca TSH salınımı östrojenler, glukokortikoidler ve büyüme hormonu gibi hormonlardan da etkilenmektedir. TSH salınımının hipotalamik regülasyonunu dopamin ve somatostatin de etkiler (218). Bunlara ilave olarak hipotalamus ve hipofizdeki sitokinler tarafından da TSH salınımı inhibe edilir (219,220). Tiroid hormonları hem hipofizi hemde hipotalamusu etkilerler. Tiroid hormonlarının hipotalamik TRH sekresyonunu negatif feedback yoluyla regüle ederler ve bu regülasyon en önemli kontrol mekanizmasıdır (217).

Tablo 6. İnsan LH, FSH ve TSH'nın α ve β subünitlerinin amino asit dizilimleri

Gonadotropinler ve TSH	β subünit boyutu	α subünit boyutu
FSH	117 a.a	92 a.a
LH	121 a.a	92 a.a
TSH	118 a.a	92 a.a

LH: Luteinizan hormon, FSH: Follikül stimüle edici hormon, TSH: Tiroid stimulan hormon, a.a: aminoasit

2.4. Pkos Ve Tiroid Hastalıkları

Tiroid hastalıkları ve PKOS genel popülasyonda en yaygın görülen iki endokrinolojik hastalıktır. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında PKOS'lu kadınlarda tiroid hastalıkları daha yaygın görülmektedir. Hem PKOS hem de tiroid hastalıkları için bireylerde bazı predispozan faktörler mi var yoksa ortak patofizyolojik bağlantı mı olduğu şu ana kadar tam olarak belirlenememiştir. PKOS ve hipotiroidizmin etiopatogenezi farklı olmasına rağmen, bu iki antitenin birçok ortak özelliği vardır. Primer hipotiroidili hastalarda OV'de ve kistik değişikliklerde artış bildirilmiştir. (221-224). Sinha ve ark. ları yaptıkları bir çalışmada, PKOS'lu 80 hasta ile 80 sağlıklı bireyi karşılaştırmışlar ve artmış guatr (%27.5- %7.5) ve subklinik hipotiroidi (%22.5-%8.75) prevalansı saptamışlardır (221). Ayrıca tiroid otoimmünesinin de PKOS'lu hastalarda arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (225,226).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (K.S.Ü.) Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda prospektif olarak yapıldı. Çalışma öncesinde tüm hastalara çalışma ayrıntılarını içeren bilgilendirilmiş onam formu verildi ve rızası alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma K.S.Ü. Etik Kurulu'nun 23.06.2014 gün ve 2014/09-08 sayılı kararı ile onaylandı.

3.1. Çalışma Dizaynı Ve Hastalar

Çalışma grubumuz, 2014-2015 yılları arasında K.S.Ü. Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı poliklinik ve kliniğinde takip ve tedavisi yapılan hastalar arasından seçildi. Hirsutizm, androjenik alopesi, akne gibi hiperandrojenizm bulguları ve/veya adet düzensizliği ile başvuran ve PKOS tanısı alan hastalar çalışmaya alındı.

3.2. Çalışmaya Kabul ve Dışlama Kriterleri

Oligo/amenoresi ve/veya hirsutizmi olan ancak son 6 ay içinde herhangi bir nedenle steroid veya seks hormonları içeren bir ilaç alan, son 6 ay içinde hirsutizmle ilişkisi olduğu bilinen herhangi bir ilaç alan, konjenital adrenal hiperplazisi olan veya 17-OHP seviyesi patolojik düzeyde yüksek olan kadınlar, Cushing sendromu olan veya kortizol seviyesi yüksek olanlar, obezitesi olanlar, prediyabet veya diyabeti olanlar, sigara içenler, tiroid hastalığı olan veya TSH, serbest T4, serbest T3 değerlerinde anormallik saptananlar, şiddetli İE olanlar (idrar iyod düzeyi < 20 µg/l) ve hiperandrojenemiye neden olabilecek fonksiyonel tümörü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tetkiklerini tamamlamayan veya tetkik sırasında hipertiroidi veya hipotiroidi tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu olarak çalışmaya alınan bireyler ise Endokrinoloji polikliniğine başvuran ancak adet düzensizliği veya hirsutizm bulgusu olmayan kadınlar arasından seçildi ve hepsinde androjen değerleri normal sınırlar içerisindeydi. Ayrıca PKOS grubunda bulunmaması istenen şartlar kontrol grubu için de geçerli kabul edildi.

PKOS tanısında 2003 Rotterdam kriterleri kullanıldı (16,19). Üç kriterden (oligo ve/veya anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve USG'de saptanan PKO'lar) en az ikisinin varlığında, oligo-anovulasyon ve hiperandrojenizme neden olan PKOS dışı diğer nedenler ekarte edildikten sonra hastalara PKOS tanısı konuldu. PKOS tanısı alan hastaların hiperandojenizme ait bulgular olan; hirsutizm, androjenik alopesi, akne, virilizm bulguları açısından ayrıntılı muayeneleri yapıldı. Hirsutizm, modifiye FGS ile değerlendirildi ve skor ≥ 8 olanlar hirsutizm olarak değerlendirildi (59,60). Androjenik alopesi Ludwig skoru ile değerlendirildi (Evre I, II, ve III) (63,64). Hastaların 5 dakika dinlenme sonrasında oturur pozisyonda, sağ koldan, kan basınçları ölçüldü. Tüm hastaların boy (metre), kilogram (kg) ve VKİ kaydedildi. VKİ ise kilo/boy² (kg/m²) formülü ile hesaplandı. VKİ için 18,5-24,9 kg/m² = normal kilolu, 25-29,9 kg/m² = kilolu, ≥ 30 kg/m² ise obez olarak değerlendirildi.

PKOS grubuna, yeni PKOS tanısı alan ve henüz tedavi başlanmamış, ayrıca ek hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 69 hasta alındı. Kontrol grubuna klinik olarak hiperandrojenizm şüphesi olmayan, yaş, cinsiyet ve VKİ olarak PKOS grubu ile benzer 56 kadın seçildi.

3.3. Kan Örneklerinin Alınması Ve Değerlendirilmesi

Kan örnekleri, oligomenoreik hastalardan menstrüel siklusun ilk 5 gününde, amenoreik hastalarda ise herhangi bir günde 8-10 saatlik tam açlık sonrasında alındı. Çalışmaya alınan tüm katılımcılardan sabah 8:30'da, oturur pozisyonda, antekübital bölgeden kan örnekleri alındı. Hastaların glukoz, lipid profilleri [LDL, HDL, trigliserit (TG)], kortizol, insülin, adrenokortikotropik hormon (ACTH), DHEAS, TT, PRL, TSH, sT3, sT4, tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO), Tg, anti-tiroglobulin antikor (anti-Tg), LH, FSH, E2, progesteron düzeylerini içeren biyokimyasal ve hormonal parametreleri rutin laboratuvar yöntemleri ile çalışıldı. Çalışmamızda, rutin biyokimyasal ve hormonal tetkikler için kanlar, 8-10 saat açlık sonrası, sabah, antikoagülsüz, jelli, sarı kapaklı tüplere alındı. Biraz oda ısısında bekletildikten sonra, 4000 rpm'de (dakikadaki devir sayısı) 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası oluşan serumlar, rutin biyokimyasal ve hormonal tetkikler için kullanıldı. Glukoz seviyeleri glukoz oksidaz yöntemiyle ölçüldü. Lipid profili, Advia 1800 cihazı kullanılarak, spektrofotometrik yöntemle, insülin haricindeki hormon paneli (ACTH, DHEAS, Kortizol) Advia

Centaur xp cihazı kullanılarak, Kemilüminesans yöntemle, insülin ise Immulite 2000 xp cihazı kullanılarak, Kemilüminesans yöntemi ile K.S.Ü Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında, bekletilmeden çalışıldı.

Açlık kan şekeri normal olsa dahi tüm hastalara 75 gr glukoz ile OGTT yapıldı. En az 8-10 saatlik açlık sonrası, 300 ml su içine karıştırılan 75 gr glukozun içimini takiben, 0 ve 2. saatlerde glukoz düzeyleri ölçüldü. Hastaların test sürecinde gıda alımlarına, sigara içmelerine ve aşırı fiziksel aktivitelerine izin verilmedi. Açlık plazma glukozu <100 mg/dl, OGTT 2.saat glukozu <140 mg/dl olarak saptandığında normal; açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl saptandığında bozulmuş açlık glukozu (BAG); OGTT 2.saati 140-199 mg/dl ise BGT ve açlık kan şekeri (AKŞ) \geq 126 mg/dl veya OGTT 2.saati > 200 mg/dl ise DM tanısı konuldu.

IR için her hasta için HOMA [(açlık insülin düzeyi [μ U/mL] x açlık kan şekeri düzeyi [mg/dL])/405] formülü kullanılarak hesaplandı (227). İki buçuk ve üzerindeki değerler IR için anlamlı kabul edildi.

Cushing sendromunu dışlamak için her hastaya 1 mg overnight deksametazon supresyon testi yapıldı ve \leq 1,8 mcg/dl olması suprese olarak kabul edildi.

3.4. İdrar İyot Düzeyinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan tüm bireylerin sabah ilk idrarları (spot idrar) antikoagülsüz ve jelsiz tüplere alındı ve analiz edilinceye kadar -20 derecede saklandı. İdrar iyodu ölçümünde DSÖ ve ICCIDD tarafından tavsiye edilen (228), colorometrik yöntem ve sandell-kolthoff reaksiyon metodu kullanıldı. Kimyasal olarak; klorik asit solusyonu, arsenik asit solusyonu, ceric ammonium sulfat solusyonu, standart solusyonlar (20, 50, 100, 150 μ g /L), reaktif olarak; potasyum klorat, perklorik asit %70 lik, arsenik trioksit, sodyum klorid, sülfürik asit, serik amonyum sülfat, potasyum iyodat ve cihaz olarak da; kuru tüp ısıtıcısı, spektrofotometre, ısıtıcılar, elektrikli manyetik karıştırıcı kullanıldı.

-Prosedür: Hazırlanan tüplere 250 μ l standart ve 250 μ l idrar örnekleri koyularak, üzerlerine 750 μ l klorik asit eklenir ve 50-60 dk 110-115 derece kuru tüp ısıtıcısında inkübe edilir, ısıtıcıdan çıkarılan tüpler oda ısısına gelinceye kadar soğutulur, tüplere 3,5 ml arsenik asit solusyonu eklenir ve 15 dk bekletilir, üzerine 350 μ l serik amonyum sülfat solusyonu 15-30 saniye arayla eklenir ve 20 dk sonra 405 nm de spektrofotometrede okunur, standartların değerleriyle çizilen grafikten sonuçlar hesaplanır.

Biyokimyasal parametrelerin normal referans aralıkları; TG 0-150 mg/dl, HDL 26-86 mg/dl, LDL 0-130 mg/dl, TSH 0.4-4.2 uIU/ml, sT3 1,8-5,2 ng/ml, sT4 0.8-2.7 ng/dl, Tg 1,6-59,9 ng/ml, antiTPO 0-59.9 IU/ml, antiTG 0-58,5 IU/ml, LH 0,02-56,6 mIU/ml, FSH 0,1-100,6 mIU/ml, E2 0-750 pg/ml, progesteron 0,2-728,2 nmol/L, TT 15-1100 ng/dl, DHEAS 35-560 ug/dl, kortizol 5-23 mcg/dl, insülin 6-27 uIU/ml, PRL 3-23.2 ng/ml olarak alındı. İdrar iyodu ise <20 µg/l şiddetli İE, 20-49 µg/l orta derecede İE, 50-99 µg/l hafif İE, 100-199 µg/l uygun iyot durumu, 200-299 µg/l normalden fazla iyot durumu, >300 µg/l ise belirgin olarak fazla iyot durumu olarak alındı (229).

3.5. Pelvik USG Bakılması

Hastaların over hacimleri kan alınma gününde pelvik USG ile değerlendirildi. Pelvik USG değerlendirilmesi aynı uzman radyolog ve aynı USG cihazı ile transabdominal olarak yapıldı. Toshiba (Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japan) Aplio 400 ultrason cihazı ile 3.5-5.0 Mhz konveks prob kullanılarak yapıldı. Her iki overde bulunan kist sayıları ve kist boyutları yazıldı. OV hesaplamasında elipsoid formül $0.52 \times \text{transvers çap} \times \text{anteroposterior çap} \times \text{süperioinferior çap}$ kullanıldı. Her iki OV'nin toplamının ortalamaları alındı. OV'nin 10 ml'nin altında olması normal, 10 ml ve üstünde olması ise artmış OV olarak kabul edildi.

3.6. Tiroid Volümü Bakılması

Tiroid USG'si her bir bireye yapılarak nodül veya parankimal heterojenite gibi herhangi bir anormalliğin olup olmadığı araştırıldı. Bütün katılımcıların gri skala ölçümleri aynı endokrinolog tarafından, aynı USG cihazı (Logic 9 Doppler system, General electric medical systems, Milwaukee, WI, USA) ile 12 Mhz genişlikte lineer transduser kullanılarak yapıldı. Hasta supin pozisyonunda boynu hiperekstansiyonda uzanırken deri akustik materyalle kaplandı. Tiroid bezi üç boyutta tarandı. Her bir lobun kalınlık, genişlik (transvers planda) ve uzunluğu (longitudinal planda) ölçüldü. Her bir lobun volümü aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı (230). Total volüm isthmus hariç lob volümlerinin toplamı ile tespit edildi.

$$\text{Volüm(mL)} = \pi/6 \times \text{genişlik} \times \text{kalınlık} \times \text{uzunluk}$$

3.7. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri “ortalama+standart sapma” olarak verildi. Veriler normal dağılım göstermekteydi ve parametrik testlerle (Independent Simple T test) değerlendirildi. Veriler arasındaki korelasyon bivariante test olan Pearson testi ile değerlendirildi. P değeri ≤ 0.05 istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 69 yeni tanı PKOS'lu (PKOS grubu) (yaş, 24,82±6,17) ve 56 sağlıklı (kontrol grubu) (yaş, 26,69±5,25) olmak üzere toplam 125 kadın alındı.

4.1. Demografik, Klinik Ve Radyolojik Veriler

Çalışmaya alınan bireylerin demografik, klinik ve radyolojik verileri Tablo 7'de gösterilmiştir. PKOS grubunun, ortalama VKİ 21,86±2,08 kg/m², sistolik kan basıncı 106,59±10,42 mmHg, diastolik kan basıncı 66,95±7,96 mmHg idi. Kontrol grubunda ise ortalama VKİ 21,48±2,16 kg/m², sistolik kan basıncı 107,69±11,66 mmHg, diastolik kan basıncı 67,41±7,97 mmHg idi. Kontrol ve PKOS grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). PKOS grubunda FGS, 11,01±2,74 ve kontrol grubunda ise 2,92±2,12 saptandı ve istatistiksel olarak PKOS grubunda anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,001).

PKOS grubunun (n=69), 51'inde (%73,9) hirsutizm şikayeti varken, 14'ünde (%20,3) adet düzensizliği (oligo/amenore), 2'sinde (%2,9) akne ve 2'sinde (%2,9) androjenik alopesi vardı. Ayrıca PKOS grubunun 48'inde (%69,56) USG'de PKO görünümü saptandı. PKOS grubu ile kontrol grubu OV'leri açısından karşılaştırıldığında; PKOS grubunda ortalama OV 10,95±5,45 ml ve kontrol grubunda ise 6,87±1,27 ml saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p<0,001).

Tablo 7. PKOS ve kontrol grubunun demografik, radyolojik ve klinik verileri

Parametreler	PKOS grubu n=69	Kontrol grubu n=56	p
Yaş (yıl)	24,82±6,17	26,69±5,25	0,075
VKİ (kg/m ²)	21,86±2,08	21,48±2,16	0,325
Sistolik kan basıncı (mmHg)	106,59±10,42	107,69±11,66	0,578
Diastolik kan basıncı (mmHg)	66,95±7,96	67,41±7,97	0,752
Başvuru şikayeti (n / %)			
Hirsutizm	51 / 73,9		
Adet düzensizliği	14 / 20,3	-	-
Akne	2 / 2,9		
Alopesi	2 / 2,9		
FGS	11,01±2,74	2,92±2,12	0,000
PKO görünümü (USG) (n / %)	48 / 69,56	-	-
Ortalama over volümü (mL)	10,95±5,45	6,87±1,27	0,000

PKOS: Polikistik over sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi, FGS: Ferriman-Gallwey skoru, PKO: Polikistik over

4.2. Biyokimyasal Parametrelerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

PKOS ve kontrol grubunun metabolik ve hormonal parametreleri Tablo 8'de görülmektedir. PKOS ve kontrol grubu biyokimyasal olarak karşılaştırıldığında; PKOS grubunda insülin, HOMA-IR, LH, E2, PRL, DHEAS ve TT seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,038$, $p=0,012$, $p=0,001$ ve $p<0,001$). Açlık plazma glukozu, OGTT sırasındaki 2. saat glukoz (glukoz)₂, LDL, HDL, TG, FSH, progesteron ve kortizol seviyeleri ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 8. PKOS ve kontrol grubunun metabolik ve hormonal parametreleri

Parametreler	PKOS grubu	Kontrol grubu	p
	n=69	n=56	
	Ort ± std sapma	Ort ± std sapma	
Glukoz (mg/dl)	80,76 ± 8,62	80,62 ± 8,59	0,927
Glukoz ₂ (OGTT)	86,49±17,70	87,69 ±20,27	0,724
LDL (mg/dl)	89,78±25,27	92,15±20,28	0,09
HDL (mg/dl)	53,32±10,13	56,03±10,56	0,146
TG (mg/dl)	81,98±43,32	90,51±41,75	0,268
İnsülin (uIU/ml)	11,29±6,93	6,28±3,44	0,000
HOMA-IR	2,29±1,52	1,24±0,69	0,000
LH (mIU/ml)	12,92±9,16	5,50±2,92	0,000
FSH (mIU/ml)	5,80±3,15	6,62±2,04	0,096
E2 (pg/ml)	79,07±60,34	59,58±38,13	0,038
Progesteron (nmol/L)	1,50±1,71	1,00±1,05	0,059
DHEAS (ug/dl)	265,30±118,25	197,81±93,95	0,001
Total testosteron (ng/dl)	50,01±25,28	33,60±13,34	0,000
Prolaktin (ng/ml)	16,64±9,69	12,94±5,28	0,012
Kortizol (mcg/dl)	14,16±5,63	14,68±5,69	0,611
Kortizol (1 mg DST)	0,65±0,28	0,77±0,35	0,058

PKOS: Polikistik over sendromu, OGTT: oral glukoz tolerans testi, Glukoz₂, oral glukoz tolerans testinde 2. saat glukoz seviyesi, LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein, TG: trigliserit, HOMA: Homeostatic Model Assessment, IR: İnsülin Rezistansı, LH: Lüteinizan hormon, FSH: Follikül stimulan hormon, E2: estradiol, DHEAS: dehidroepiandrosteron-sulfat, DST:deksametazon süpresyon testi

PKOS ve kontrol grubunun idrar iyot, tiroid hormon ve görüntüleme özellikleri Tablo 9'da görülmektedir. PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; ortalama TSH, sT4, Tg, idrar iyodu, tiroid antikor pozitifliği ve nodül sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmazken (p>0,05), TV PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (p=0,033).

Tablo 9. PKOS ve kontrol grubunun idrar iyot, tiroid hormon ve görüntüleme özellikleri

Parametreler	PKOS grubu n=69	Kontrol grubu n=56	p
TSH (uIU/ml)	2,49±1,00	2,29±1,03	0,296
sT4 (ng/dl)	1,11±0,12	1,14±0,13	0,09
antiTPO pozitifliği (n / %)	6 / 8,7	7 / 12,5	0,343
antiTG pozitifliği (n / %)	7 / 10,1	4 / 7,14	0,397
Tiroglobulin (ng/ml)	13,45±9,58	10,94±7,87	0,118
İdrar iyodu (µg/l)	97,84±38,30	91,83±37,42	0,381
Tiroid nodülü (n / %)			
NG	7 / 10,1	6 / 10,71	0,446
MNG	8 / 11,6	3 / 5,35	
Tiroid volümü (mL)	12,68±3,07	11,45±3,27	0,033

TSH: tiroid stimulan hormon, sT4: serbest tetraiyodotironin, anti TPO: anti tiroid peroksidaz, anti TG: anti tiroglobulin, NG:nodüler guatr, MNG: multinodüler guatr

4.3. İR ve Olmayan PKOS'lu Hastaların Tiroid Fonksiyonları Ve Tiroid Volümündeki Değişiklikler

İR olan ve olmayan PKOS'lu hastaların tiroid fonksiyonları ve TV'ndeki değişiklikler Tablo 10'da görülmektedir. İR olan ve olmayan PKOS'lu olgular karşılaştırıldığında, İR grubunda TV istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,001$). TSH, sT4, Tg ve idrar iyodu açısından ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 10. IR olan ve olmayan PKOS'lu hastaların tiroid fonksiyonları ve tiroid volümündeki değişiklikler

	HOMA-IR\geq2,5 n=25	HOMA-IR$<$2,5 n=44	p
TSH (uIU/ml)	2,69±1,07	2,37±0,96	0,213
sT4 (ng/dl)	1,10±0,13	1,11±0,12	0,631
Tiroglobulin (ng/ml)	11,37±8,92	14,63±9,84	0,177
İdrar iyodu (µg/l)	94,96±41,07	99,47±37,03	0,641
Tiroid volümü (mL)	14,43±2,91	11,68±2,72	0,000

TSH: tiroid stimulan hormon, sT4: serbest tetraiyodotironin, HOMA=Homeostatic Model Assessment, IR=İnsülin Rezistansı,

4.4. Korelasyon Analizi

PKOS grubunda ortalama TSH ve TV ile VKİ, biyokimyasal veriler ve OV arasındaki korelasyon Tablo 11’de görülmektedir. TSH ile E2 ve progesteron arasında anlamlı negatif korelasyon (sırasıyla, $r=-0,261$, $p=0,031$ ve $r=-0,298$, $p=0,013$), TV ile anlamlı pozitif korelasyon ($r=0,319$, $p=0,008$) saptandı. TSH ile VKİ, sT4, idrar iyodu, FSH, LH, Tg, TT, E2, PRL, glukoz, insülin, HOMA-IR ve OV arasında ise anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). TV ile LH, insülin, HOMA-IR arasında anlamlı pozitif korelasyon (sırasıyla, $r=0,177$, $p=0,048$; $r=0,375$, $p=0,001$ ve $r=0,361$, $p=0,002$) saptanırken, VKİ, sT4, idrar iyodu, FSH, Tg, TT, E2, progesteron, PRL, glukoz seviyeleri ve ortalama OV ile anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 11. PKOS grubunda ortalama TSH seviyeleri ve tiroid volümü ile VKİ, biyokimyasal parametreler ve over volümü arasındaki ilişki

Parametreler		TSH	Tiroid volümü
VKİ	r	0,057	0,140
	p	0,644	0,251
sT4	r	0,018	0,050
	p	0,883	0,684
TSH	r	-	0,319
	p	-	0,008
İdrar iyodu	r	0,033	-0,103
	p	0,785	0,399
FSH	r	0,113	0,152
	p	0,355	0,213
LH	r	0,035	0,177
	p	0,772	0,048
Tiroglobulin	r	-0,081	-0,262
	p	0,509	0,050
TT	r	0,184	-0,011
	p	0,130	0,042
Estradiol	r	-0,261	-0,178
	p	0,031	0,081
Progesteron	r	-0,298	-0,239
	p	0,013	0,058
Prolaktin	r	-0,141	0,099
	p	0,247	0,416
Glukoz	r	-0,017	0,154
	p	0,888	0,207
İnsülin	r	0,089	0,375
	p	0,467	0,001
HOMA-IR	r	0,080	0,361
	p	0,516	0,002
Ortalama over volümü	r	0,111	0,132
	p	0,365	0,281

VKİ: Vücut kitle indeksi, TSH: tiroid stimulan hormon, sT4: serbest tetrayodotironin, TT: total testosteron, HOMA=Homeostatic Model Assessment, IR=İnsülin Rezistansı, LH: Lüteinizan hormon, FSH: Follikül stimulan hormon,

5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

PKOS doğurganlık çağındaki kadınların %5-10'unu etkileyen yaygın görülen endokrin bir hastalıktır (231). PKOS, hiperandrojenizm, menstrüel düzensizlik, anovulasyon, infertilite ve obezite ile karakterizedir (85) ve erken ateroskleroz (232), artmış kardiyovasküler hastalık (106) riskiyle ilişkilidir. Son zamanlarda PKOS'un, tiroid hormon ve TV değişiklikleri ile ilişkili olduğu da bildirilmektedir (2). Ancak bu iki antite arasındaki ilişkinin sebebi net olarak bilinmemektedir. Bu nedenle biz bu çalışmada, PKOS'lu kadınlarda tiroid fonksiyonları ve TV'deki değişiklikleri, gonadotropin ve sex hormon seviyelerindeki değişiklikler ile IR'yi göz önünde bulundurarak değerlendirmeyi amaçladık.

Guatr prevalansı erkeklerden ziyade kadınlarda daha sık görülür (233). Kadınlardaki tiroid hastalıklarının patogeneğinde FSH, LH ve estrojen gibi hormonların etkisi olduğu bilinmektedir. Bu durum erişkinlerde tiroid hastalıklarının insidansındaki cinsiyet farklılığını desteklemektedir (6). Kadınlarda guatr sıklığının daha yüksek olmasında artmış E2 seviyeleri katkıda bulunmaktadır. PKOS da hiperöstrojenemik bir durum olarak bilinmektedir (234). Ancak estrojenin TV ve tiroid fonksiyonları üzerine etkisi tartışmalıdır. Artmış E2 seviyelerinin tiroid hücrelerinde mitojenik ve proliferatif etkileri olduğu gösterilmiştir (235,236). Ancak kronik estrojen tedavisinin ise TV'yi azalttığına dair çalışmalarda bulunmaktadır (237). Çakır ve ark.'larının PKOS'lu hastalarda yaptığı çalışmada, E2 seviyeleri, PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptanırken, E2 seviyeleri ile TV arasında da anlamlı ilişki gösterilememiştir (238). Bizde çalışmamızda E2 seviyeleri ve TV arasında anlamlı ilişki saptamadık. Ancak PKOS grubunda literatürle uyumlu olarak E2 seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptadık. Ayrıca E2 ile TSH arasında da anlamlı negatif korelasyon saptadık. Biz E2'nin TV üzerinde beklenen etkisinin oluşmamasında, TSH üzerine olan bu negatif etkisinin sorumlu olabileceğini düşünmekteyiz.

Endojen TSH stimülasyonu TV'yi artırır (3). TSH, FSH ve LH HCG benzeri hormonlar olarak kabul edilir ve glikoprotein yapısında hormonlar olup alfa subunitleri benzer, beta subunitleri ise birbirlerinden farklı yapıdadır. HCG'nin TSH reseptör ekspresyonunu, tiroid hormon sekresyonunu, iyot uptake, organifikasyonu, adenilat siklazı ve DNA sentezini hem ratlarda hem de insan tiroisit kültürlerinde artırdığı

gösterilmiştir (4, 239,240). Carayon ve ark.'larının çalışmasında (5) LH'nın insan tiroid membranındaki adenilat siklazı HCG'den 65 kat fazla artırdığı bildirilmiştir. Yoshimura ve ark.'larının çalışmasında (241) da LH'nın, HCG'den TSH reseptörüne bağlanma ve adenilat siklazı artırma açısından daha potent olduğu gösterilmiştir. PCOS'da LH seviyeleri folliküler fazda bile kontrollerden daha yüksek seviyelerdedir (242,243). Çakır ve ark.'larının çalışmasında (238) PKOS'lu hastalarda LH seviyeleri kontrol grubu ile benzer olmasına rağmen, LH seviyeleri ile TV arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, PKOS grubunda LH seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ve LH ile TV arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı. Bu nedenle biz de literatürle benzer olarak PKOS'da görülen LH seviyelerindeki değişimlerin tirotrofik etkiye neden olarak TV'de değişikliğe neden olabileceğini düşündük.

TV hiperinsülinemiyle ilişkilidir (244-247). Hiperinsülinemi ve IR PKOS'lu hastalarda sık görülür ve artmış nodüler tiroid hastalığı ve tiroid hacmiyle ilişkilidir (244). Abd El-Hafez ve ark.'ları (2), IR olan PKOS'lu hastalarda, IR olmayan PKOS'lular ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek TSH, TV ve nodül prevalansı saptamışlardır. Aytürk ve ark.'ları da (248), IR ve TV ve tiroid nodüleritesi arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Aksine Özdemir ve ark.'ları (249), IR olan ve olmayan PKOS'lularda tiroid nodül prevalansı ve TV açısından anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Çakır ve ark.'ları (238) da, PKOS'lularda IR veya hiperinsülinemi ile TV arasında ilişki saptamamışlardır. Ancak Çakır ve ark.'ları, bunun nedenini çalışma gruplarının obez olmayan ve genç PKOS'lulardan oluşmasına bağlamışlardır. Diyabetik ratlarda tiroid hücrelerinde insülin reseptörlerinin ekspresyonunda artış saptanmıştır (250). Ayrıca insülinin büyüme faktörleri ile ilişkili olarak tiroid proliferasyonunu artırabileceğini destekleyen kanıtlar mevcuttur (251). Bu nedenle sirkülasyondaki daha yüksek insülin seviyeleri tiroid proliferasyonunu artırabilir ve tiroid nodül formasyonu ve TV'de artışa neden olabilir (252). Bizim çalışmamızda da hem insülin seviyeleri hem de IR, PKOS grubunda daha yüksek saptandı. IR olan ve olmayan PKOS'lular karşılaştırıldığında, IR grubunda TV anlamlı düzeyde daha yüksekti. Ayrıca hem insülin seviyeleri hem de HOMA-IR ile TV arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı. Bu nedenle biz IR'nin PKOS'lu hastalarda TV değişikliklerinden esas sorumlu faktör olabileceğini düşünmekteyiz.

IR, daha yüksek TSH seviyeleri ile ilişkilidir. PKOS'ta da TSH seviyeleri ile IR arasında pozitif ilişki bildirilmiştir (253). Abd El-Hafez ve ark.'ları (2) da, PKOS'ta IR

ve tiroid fonksiyonları arasında ilişki olduğunu desteklemişler ve özellikle IR olan PKOS'lularda TSH düzeyini anlamlı düzeyde daha yüksek saptamışlardır. Çakır ve ark.'ları (238) ise çalışmalarında, PKOS grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tiroid fonksiyon testlerinde anlamlı farklılık saptamadılar. Ayrıca alt grup analizi yapıldığında IR olan ve olmayan PKOS'lularda da tiroid fonksiyon testlerinde anlamlı farklılık saptamadılar. Bizim çalışmamızda da hem PKOS hem de kontrol grubunda TSH ve sT4 seviyeleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca IR olan ve olmayan PKOS'lularda da tiroid fonksiyon testlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak TSH seviyeleri ile TV arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak katılımcıların iyot durumu da değerlendirildi. Hem kontrol hem de hasta grubunun benzer iyot durumuna (hafif İE) sahip olması TSH ve sT4 seviyelerinin benzer olmasının bir nedeni olabilir. Ancak biz yine de TSH ve TV arasındaki anlamlı ilişki nedeniyle PKOS'lu hastalarda TSH seviyelerindeki değişikliklerin TV'yi etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

TV idrar iyot düzeyi, yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ ve VYA'dan etkilenmektedir (254). TV, yaş ve VYA'ya bağımlı olarak artar (255). Ayrıca iyot yeterli bölgelerde TV ile idrar iyot düzeyi arasında ters ilişki vardır (256). Bizim çalışmamızda PKOS ve kontrol grubu, VKİ ve yaş açısından istatistiksel olarak benzerdi. Ayrıca çalışmamızdaki katılımcılar hafif-orta İE bölgesi olan Kahramanmaraş ilinde yaşamaktaydı (186,187). Bizde literatürle benzer olarak hem PKOS hem de kontrol grubunda idrar iyot düzeylerini (sırasıyla, 97, 84±38,30 ve 91,83±37,42) hafif İE seviyelerinde belirledik. Her iki grupta yaş, VKİ ve idrar iyot seviyeleri benzer olduğundan bu faktörlerin çalışmamızda TV'yi etkilemediğini düşündük.

Tiroid otoimmünesinin PKOS hastalarında görülme sıklığı artmıştır. Birçok çalışmada PKOS'lu hastalarda otoimmün tiroid hastalığı görülme prevalansının daha fazla olduğu gösterilmiştir (224,257) Janssen ve ark.'ları (224), kontrol grupları ile kıyaslandığında, PKOS'lu kadınlarda, tiroid otoantikor düzeyleri, TV ve tiroid hipoekojenitesinde artış saptamışlardır. Garelli ve ark.'ları (225) ise, anti-TPO pozitifliğini PKOS grubunda %27 kontrol grupta ise %8 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca PKOS hiperöstrojenemik bir durum olarak bilinmektedir ve hiperöstrojenizm, kadınlarda otoimmün hastalıkların ortaya çıkma sıklığının erkeklere göre daha fazla olmasını açıklayabilecek bir durum olarak düşünülmektedir (258). Çalışmamızda PKOS grubu ve kontrol grubu arasında tiroid otoantikorları açısından anlamlı farklılık saptamadık. Bunun nedeni hasta sayımızın az olması olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma PKOS'lu kadınlarda TV'nin arttığını ve TV'deki değişikliğin ön planda hiperinsülinemi ve IR'den kaynaklanabileceğini gösterdi. Ayrıca TSH, LH ve E2 seviyelerindeki değişikliklerinde PKOS'lu hastalarda TV artışından sorumlu olabileceğini düşündürdü. Ancak biz PKOS'lu hastalarda TV ve tiroid fonksiyonlarındaki değişikliklerin değerlendirilmesinde daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Du D, Li X. The relationship between thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2013;6(10):880-889
2. Abd El-Hafez HA, Elrakhawy MM, Abd El-Aziz S, El-Eshmawy MM. Thyroid Function and Volume are Associated with Anthropometric Measurements and Insulin Resistance in Egyptian Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Diabetes Metab* 2013;4:7.
3. Pietz L, Michalek K, Wasko R, Ruchala M, Sowinski J: Influence of the endogene TSH stimulation of thyroid volume increase in the patients after total thyroidectomy due to differentiated thyroid cancer. *Endokrynol Pol* 2008;59:119–122
4. Hershman JM: Role of human chorionic gonadotropin as a thyroid stimulator. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:258–259
5. Carayon P, Lefort G, Nisula B: Interaction of human chorionic gonadotropin and human luteinizing hormone with human thyroid membranes. *Endocrinology* 1980; 106:1907–1916
6. Anaforoglu I, Topbas M, Algun E. Relative associations of polycystic ovarian syndrome vs metabolic syndrome with thyroid function, volume, nodularity and autoimmunity. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(9):e259-64
7. S. Ayturk, A. Gursoy, A. Kut, C. Anil, A. Nar, N.B. Tutuncu, Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. *Eur. J. Endocrinol.* 2009;161: 599–605
8. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocrinol. Rev.* 2003;24:694–717
9. J. Rezzonico, M. Rezzonico, E. Pusiol, F. Pitoia, H. Niepomniscze, Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid* 2008;18: 461–464
10. J. Rezzonico, M. Rezzonico, E. Pusiol, F. Pitoia, H. Niepomniscze, Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2011;1:69–75.

11. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Williams & Wilkins, Baltimore. Birinci Basım, 1973:256-257
12. Taylor Ann E. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 877-903
13. Barnes R, Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann Intern Med* 1989;110:386-399
14. Leon Speroff RH, Class NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 2005. Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary p.465-491
15. M.Rajkhova, Polycystic ovary syndrome: a risk factor for cardiovascular disease. *BJOG*, 2000;107(1): 11-18
16. Hopkinson EC, Satar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovary syndrome: the metabolic syndrome comes to gynecology. *BMJ* 1998;317:329-332
17. PCOS AACE guideline 2013. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4565-92
18. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *Polycystic Ovary Syndrome*. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1992;1997:377-384
19. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-47
20. Shannon M, Wang Y. Polycystic Ovary Syndrome: A Common But Often Unrecognized Condition. *J Midwifery Womens Health.* 2012, 57:221–230
21. Bremer AA. Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010;8(5):375-94
22. Apter D. Endocrine and metabolic abnormalities in adolescents with a PCOS-like condition: consequences for adult reproduction. *Trends Endocrinol Metab.* 1998;9:58–61.
23. Rosenfield RL, Ghai K, Ehrmann DA, Barnes RB. Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(suppl 5):1285–1289.

24. Homburg R, Lambalk CB. Polycystic ovary syndrome in adolescence- a therapeutic conundrum. *Hum Reprod.* 2004;19:1039–1042.
25. Olutunmbi Y, Paley K, English JC 3rd. Adolescent female acne: etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008;21:171–176.
26. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203: 201.e1–e5.
27. Lucky AW, Biro FM, Daniels SR, Cedars MI, Khoury PR, Morri- 4584 Legro et al Guidelines on PCOS *J Clin Endocrinol Metab*, December 2013, 98(12):4565–4592 son JA. The prevalence of upper lip hair in black and white girls during puberty: a new standard. *J Pediatr.* 2001;138:134–136.
28. Pfeifer SM, Kives S. Polycystic ovary syndrome in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009;36:129–152.
29. Bekx MT, Connor EC, Allen DB. Characteristics of adolescents presenting to a multidisciplinary clinic for polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23:7–10.
30. Diamanti-Kandarakis E. PCOS in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24:173–183.
31. Warren-Ulanch J, Arslanian S. Treatment of PCOS in adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:311–330.
32. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:405–413.
33. McCartney CR, Blank SK, Prendergast KA, et al. Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre- and early pubertal obese girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:430–436.
34. Apter D, Vihko R. Endocrine determinants of fertility: serum androgen concentrations during follow-up of adolescents into the third decade of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:970–974.
35. Shayya R, Chang RJ. Reproductive endocrinology of adolescent polycystic ovary syndrome. *BJOG.* 2010;117:150–155.
36. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril.* 1993;60:456–460.

37. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al; Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1509–1517.
38. Pawelczak M, Kenigsberg L, Milla S, Liu YH, Shah B. Elevated serum anti-Müllerian hormone in adolescents with polycystic ovary syndrome: relationship to ultrasound features. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25:983–989.
39. Rosenfield RL, Wroblewski K, Padmanabhan V, Littlejohn E, Mortensen M, Ehrmann DA. Antimüllerian hormone levels are independently related to ovarian hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Fertil Steril.* 2012;98:242–249.
40. Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, et al. The polycystic ovary post-Rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4965–4972.
41. Alsamarai S, Adams JM, Murphy MK, et al. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4961–4970.
42. Pigny P, Merlen E, Robert Y, et al. Elevated serum level of antimüllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5957–5962.
43. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4237–4245.
44. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3847–3853.
45. Winters SJ, Talbott E, Guzick DS, Zborowski J, McHugh KP. Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2000;73:724–729.
46. Sam S, Legro RS, Essah PA, Apridonidze T, Dunaif A. Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:7030–7035.
47. Marshall JC and Eagleson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:295-323

48. Kilic-Okman T, Guldiken S, Kucuk M. Relationship between homocysteine and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J.* 2004;51(5):505–8.
49. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774-800.
50. Talbott E, D.S. G, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu K, Zborowski J, Remsberg K, Kuller LH. Evidence for Association Between Polycystic Ovary Syndrome and Premature Carotid Atherosclerosis in Middle-Aged Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(11):2414–21.
51. Acien P, Ouereda F, Matallin P, et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999; 72:32-40
52. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333:853–861.
53. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implication for pathogenesis. *Endocr. Rev.*, 1997; 18:774–800.
54. Semple RK, Savage DB, Halsall DJ, O’Rahilly S. Syndromes of severe insulin resistance and/or lipodystrophy. In: Weiss RE, Refetoff S, eds. *Genetic Diagnosis of Endocrine Diseases*. London, UK: Academic Press, Elsevier, Inc.; 2010:105–115.
55. Sari R, Akman A, Alpsoy E, Balci MK. The metabolic profile in patients with skin tags. *Clin Exp Med.* 2010;10:193–197.
56. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2–6.
57. Ozdemir S, Ozdemir M, Gorkemli H, Kiyici A, Bodur S. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89: 199–204.
58. Rausch ME, Legro RS, Barnhart HX, et al; for the Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Predictors of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3458–3466.

59. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93: 1105–1120.
60. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 140:815–830.
61. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2006;19:210–223.
62. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev.* 2000;21:363–392.
63. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol.* 1977;97:247–254.
64. Lavker RM, Bertolino AP, Sun TT. Biology of hair follicles. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI editors: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York, The McGraw-Hill Companies, Inc, 2003, p148-159
65. Buendía-Eisman A, Naranjo-Sintes R. Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: a comparative study. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:420–429.
66. Matilainen V, Laakso M, Hirso P, Koskela P, Rajala U, Keinänen-Kiukaanniemi S. Hair loss, insulin resistance, and heredity in middle-aged women. A population-based study. *J Cardiovasc Risk.* 2003;10(3):227–231.
67. Ekmekci TR, Ucak S, Basat O, Koslu A, Altuntas Y. The presence of insulin resistance and comparison of various insulin sensitivity indices in women with androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol.* 2007;17(1):21–25.
68. Karrer-Voegeli S, Rey F, Raymond MJ, Meuwly JY, Gaillard RC, Gomez F. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine (Baltimore).* 2009;88:32–45.
69. Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1963;14:631–653.
70. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181–191.
71. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* 1995;10:2107–2111.

72. Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, et al. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Hum Reprod.* 2009;24: 3096–3107.
73. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol.* 1987;1:235–245.
74. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2361–2365.
75. Trounson A, Wood C, Kausche A. In vitro maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients. *Fertil Steril.* 1994;62: 353–362.
76. Wood JR, Dumesic DA, Abbott DH, Strauss JF 3rd. Molecular abnormalities in oocytes from women with polycystic ovary syndrome revealed by microarray analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:705–713.
77. Apparao KB, Lovely LP, Gui Y, Lininger RA, Lessey BA. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biol Reprod.* 2002;66:297–304.
78. Gregory CW, Wilson EM, Apparao KB, et al. Steroid receptor coactivator expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 2960–2966.
79. Bolúmar F, Olsen J, Rebagliato M, Sáez-Lloret I, Bisanti L. Body mass index and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. *Am J Epidemiol.* 2000;151:1072– 1079.
80. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356:551–566.
81. 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: 2745–2749.
82. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352:1223–1236. 114.
83. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:162–168.
84. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:883–896.

85. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG*. 2006;113:1148–1159.
86. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril*. 2006;85:1319–1340.
87. Stener-Victorin E, Holm G, Labrie F, Nilsson L, Janson PO, Ohlsson C. Are there any sensitive and specific sex steroid markers for polycystic ovary syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:810–819.
88. McCartney CR, Prendergast KA, Chhabra S, et al. The association of obesity and hyperandrogenemia during the pubertal transition in girls: obesity as a potential factor in the genesis of postpubertal hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1714–1722.
89. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG*. 2006;113:1148–1159.
90. Nyboe Andersen A, Balen A, Platteau P, Devroey P, Helmgard L, Arce JC. Predicting the FSH threshold dose in women with WHO Group II anovulatory infertility failing to ovulate or conceive on clomiphene citrate. *Hum Reprod*. 2008;23:1424–1430.
91. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989;38:1165–1174.
92. Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2854–2864.
93. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84: 165–169.
94. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 1999;22:141–146.
95. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16:347–363.

96. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:48–53.
97. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:1017–1023.
98. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med.* 2007;24: 451–463.
99. American Association of Clinical Endocrinologists Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee. American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract.* 2005;11:126–134.
100. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome—a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4546–4556.
101. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AEPCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2038–2049.
102. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY, McHugh-Pemu KP, Sutton-Tyrrell K, Guzick DS. The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:6061–6067.
103. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5454–5461.
104. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2562–2568

105. Shroff R, Kerchner A, Maifeld M, Van Beek EJ, Jagasia D, Dokras A. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4609–4614.
106. Orio F Jr, Palomba S, Spinelli L, et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3696–3701.
107. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, et al. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2001;76:511–516.
108. Tiras MB, Yalcin R, Noyan V, et al. Alterations in cardiac flow parameters in patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 1999;14:1949–1952.
109. Ketel IJ, Stehouwer CD, Henry RM, et al. Greater arterial stiffness in polycystic ovary syndrome (PCOS) is an obesity—but not a PCOS-associated phenomenon. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:4566–4575.
110. Beckman JA, Goldfine AB, Dunaif A, Gerhard-Herman M, Creager MA. Endothelial function varies according to insulin resistance disease type. *Diabetes Care.* 2007;30:1226–1232.
111. Bickerton AS, Clark N, Meeking D, et al. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Clin Pathol.* 2005;58:151–154.
112. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5711–5716.
113. Carmina E, Orio F, Palomba S, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med.* 2006; 119:356.e1;e6.
114. Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5088–5095.
115. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normalweight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6-month study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6072–6076.
116. Tarkun I, Cetinarslan B, Türemen E, Sahin T, Cantürk Z, Komsuoglu B. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, C-reactive protein and endothelial function in

- non-obese young women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:115–121.
117. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *JCEM.* 2001;86:4666– 4673.
 118. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Protogerou A, et al. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2005;152: 749–756.
 119. Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3794–3803.
 120. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2013–2017.
 121. Rexrode KM, Manson JE, Lee IM, et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation.* 2003;108:1688–1693.
 122. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1276–1284.
 123. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:517–520.
 124. Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Medicine.* 2002; 3:401–404.
 125. Shahar E, Redline S, Young T, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *AmJ Respir Crit Care Med.* 2003; 167:1186–1192.
 126. Tasali E, Chapotot F, Leproult R, Whitmore H, Ehrmann DA. Treatment of obstructive sleep apnea improves cardiometabolic function in young obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:365–374.

127. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53:372–384.
128. Baumeister SE, Völzke H, Marschall P, et al. Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation. *Gastroenterology.* 2008;134:85–94.
129. Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1741–1747.
130. Loria P, Carulli L, Bertolotti M, Lonardo A. Endocrine and liver interaction: the role of endocrine pathways in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:236–247.
131. Gambarin-Gelwan M, Kinkhabwala SV, Schiano TD, Bodian C, Yeh HC, Futterweit W. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:496–501.
132. Cerda C, Pérez-Ayuso RM, Riquelme A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol.* 2007;47:412–417.
133. Schwimmer JB, Khorram O, Chiu V, Schwimmer WB. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;83:494–497.
134. Gutierrez-Grobe Y, Ponciano-Rodríguez G, Ramos MH, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, postmenopausal and polycystic ovary syndrome women. The role of estrogens. *Ann Hepatol.* 2010;9:402–409.
135. Vassilatou E, Lafoyianni S, Vryonidou A, et al. Increased androgen bioavailability is associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2010;25: 212–220.
136. de Ledinghen V, Ratziu V, Causse X, et al; Association Française pour l'Etude du Foie Groupe Epidemiologie et Evaluation; Association Nationale des Gastroenterologues des Hopitaux generaux de France. Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases. A prospective multicenter study. *J Hepatol.* 2006;45:592–599.

137. Weiner CL, Primeau M, Ehrmann DA. Androgens and mood dysfunction in women: comparison of women with polycystic ovarian syndrome to healthy controls. *Psychosom Med.* 2004;66:356–362.
138. Bhattacharya SM, Jha A. Prevalence and risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril.* 2010;94:357–359.
139. Hollinrake E, Abreu A, Maifeld M, Van Voorhis BJ, Dokras A. Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2007;87:1369–1376.
140. Månsson M, Holte J, Landin-Wilhelmsen K, Dahlgren E, Johansson A, Landén M. Women with polycystic ovary syndrome are often depressed or anxious—a case control study. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33:1132–1138.
141. Kerchner A, Lester W, Stuart SP, Dokras A. Risk of depression and other mental health disorders in women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal study. *Fertil Steril.* 2009;91:207–212.
142. Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC. Depression and obesity. *Biol Psychiatry.* 2003;54:330–337.
143. Jedel E, Waern M, Gustafson D, et al. Anxiety and depression symptoms in women with polycystic ovary syndrome compared with controls matched for body mass index. *Hum Reprod.* 2010; 25:450–456.
144. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117:145–152.
145. Speert H. Carcinoma of the endometrium in young women. *Surg Gynecol Obstet.* 1949;88:332–336.
146. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil Camb.* 2000;3:101–105.
147. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2009;19:398–405.
148. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2012;27:1327–1331.

149. Dahlgren E, Friberg LG, Johansson S, et al. Endometrial carcinoma; ovarian dysfunction—a risk factor in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991;41:143–150.
150. Folsom AR, Kaye SA, Potter JD, Prineas RJ. Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women: early findings of the Iowa Women’s Health Study. *Cancer Res.* 1989;49:6828–6831.
151. McCullough ML, Patel AV, Patel R, et al. Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:73–79.
152. O’Mara BA, Byers T, Schoenfeld E. Diabetes mellitus and cancer risk: a multisite case-control study. *J Chronic Dis.* 1985;38:435–441.
153. Weiderpass E, Gridley G, Persson I, Nyrén O, Ekblom A, Adami HO. Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer.* 1997;71:360–363.
154. Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:276–280.
155. Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, Moussouris HF, Lesser M. Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet Gynecol.* 1984;64:1–11.
156. Dreisler E, Sorensen SS, Ibsen PH, Lose G. Value of endometrial thickness measurement for diagnosing focal intrauterine pathology in women without abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:344–348.
157. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116:160–167.
158. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al; ACS Prostate Cancer Advisory Committee, ACS Colorectal Cancer Advisory Committee, ACS Endometrial Cancer Advisory Committee. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001—testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin.* 2001;51:38–75.

159. Homburg R, Berkowitz D, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J, Ben- Rafael Z. In vitro fertilization and embryo transfer for the treatment of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1993;60:858–863.
160. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update*. 2003;9:505–514.
161. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12:13–21.
162. Holte J, Gennarelli G, Wide L, Lithell H, Berne C. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1143–1150.
163. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2001;16:226–229.
164. Haakova L, Cibula D, Rezabek K, Hill M, Fanta M, Zivny J. Pregnancy outcome in women with PCOS and in controls matched by age and weight. *Hum Reprod*. 2003;18:1438–1441.
165. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12: 673–683.
166. Abbott DH, Zhou R, Bird IM, Dumesic DA, Conley AJ. Fetal programming of adrenal androgen excess: lessons from a nonhuman primate model of polycystic ovary syndrome. *Endocr Dev*. 2008;13:145–158.
167. Ortega HH, Rey F, Velazquez MM, Padmanabhan V. Developmental programming: effect of prenatal steroid excess on intraovarian components of insulin signaling pathway and related proteins in sheep. *Biol Reprod*. 2010;82:1065–1075.
168. Recabarren SE, Padmanabhan V, Codner E, et al. Postnatal developmental consequences of altered insulin sensitivity in female sheep treated prenatally with testosterone. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;289:E801–E806.
169. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal

- masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1328–1333.
170. Ghizzoni L, Virdis R, Vottero A, et al. Pituitary-ovarian responses to leuprolide acetate testing in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:601–606.
 171. Hickey M, Sloboda DM, Atkinson HC, et al. The relationship between maternal and umbilical cord androgen levels and polycystic ovary syndrome in adolescence: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3714–3720.
 172. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5 suppl):1344–1352
 173. Sir-Petermann T, Hitchensfeld C, Maliqueo M, et al. Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20:2122–2126.
 174. IbáñezL, Potau N, Ferrer A, Rodriguez-Hierro F, Marcos MV, De Zegher F. Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia, and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5702–5705.
 175. Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Palioura E, Kandaraki E, Livadas S. Does polycystic ovary syndrome start in childhood? *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008;5:904–911.
 176. Laitinen J, Taponen S, Martikainen H, et al. Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:710–715.
 177. P. Reed Larsen, Terry F. Davies, Martin-Jean Schlumberger, and Ian D. Hay. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, 11th ed. *Williams Textbook of Endocrinology.* Philadelphia: WB Saunders Company; 2007. p300.
 178. Oyar O. Boyun Ultrasonografisi. İzmir: E.Ü.Basimevi, 2000: 161-168
 179. Lore JM: Surgery of the thyroid gland. *Otolarygol. Clin North Am* 1980; 13: 69.
 180. Platzer W: Color atlas and textbook of human anatomy. Volume 1 Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 1986.

181. İliçin G, Biberoglu K, Süleyman G, Ünal S. İç Hastalıkları 2. cilt 2. baskı. Ankara: Günes Kitabevi. 2003; 2167-2172.
182. Günöz H. İyot eksikliği ve önemi. 22. Pediatri Günleri, 2000'li Yıllarda Çocuk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı, İstanbul 2000; 35-37.
183. Erdoğan G. Klinik Endokrinoloji. Antıp A.S. Yayınları. 2003; 67-81.
184. Saka N. Türkiye'de iyot eksikliği. 22. Pediatri Günleri, 2000'li Yıllarda Çocuk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı, İstanbul 2000; 38-40.
185. De Lange F. The Disorders Induced By Iodine Deficiency. *Thyroid* 1994;4:107
186. Erdoğan MF, Ağbaht K, Altunsu T, Ozbaş S, Yücesan F, Tezel B, et al. Current iodine status in Turkey. *J Endocrinol Invest* 2009;32(7):617-622.
187. Erdoğan G, Erdoğan MF, Emral R, Baştemir M, Sav H, Haznedaroğlu D, et al. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. *J Endocrinol Invest* 2002;25(3):224-228.
188. World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Childrens Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization, 2007.
189. Medeiros-Neto G, Tsuboi K, Lima N. Thyroid autoimmunity and endemic cretinism. *Lancet*. 1990 Jan 13;335(8681):111
190. Andersen S, Karmisholt J, Pedersen KM & Laurberg P. Reliability of studies of iodine intake and recommendations for number of samples in groups and in individuals. *Br J Nutr* 2008;99:813-818.
191. Knudsen N, Christiansen E, Brandt-Christensen M, Nygaard B, Perrild H. Age and sex-adjusted iodine/creatinine ratio. A new standard in epidemiological surveys Evaluation of three different estimates of iodine excretion based on casual urine samples and comparison to 24 h values. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:361-363.
192. Institute of Medicine of the National Academies Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington, DC: National Academy Press, 2001.
193. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:841-863.

194. Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Serum Tg. a sensitive marker of thyroid abnormalities and iodine deficiency in epidemiological studies J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3599-3603.
195. Benmiloud M, Chaouki ML, Gutekunst R, Teichert HM, Wood WG & Dunn JT. Oral iodized oil for correcting iodine deficiency: optimal dosing and outcome indicator selection. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:20-24.
196. Missler U, Gutekunst R & Wood WG. Thyroglobulin is a more sensitive indicator of iodine deficiency than thyrotropin: development and evaluation of dry blood spot assays for thyrotropin and thyroglobulin in iodine-deficient geographical areas. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1994;32:137-143.
197. Loviselli A, Velluzzi F, Mossa P, et al. The Sardinian Autoimmunity Study:3. Studies on circulating antithyroid antibodies in Sardinian schoolchildren: relationship to goiter prevalence and thyroid function. Thyroid 2001;11:849-857.
198. Zimmermann MB, Moretti D, Chaouki N & Torresani T. Introduction of iodized salt to severely iodine-deficient children does not provoke thyroid autoimmunity: a oneyear prospective trial in northern Morocco. Thyroid 2003;13: 199-203.
199. Masters PA, Simons RJ. Clinical Use of Sensitive Assays for Thyroid – stimulating Hormone. J Gen Intern Med. 1996;11:115-127.
200. Fikret Tas, Sema Bulut, Hulusi Egilmez, _brahim Öztoprak, Ayça Törel Ergür, Ferda Candan. Normal thyroid volume by ultrasonography in healthy children. Annals of Tropical Paediatrics 2002;22:375-379.
201. Hegedüs L, Hansen JM, Karstrup S. High incidence of normal thyroid gland volume in patients with Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf). 1983;19(5):603-607
202. H.R.K. Lisbôa and J.L. Gross. Ultrasonographic determination of goiter prevalence in southern Brazilian schoolchildren. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2002;35(10):1147-1152 .
203. Scheithauer BW, Horvath E, Lloyd RV, Kovacs K. Pathology of pituitary adenomas and pituitary hyperplasia. In: Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, 11th ed. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: WB. Saunders Company, 2007; p258.
204. Childs GV, et al. Heterogeneous luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone storage patterns in subtypes of gonadotropes separated by centrifugal elutriation. Endocrinology 1983;113(6):2120-2128.

205. Gharib SD, et al. Molecular biology of the pituitary gonadotropins. *Endocr Rev* 1990;11(1):177-199.
206. Talmadge K et al. Evolution of the genes for the beta subunits of human chorionic gonadotropin and luteinizing hormone. *Nature* 1984;307(5946):37-40.
207. Jameson JL, et al. Human follicle-stimulating hormone beta-subunit gene encodes multiple messenger ribonucleic acids. *Mol Endocrinol* 1988;2(9):806-815.
208. Jameson L et al. The gene encoding the beta subunit of rat luteinizing hormone. Analysis of gene structure and evolution of nucleotide sequence. *J Biol Chem* 1984;259(24):15474-15480.
209. Themmen APN, et al. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary- gonadal function. *Endocr Rev* 2000;21(5):551-583.
210. Dracopoli NC, Rettig WJ, Whitfield GK, Darlington GJ, Spengler BA, Biedler JL, Old LJ, And Kourides LA. Assignment of the gene for the beta subunit of thyroid-stimulating hormone to the short arm of human chromosome 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:1822–1826.
211. Shupnik MA. Gonadotropin gene modulation by steroids and gonadotropin-releasing hormone. *Biol Reprod* 1996;54(2):279-286.
212. Abbud RA, et al. Chronic hypersecretion of luteinizing hormone in transgenic mice selectively alters responsiveness of the alpha-subunit gene to gonadotropin-releasing hormone and estrogens. *Mol Endocrinol* 1999;13(9):1449-1459.
213. Childs GV. Functional ultrastructure of gonadotropes: a review. *Curr Top Neuroendocrinol* 1986;(7):49-97.
214. Rousseau-Merck MF, Misrahi M, Loosfelt H, Atger M, Milgrom E, And Berger R. Assignment of the human thyroid stimulating hormone receptor (TSHR) gene to chromosome 14q31. *Genomics* 1990;8:233–236.
215. Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology. *Endocr Rev.* 1997;18(6):739-73.
216. Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, Weintraub BD. Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Structure-Function Relationships. *Physiol Rev* 2002;82:473-502.

217. Malcolm J. Low. Neuroendocrinology. In: Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, 11th ed. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: WB. Saunders Company, 2007; p102.
218. Malcolm J. Low. Neuroendocrinology. In: Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, 11th ed. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: WB. Saunders Company, 2007; p103.
219. Jackson IM. Thyrotropin-Releasing hormone. *N Engl J Med* 1982;306:145-155.
220. Morley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr Rev* 1981;2:396-436.
221. Sinha U, Sinharay K, Saha S, Longkumer TA, Baul SN, Pal SK. Thyroid disorders in polycystic ovarian syndrome subjects: A tertiary hospital based cross-sectional study from Eastern India. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:304-309.
222. Benetti-Pinto CL, Berini Piccolo VR, Garmes HM, Teatin Juliato CR. Subclinical hypothyroidism in young women with polycystic ovary syndrome: An analysis of clinical, hormonal, and metabolic parameters. *Fertil Steril* 2013;99:588-592.
223. Ramanand SJ, Ghongane BB, Ramanand JB, Patwardhan MH, Ghanghas RR, Jain SS. Clinical characteristics of polycystic ovary syndrome in Indian women. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:138-145.
224. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gärtner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004;150:363-369
225. Garelli S, Masiero S, Plebani M, Chen S, Furmaniak J, Armanini D, et al. High prevalence of chronic thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169:248-251.
226. Fénelichel P, Gobert B, Carré Y, Barbarino-Monnier P, Hiéronimus S. Polycystic ovary syndrome in autoimmune disease. *Lancet* 1999;353:2210.
227. G. M. Reaven ve A. Laws, *Insulin resistance: the metabolic syndrome X*, Totowa, New Jersey; pp. 51-72: Humana Press Inc, 1999.
228. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: A guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2001(WHO/NHD/01.1).
229. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: A guide for programme managers. 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2007. P.98.

230. Hegedüs L, MD. Thyroid ultrasound. 2001;6:339-360.
231. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE: Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007;370:685–697.
232. Kelly CJ, Speirs A, Gould GW, Petrie JR, Lyall H, Connell JM: Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:742–746.
233. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:55–68.
234. Barnes RB. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: lessons from ovarian stimulation studies. *J Endocrinol Invest.* 1998 Oct;21(9):567-79.
235. Rajoria S, Suriano R, Shanmugam A, Wilson YL, Schantz SP, Geliebter J, Tiwari RK: Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells. *Thyroid* 2010;20:33–41.
236. Furlanetto TW, Nguyen LQ, Jameson JL: Estradiol increases proliferation and down-regulates the sodium/iodide symporter gene in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 1999;140:5705–5711
237. Sosic-Jurjevic B, Filipovic B, Milosevic V, Nestorovic N, Manojlovic-Stojanoski M, Brkic B, Sekulic M: Chronic estradiol exposure modulates thyroid structure and decreases T4 and T3 serum levels in middle-aged female rats. *Horm Res* 2005;63:48–54.
238. Cakir E, Sahin M, Topaloglu O, Colak NB, Karbek B, Gungunes A, Arslan MS, Unsal IO, Tatal E, Ucan B, Delibasi T. The relationship between LH and thyroid volume in patients with PCOS. *J Ovarian Res.* 2012;5(1):43
239. Hershman JM, Lee HY, Sugawara M, Mirell CJ, Pang XP, Yanagisawa M, Pekary AE: Human chorionic gonadotropin stimulates iodide uptake, adenylate cyclase, and deoxyribonucleic acid synthesis in cultured rat thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:74–79.
240. Kraiem Z, Sadeh O, Blithe DL, Nisula BC: Human chorionic gonadotropin stimulates thyroid hormone secretion, iodide uptake, organification, and adenosine 3',5'-monophosphate formation in cultured human thyrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:595–599.

241. Yoshimura M, Hershman JM, Pang XP, Berg L, Pekary AE: Activation of the thyrotropin (TSH) receptor by human chorionic gonadotropin and luteinizing hormone in Chinese hamster ovary cells expressing functional human TSH receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1009–1013.
242. Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS: Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3728–3733.
243. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, Hall JE: Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2248–2256.
244. Yasar HY, Ertugrul O, Ertugrul B, Ertugrul D, Sahin M: Insulin resistance in nodular thyroid disease. *Endocr Res* 2011;36:167–174.
245. Kaloumenou I, Alevizaki M, Ladopoulos C, Antoniou A, Duntas LH, Mastorakos G, Chiotis D, Mengreli C, Livadas S, Xekouki P, Dacou-Voutetakis C: Thyroid volume and echostructure in schoolchildren living in an iodine-replete area: relation to age, pubertal stage, and body mass index. *Thyroid* 2007;17:875–881.
246. Ittermann T, Schmidt CO, Kramer A, Below H, John U, Thamm M, Wallaschofski H, Volzke H: Smoking as a risk factor for thyroid volume progression and incident goiter in a region with improved iodine supply. *Eur J Endocrinol* 2008;159:761–766.
247. Cakir E, Eskioglu E, Aydin Y, Ozkan SK, Guler S: Urine iodine excretion in patients with euthyroid nodular disease. *Ann Saudi Med* 2011;31:167–170.
248. Ayturk S, Gursoy A, Kut A, Anil C, Nar A, et al. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol* 2009;161:599-605.
249. Ozdemir D, Cuhaci N, Balkan F, Usluogullari A, Ersoy R, et al. Prevalence of thyroid pathologies in patients with polycystic ovary syndrome. *Endocrine Abstracts* 2011;26:92.
250. Torrance CJ, Devente JE, Jones JP, Dohm GL. Effects of thyroid hormone on GLUT4 glucose transporter gene expression and NIDDM in rats. *Endocrinology* 1997;138: 1204-1214.
251. Van Keymeulen A, Dumont JE, Roger PP TSH induces insulin receptors that mediate insulin costimulation of growth in normal human thyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;279: 202-207.

252. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniscze H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid* 2008;18:461-464.
253. Mueller A, Schöfl C, Dittrich R, Cupisti S, Oppelt PG, et al. Thyroidstimulating hormone is associated with insulin resistance independently of body mass index and age in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009; 24: 2924-2930.
254. Suzuki S, Midorikawa S, Fukushima T, Shimura H, Ohira T, Ohtsuru A, Abe M, Shibata Y, Yamashita S, Suzuki S. Systematic determination of thyroid volume by ultrasound examination from infancy to adolescence in Japan: The Fukushima Health Management Survey. *Endocr J.* 2015;62(3):261-268.
255. Chanoine JP, Toppet V, Lagasse R, Spehl M, Delange F. Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence. *Eur J Pediatr* 1991;150:395-399.
256. Delange F, Benker G, Caron P, Eber O, Ott W, et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997;136: 180-187.
257. Sinha U, Sinharay K, Saha S, Longkumer TA, Baul SN, et al. Thyroid disorders in polycystic ovarian syndrome subjects: A tertiary hospital based cross-sectional study from Eastern India. *Indian J Endocrinol Metab* (2013) 17: 304-309.
258. Cutolo M, Sulli A, Straub RH. Estrogen metabolism and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012;11:460-464.