

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**OTOİMMÜN TİROİDİTİ OLAN ADOLESAN KIZ
HASTALARDA OVER FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşe Çiğdem SİVRİCE

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mustafa Özgür PİRGON**

ISPARTA – 2014

ÖNSÖZ

Zorlu pediatri eğitimimde ailem olan, her zaman yanımda olan, her sıkıntıda bize yol gösteren, disiplinli olduğu kadar hoşgörülü ve sevecen olan, çok değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Rifat Örmeci'ye eğitimime, doktorluğuma, insanlığıma ve tezime olan katkılarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgmeden, bilimsel yönümüzün gelişmesini her yönden destekleyen, enerjisi ile bize güç veren değerli tez hocam Doç. Dr. M. Özgür PİRĞON'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Genel pediatrist bakış açısını bize kazandıran, tüm asistanların ve çalışanların varlığından büyük mutluluk duyduğu çok değerli hocam Prof. Dr. Mustafa AKÇAM'a teşekkürlerimi sunarım.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen, her zaman saygıyla anacağım değerli hocalarım Prof. Dr. Ali AYATA, Prof. Dr. Metehan ÖZEN, Doç. Dr. Hasan ÇETİN, Yrd. Doç. Dr. Ayça Esra KUYBULU, Yrd. Doç. Dr. Gonca SANDAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca en zor anlarımızı paylaştığımız birlikte olmaktan keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma, çalışma ortamımızın renkleri sevgili klinik hemşirelerimize ve personelimize en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan beni her zaman destekleyen ve hiç yalnız bırakmayan canım anneme, babama ve eşim Emre SİVRİCE'ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid Bezi	2
2.2. Tiroid Hormon Sentezi.....	2
2.3. Tiroid Hormonlarının Fonksiyonları.....	3
2.4. Otoimmün Tiroidit	3
2.4.1. Hashimoto Tiroiditi.....	4
2.4.1.1. Tanım	4
2.4.1.2. Patogenez ve Etiyoloji	5
2.4.1.3. Klinik	7
2.4.2. Graves Hastalığı.....	9
2.4.3. Otoimmün Tiroidit Hastalığında Antikorlar	10
2.4.4. Otoimmün Tiroiditte Tanı.....	12
2.4.5. Tedavi.....	13
2.4.5.1. Ötiroid Vakaların Tedavisi.....	13
2.4.5.2. Subklinik (Kompanse) Hipotiroidisi Olan Hastaların Tedavisi.....	13
2.4.5.3. Hipotiroidi Kliniği Olan Hastaların Tedavisi.....	14
2.4.5.4. Hipertiroidi Kliniği Olan Hastaların Tedavisi.....	14
2.5. Over ve Fonksiyonları.....	15
2.5.1. Over Embriyogenezi	15
2.5.2. Folikülogenez.....	15
2.5.3. Menstrüel Siklus	16
2.5.4. Over Rezervini Değerlendirme	17
2.5.4.1. Statik Testler	18
2.5.4.1.1. İnhibin-B	18
2.5.4.1.2. Anti-Müllerian Hormon	18

2.5.4.1.3. Bazal FSH Değeri	19
2.5.4.1.4. Bazal FSH/LH Oranı.....	20
2.5.4.1.5. Bazal Östradiol Değerleri.....	20
2.5.4.2. Dinamik Testler.....	21
2.5.4.2.1. GnRH Uyarı Testi	21
2.5.4.3. Ultrasonografik Görüntüleme	21
2.6. Primer Over Yetmezliği	21
2.6.1. Primer Over Yetmezliği ve Hashimoto Tiroiditi	23
2.6.2. Primer Over Yetmezliği ve Polikistik Over Sendromu	24
2.6.3. Primer Over Yetmezliği ve Otoimmün Ooforit	27
3. MATERYAL ve METOT	28
4. BULGULAR	30
4.1. Çalışma Grubunun Karakteristik Özellikleri	30
4.2. Hormonal Parametrelerin Değerlendirilmesi	31
4.3. Over Rezervini Gösteren Parametrelerin İncelenmesi	31
4.4. Ultrasonografik Bulguların Değerlendirilmesi	34
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	42
ÖZET.....	43
SUMMARY	44
KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR DİZİNİ

FSH	: Foliküler stimulan hormon
LH	: Lüteinize edici hormon
E2	: Östradiol
PRL	: Prolaktin
DHEAS	: Dihidroepiandrostenedion sülfat
AMH	: Anti müllerian hormon
Anti-TPO	: Anti tiroid peroksidaz
VKİ	: Vücut kütle indeksi
PKOS	: Polikistik over sendromu
HT	: Hashimoto tiroiditi
sT4	: Serbest tetraiyodotrozin
TSH	: Tiroid stimulan hormon
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
Tg	: Tiroglobulin
AFC	: Antral folikül sayısı
Anti-Tg	: Anti tiroglobulin antikor
IVF	: İn vitro fertilizasyon
CTLA4	: Sitotoksik T lenfosit antijen-4
PTPN-22	: Protein tirozin fosfotaz-22
USG	: Ultrasonografi

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Hashimoto tiroiditinin klinik-patolojik spektrumu	7
Tablo 2. Çalışma ve kontrol grubunun serolojik ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması	30
Tablo 3. Over rezervini gösteren laboratuvar bulguların karşılaştırılması.....	33
Tablo 4. Çalışma ve kontrol grubunun ultrasonografik bulgularının karşılaştırılması	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Guatr örnekleri.....	10
Şekil 2. Hashimoto tiroidinin ultrasonografik görüntüsü	13
Şekil 3. Folikülogenez	16
Şekil 4. Menstrüel siklus fazları.....	17
Şekil 5. AMH'nın foliküllerden salınımı	19
Şekil 6. Polikistik over görünümü	25
Şekil 7. Total testosteronun Hashimoto tiroiditi olan grup ile kontrol grup ile karşılaştırılması (HT: Hashimoto tiroiditi).....	31
Şekil 8. LH/FSH oranının Hashimoto tiroiditi olan grup ve kontrol grup ile karşılaştırılması	32
Şekil 9. Anti-müllerian hormonun Hashimoto tiroiditi olan grup ile kontrol grup ile karşılaştırılması.....	32
Şekil 10. İnhibin-B seviyelerini Hashimoto tiroiditi olan grup ve kontrol grup ile karşılaştırılması	33
Şekil 11. AFS'nin Hashimoto tiroiditi olan grup ve kontrol grup ile karşılaştırılması	34
Şekil 12. Over hacminin Hashimoto tiroiditi olan grup ve kontrol grup ile karşılaştırılması	35
Şekil 13. Anti-müllerian hormon ve antral folikül sayısı arasındaki ilişki	35

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Overler, otoimmün hastalık varlığında sıklıkla etkilenmektedir. Bu etkilenme sonucunda over fonksiyonları bozulur ve en son olarak primer over yetmezliği gelişir. Açıklanamayan infertilite, polikistik over sendromu (PKOS), endometriozis gibi primer over yetmezliği ile sonuçlanan hastalıklar da otoimmünite ile ilişkilidir. Otoimmün hastalıklar içersinde primer over yetmezliği ile en çok ilişkili olan durum Hashimoto tiroiditidir. Hashimoto tiroiditi, yüksek anti-tiroid antikorları, sıklıkla tiroid fonksiyon bozuklukları, guatr veya atrofik tiroid bezi bulguları ile karakterize tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu sonucu oluşan organ-spesifik otoimmün bir hastalıktır. 1952’li yılların sonlarına doğru Hashimoto tiroiditinin çok nadir olduğu düşünölmekteyken, günümüzde en sık görölen otoimmün hastalık olup insidans 1/100’dir (1). Poppe ver ark.’nın yaptığı bir çalışmada primer over yemezliği olan hastaların %20’inde tiroid antikorları pozitif saptanmış olup, Belvisi ve ark.’nın yaptığı çalışmada 45 primer over yetmezliği olan hastaların %40’ında tiroid antikorları pozitif saptanmıştır (2). Hashimoto tiroiditinde primer over yetmezliği gelişme oranı ise %20’dir. Primer over yetmezliği nedenlerinden biri olan PKOS’ta tiroid bezine karşı antikor varlığı birçok çalışmada saptanmıştır (3). PKOS’ta over fonksiyonları, tiroid fonksiyonları ve insölin direnci arasında yakın ilişki mevcuttur(4).

Bu çalışmada amacımız otoimmün tiroiditi olan adolesan kız hastalarda over fonksiyonlarını değerlendirerek adolesan çağda otoimmün tiroiditi olan adolesan kız hastalarda erken primer over yetmezliğinin varlığını araştırmak ve over rezervinde azalma tesbit edilen hastaları erken gebelik planlanması açısından bilgilendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

Tiroid bezi latince (yunan: thyre (ós), kalkan; -oid ek: –benzer, gibi) kelimelerinden türemiştir (1). Tiroid bezi larinksin hemen altında trakeanın önünde ve her iki tarafında bulunur. Vücuttaki en önemli endokrin bezlerden biridir.

2.2. Tiroid Hormon Sentezi

Hipotalamus, hipofiz, tiroid bezi aksı tiroid hormon sentez ve salınımını düzenler. Hipotalamustan salgılanan tiotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofizden tiotropin (TSH) salınımını uyarır. TSH, tiroid bezini uyararak tiroid hormon sentezini sağlar. Tiroid bezinden salgılanan tiroid hormonları, hipotalamus ve hipofiz bezi üzerine negatif geribildirim yaparak kendi sentezlerini baskılamış olurlar. Böylece tiroid hormon sentezi kontrol altında tutulmuş olur.

Tiroid hormon sentezi;

1) Tg sentezi ile başlar. Tg tiroid içinde en çok sentezlenen proteindir. Tiroid hormon sentez ve depolanması için iskelet oluşturur.

2) İyodun aktif olarak tiroid tarafından tutulumu ve oksidasyonu gerçekleşir. İyot hücre içine sodyum/iyot (Na^+/I^-) aktarıcı kanalı ile adenozin trifosfat (ATP) harcayarak aktif transportla taşınır, hücre içine alınır alınmaz okside edilir.

3) Tg üzerindeki tirozin moleküllerinin iyodinasyonu (organifikasyonu) gerçekleşir. Böylelikle iyodotirozinler (monoiyodotirozin=MIT, diiyodotirozin=DIT) oluşur. İyodun oksidasyonu ve organifikasyonu için tiroid peroksidaza (TPO) ihtiyaç vardır. Tg içinde iyodotirozinler de birleşerek iyodotironinleri (Triiyodotironin= T₃, tetraiyodotironin= T₄) oluşturur. Tiroid hormonlarını içeren tiroglobulin kolloid içerisinde depolanır.

4) Tiroid hormon gereksinimi olduğunda TSH'nın da uyarısıyla kolloid endositozla hücre içine alınır.

5) Hücre içinde Tg proteolizisi ve iyodotirozin ile iyodotironinlerin Tg'den ayrılması gerçekleşir. Tiroid dokusu içinde bir miktar T4 deiyodinaz enzimi aracılığıyla T3'e dönüşür.

6) İyodotironinler dolaşıma verilir. Tiroid bezinden salınan en önemli hormon T4'tür. T4 periferde deiyonidinizasyona uğrayarak daha aktif olan T3'e dönüşür (5).

2.3. Tiroid Hormonlarının Fonksiyonları

Tiroid hormonları;

- 1) Anabolik etki gösterir.
- 2) Normal büyüme ve gelişme için önemlidir (6).
- 3) Protein sentezini artırır (7).
- 4) Normal beyin gelişimi için önemlidir. Akson ve dendrit oluşumu, sinaptogenez, miyelinizasyon ve hücre migrasyonunda rol oynar (5).
- 5) İskelet sisteminin gelişiminde önemlidir.
- 6) Bazal metabolizma hızını artırır, hücresel reaksiyonları hızlandırır (8).
- 7) Oksijen tüketimi ve ısı oluşumunda artışa neden olur (9).
- 8) Sodyum/potasyum (Na^+/K^+) ATPaz aktivitesini artırır (10).
- 9) Karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerine etki eder (10).
- 10) Kalp üzerine pozitif kronotropik ve inotropik etkileri vardır (6).

2.4. Otoimmün Tiroidit

Otoimmün tiroidit çocukluk çağında en sık görülen tiroid hastalığıdır. Pediatrik yaş grubu içersinde en sık adolesanlarda görülmekte olup herhangi bir yaşta da ortaya çıkabilir (7).

Hastalığın patofizyolojisi hücresel ve humoral immun cevap sonucu ilişkili tiroid folikülerinin infiltrasyonu ve apoptotik hücre ölümü ile açıklanmaktadır. Bu

immunopatogenezin altında genetik ve çevresel etkenler yatmaktadır. Bu bireylerde hastalık gelişme riski %70 daha fazladır (1).

Otoimmün tiroiditte hastalar asemptomatik olabileceği gibi guatr, hipotiroidi, hipertirodi gibi değişken klinik semptomlar ile başvurabilirler. (7)

Otoimmün tiroidit hastalığı ile ilgili sendromlar 3 gruba ayrılabilir

1) Guatr, hipertiroidizm ve birçok hastada oftalmopati ile giden Graves hastalığı.

2) Hipotiroidizm veya ötiroidizm ile birlikte seyreden, sıklıkla guatrın da eşlik ettiği Hashimoto tiroiditi (kronik lenfositik tiroidit), (Hastalarda anti-TPO ve anti-Tg antikoru sıklıkla pozitifdir, bazı hastalarda TSH-R antikoru pozitifliği saptanabilir.)

3) Otoimmün tiroid yetmezliği veya miksödem

2.4.1. Hashimoto Tiroiditi

2.4.1.1. Tanım

Hashimoto tiroiditi, ilk olarak Hakaru Hashimoto tarafından 1912 yılında bazı bulguları ile tiroidektomi yapılan dört kadın hastanın patoloji sonucu ile tanımlanmıştır. Hashimoto tiroiditi, yüksek tiroid antikoru, guatr veya atrofik tiroid bezi bulguları ve sıklıkla tiroid fonksiyon bozuklukları ile klinik bulgu veren tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize organ-spesifik otoimmün bir hastalıktır. 1952'li yılların sonlarına doğru Hashimoto tiroiditin çok nadir olduğu düşünülmekteyken, günümüzde en sık görülen otoimmün hastalık olup sıklığı 1/100 dir (1).

Yaşamın ilk üç yılında bildirilen vakalar olmasına rağmen, hastalık daha çok 6 yaşından sonra görülür, yaşla artar ve adolesan dönemde pik yapar, okul çocuklarının %1-2'sinde ve ergenlerin %4-6'sında pozitif otoimmün antikoru mevcuttur (11, 12). Çocuk ve adolesanlarda en sık pubertenin erken ve orta dönemlerinde görülür (13). Kızlarda erkeklere göre 2-4 kat daha fazla görülür (8).

Hashimoto tiroiditi bazı hastalıklarla beraber seyredebilir. Tip 1 diabetli çocukların %20'sinde antitiroid antikor pozitifliği, %5'inde ise TSH yüksekliği bulunmuştur. Ayrıca hastalık otoimmün poliglanduler sendromun (OPS) bir parçası olabilir. OPS tip 1 olgularının %10'unda Hashimoto tiroiditi bulunur (9). Hashimoto tiroiditi, diyabet ve/veya adrenal yetmezliğin bir araya gelmesi ile oluşan OPS tip 2 nadiren çocukluk çağında ortaya çıkabilir.

2.4.1.2. Patogenez ve Etiyoloji

A- Predispozan Faktörler

Her ne kadar Hashimoto tiroiditlerinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılmasa da genetik yatkınlık, gebelik, ileri yaş, enfeksiyonlar, radyasyon maruziyeti, yüksek iyot alımı otoimmün tiroiditli bireylerde gösterilmiştir (12).

1. Genetik Faktörler

Otoimmün tiroiditin çocukluk çağında spesifik bir genetik geçişi tanımlanmamıştır; ancak ailevi olduğuna dair kuvvetli bulgular vardır. Hashimoto tiroiditli hastaların birinci derece akrabalarının yaklaşık yarısında tiroid antikorları saptanmıştır (12, 14). Hastalığın monozigotik ikizlerde görülme sıklığı ise %30-60 olarak rapor edilmiştir (14, 15).

Hashimoto tiroiditi ile bazı HLA antijen grupları, Protein tirozin fosfataz-22 (PTPN-22), sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA4) birlikteliği genetik yatkınlık zemininde hastalığın geliştiğini düşündürmektedir (13, 15, 16)

2. Genetik Olmayan Faktörler

Endojen Faktörler:

Hashimoto tiroiditlerin kadınlarda daha sık görülmesi nedeni ile patolojisinde seks hormonlarının etkisi düşünülmüştür. Fakat yaşlı kadınlarda gençlere göre daha sık görülmesi östrojenin gerçek bir predispozan faktör olmadığını göstermektedir.

Strese bağlı artan kortizol düzeylerinin immün sistemin baskılanmasına ve takiben immün hiperreaktivite ile bu hastalığa yatkınlık yaratabileceği düşünülmektedir (15).

Ekzojen Faktörler:

Enfeksiyonların doku hasarı ve moleküler benzerlik yoluyla otoimmüniteyi başlattığı düşünülmektedir (17). Buna karşın hayvan deneylerinde enfeksiyon birlikteliği gösterilememiş ve insanlarda Hashimoto tiroiditi etyolojisinde rol oynayabilecek bir ajan belirlenememiştir (15, 18).

Otoimmün tiroidit prevalansı iyot alımı ile doğru orantılıdır. Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri gibi iyot alımı yüksek ülkelerde hastalık sıklığının arttığı saptanmıştır. İyot eksikliği olan bölgelere iyot desteği sağlanması ise bu bölgelerde tiroidit sıklığında üç kat artışa neden olmuştur. Diyetle fazla miktarda iyot alımı tiroide karşı gelişen otoimmüniteyi arttırmaktadır. Hafif iyot eksikliğinin ise otoimmün tiroid hastalıklarından koruduğu saptanmıştır (17)

Kanser ve kronik hepatit tedavisinde kullanılan interferon α , interlekin-2 ve granülosit-makrofaj koloni uyaran faktör gibi maddelerin otoimmün olayı aktive ettiği saptanmıştır (19). Lityumun T hücre üzerindeki direkt etkilerinden dolayı otoimmün tiroiditi alevlendirdiği gösterilmiştir (20).

Otoimmün tiroidit patogenezinde hücrel ve humoral immünite birlikte rol oynar (21). CD4 (+) T hücrelerinin bu hastalıkta iki rolü bulunmaktadır. İlk görevi antikor üretimine yardımcı olmaktır (Th 2 fonksiyonu). T hücreleri tiroid antijenleri ile reaksiyona girerek aktive olur ve tiroid antikor yapımını uyarır (22). T hücrelerinin ikinci görevi tiroid hücre yıkımındaki sitotoksik etkileridir (Th 1 fonksiyonu). Bu hücreler tiroid hücre apoptozisini direk olarak uyarma özelliğine sahiptir. Supresör özelliğe sahip CD8 (+) T hücreleri ise otoimmün tiroiditlerde çok azalmıştır. Bu hücrelerin azalması organizmanın kendi doku antijenlerine karşı olması gereken toleransın azalmasına yol açmaktadır (23).

Otoimmün tiroid hastalıklarının uluslararası kabul edilmiş sınıflandırması yoktur ve etiyopatogenezi tam olarak tanımlanamamıştır. Bazı araştırmacılar Hashimoto tiroiditini histolojik bir tanı olarak kabul etmektedir.

Etiyolojik olarak Hashimoto tiroiditi primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir (1).

PRİMER HASHİMOTO TİROİDİTİ

Primer Hashimoto tiroiditi en sık görülen şeklidir. Klinik ve patolojik olarak altı alt formu vardır (Tablo 1). En sık görülen klinik bulgu guatrdir. Patolojik olarak tüm alt gruplarda tiroidin lenfosittik infiltrasyonu mevcuttur. Primer Hashimoto tiroiditi izole veya diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte olabilir.

SEKONDER HASHİMOTO TİROİDİTİ

Sekonder Hashimoto tiroiditi çoğu zaman iyatrojeniktir ve immunomodülatör ilaçlar ile tetiklenir.

Tablo 1. Hashimoto tiroiditinin klinik-patolojik spektrumu

PRİMER	İzole	Klasik form Juvenil form Fibröz Varyant IgG4 ilişkili formu Hashitoksikoz formu Ağrısız tiroidit
	Diğer otoimmün hastalıklarla birlikte	
SEKONDER	Hepatit C enfeksiyonu için interferon-alfa tedavisi Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar	

2.4.1.3. Klinik

Amino ve Tada, Hashimoto tiroiditini klinik evresine göre dört gruba ayırmaktadır (24).

1) Subklinik otoimmün tiroidit: Erken dönem olup guatr yoktur ya da bezde çok hafif büyüme vardır. Tiroid fonksiyon testleri normaldir. Bu evrede kronik tiroidit lehine tek bulgu tiroid antikorlarının varlığıdır.

2) Kronik otoimmün tiroidit: Hastalığın hafif şiddetli olduğu dönemdir. Antikorlar pozitifdir, küçük veya orta derecede guatr vardır ve serttir. Hasta ötiroid, hipotiroid veya hipertiroid olabilir.

3) Klasik Hashimoto hastalığı: Hastalığın ileri evresidir. Antikorlar pozitifdir. Guatr büyük ve serttir. Hasta ötiroid, hipotiroid veya hipertroid olabilir.

4) Atrofik tiroidit: Hastalığın son evresidir. Antikorlar pozitifdir, guatr yoktur ve hasta hipotiroidiktir. Sıklıkla dikkati çeken bir piramidal lob ile birlikte, guatr genellikle bilateraldir. Doku parçası açık sarımsı ve pembemsi renkte ve lastik kıvamında bir sertliktedir. Kapsüler yüzey genellikle hafifçe lobüledir ve çevresindeki yapılara yapışmaz.

Çocuk ve adolesanlarda otoimmün tiroiditin ilk klinik bulgusu guatra eşlik eden ötiroidizm, hipertroidizm, hipotiroidizm veya guatsız hipotiroidizm ile karakterizedir. Guatr varlığı tanıda yardımcıdır. Guatr hormonal veya immunolojik bir uyarı, inflamatuvar, proliferatif, infiltratif ve metabolik bozukluklar sonucu tiroid bezinde büyüme hali olarak tanımlanmaktadır (25).

Genellikle palpasyonda lastik kıvamında, yüzeyi düzensiz ve ağrısızdır. Tiroid bezi diffüz olarak büyümüş olabileceği gibi bez içinde tek veya multiple nodüller de saptanabilir. Hastalığa servikal lenfadenopatiler de eşlik edebilir. Atrofik tiroiditlerde hipotiroidizme daha sık rastlanır (26).

Hastalığın erken dönemlerinde tirotoksikoz bulguları gelişebilir. Kendiliğinden düzelmeye eğilimindedir. Hastaların %5-10'unda oftalmopati saptanır. Hipertiroidi ile seyreden otoimmün tiroiditler genellikle tirotoksikoz geliştiğinde tanı alır. Klinikte çocuklarda ciddi semptomlar olabilir. Hassas ve büyümüş bir tiroid bezi mevcuttur. Tiroid otoantikorları sıklıkla pozitifdir (27).

Hashimoto tiroiditine bağlı tirotoksikozlu 8 çocukta yapılmış bir çalışmada tirotoksik fazın 31-168 gün arasında değiştiği, bu çocukların 3 tanesinde ortalama 46 gün sonra hipotiroidi geliştiği, diğer 5 çocuğun ise ötiroid kaldığı saptanmıştır (28).

Hipotiroidizme bağlı kabızlık görülebilir. Cilt kuru, incelmış, tırnaklar ince ve kırılındır. Bradikardi ve EKG'de dalgalarının büyüklüğünde azalma tipik bulgulardır. Hipotiroidizmde anemi siktir. Konsantrasyon güçlüğü, depresyon diğer bulgularındandır.

Oligomenore ve/veya menometroraji siktir. Menstruel sikluslar sıklıkla anovulatuardır. Gebelikte hipotiroidizm çoğunlukla düşük ile sonuçlanır (20).

2.4.2. Graves Hastalığı

Graves hastalığında tipik olarak stimulan antikorlar bulunur ve hipertiroidizme sebep olur. TSH blokan antikorlar genelde kronik otoimmün tiroiditli olgularda görülmesine rağmen Graves hastalığında stimulan antikorlarla birlikte bulunabilirler. Her iki antikor arasındaki denge Graves hastalığının seyrini ve şiddetini belirler (17).

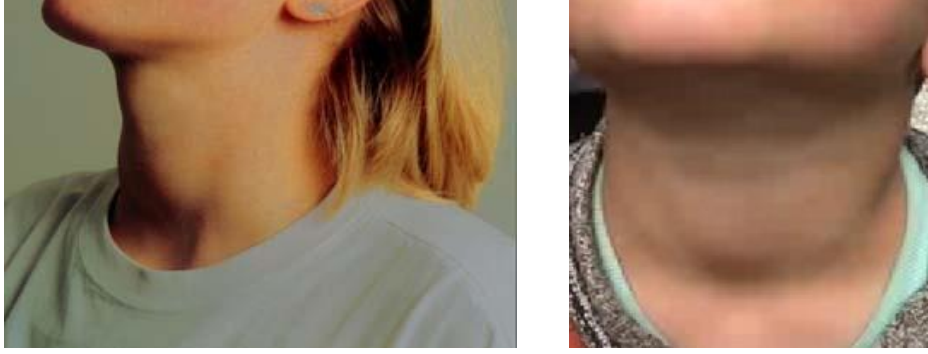
6p21, 2q33, 14q31, 18q21, 20q13 mutasyonları Graves hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Orta Asyalı çocuklarda HLA-DR B1*03 ve HLA-DR B1*08'in Graves hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (29).

Graves hastalığında klinik sinsi seyreder. Tanı almadan aylar önce başlayan sinirlilik, hiperaktivite, duygulanım bozukluğu ve okul performansında azalma gibi bulgular gözden kaçır. Guatr ise hemen her hastada bulunan ortak özelliştir.

Göz bulguları çocukluk çağında erişkinlere göre daha nadirdir ve daha az ciddidir. Propitozis, göz kapağı retraksiyonu, kemozis, konjuktival damarlanmada artış, periorbital ödem, göz sulanması, gözde ağrı ve diplopi en önemli göz bulgularıdır (30).

Çocukluk yaş grubunda hastalık başlamadan aylar önce göz bulguları ortaya çıkabilir. Graves hastalığında gelişen oftalmopatinin etyopatogenezi tam aydınlanmamış olmakla birlikte, etkilenen her iki dokuda da benzer antijenler olduğu ve immun yanıtın tiroid bezinden başka göz kasları ve retroorbital dokuyu da tuttuğu düşünülmektedir. Son yıllarda oftalmopati patojenezinden orbital yağ dokusunda eksprese olan TSH reseptörlerinin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (31).

Taşikardi, artmış nabız basıncı ve hipertansiyon özellikle ellerde fark edilen ince tremor, derinin terli ve sıcak olması, proksimal kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinin artması diğer belirgin bulgulardır. Graves hastalığı olan prepubertal çocukların, pubertedekilere göre boy ve kemik yaşındaki ilerleme daha belirgin bulunmuştur (32).



Şekil 1. Guatr örnekleri

2.4.3. Otoimmün Tiroidit Hastalığında Antikorlar

Otoimmün tiroiditte üç antijen büyük rol oynar. Bunlardan ilk saptanan Tg'dir. Tg 670 KD büyüklüğünde bir protein olup, otoimmün hücrelerinde T3 ve T4'ü de yapısında bulunduran bir protein yapısıdır. Tek bir protein gibi düşünülse de yapılan çalışmalarda Tg molekülünün kişiden kişiye farklılık gösterdiğini düşündürmektedir. Tg molekülünde bulunan 4 ila 8 adet epitopun, özellikle tiroid otoimmünitesinde rol aldığı düşünülmektedir. Tg antikorları (anti-Tg) otoimmün tiroid hastalığının güçlü bir bulgusudur (33). Bazen otoimmün hücrelerindeki hasarlanmaya paralel olarak dolaşıma yayılan Tg molekülleri dolaşımdaki antikorları bağlar ve dolaşımda çok miktarda antijen-antikor kompleksi olur. Bu gibi durumlarda özel tetkikler kullanılmadığı sürece serbest antikorlara rastlanmayabilir (34).

Çocuklarda; otoimmün hastalığının eşlik etmediği durumlarda çoğunlukla anti-Tg de saptanmaz. Ancak yaş ilerledikçe sağlıklı popülasyonda da anti-Tg antikorlarına rastlanabilir (34). Bununla birlikte bu sağlıklı gruptaki antikor yüksekliği ve otoimmün hücrelerindeki lenfosit infiltrasyonu birbirine paralel bir seyir izlemektedir. Hashimoto tiroiditi olan hastalarının %90'ında yüksek titrede Anti-Tg antikorları saptanırken tiroidin bir başka otoimmün hastalığı olan Graves hastalarında ise %50'sinde 1/2500 gibi yüksek titrelerde (35).

Tiroid otoimmünitesinde saptanan ikinci antijen TSH reseptörüdür (TSH-R). 764 amino asitlik bir glikoprotein yapısında olan bu reseptöre karşı gelişen tiroid reseptör stimulan antikorlar, TSH'nın etkisini taklit ederek Graves hastalığına yol açtıkları düşünülmektedir (36).

Anti-tiroid peroksidaz; otoimmün tiroidit hastalığında en önemli antijen-antikor sistemidir. Tiroid peroksidaz enziminin antijeni mikrosomal antijendir buna karşı oluşan antikor anti-TPO'dur (37). mRNA'nın farklı alternatif kesilmesi ile 101 ve 108 KD olarak iki protein oluşturur. TPO otoimmün hücrelerinde yüzeyinde sitoplazmik olarak bulunur, kompleman aracılıklı sitotoksitide ve antikor bağımlı hücre aracılıklı sitotoksitide rol alır. Antikorların intrasitoplazmik olarak TPO ile bağlanması antikorların hücre içinde de etkili olduğunu gösterse de in vivo olarak bu özelliğin önemi belirsizdir. Antijen üretimi otoimmün hücrelerinin TSH'nın ve lektinlerin olduğu bir ortamda interferon- γ tarafından indüklenebilir. Hashimoto tiroiditinde hastaların hemen hemen tamamında anti-TPO mevcuttur. Bununla birlikte yaş ile birlikte sağlıklı toplumda da anti-TPO'ya rastlanabilir. Yapılan 20 yıllık bir survey çalışmasında erişkin kadınların % 26'sında ve erişkin erkeklerin %9'unda anti-TPO ve/veya anti-Tg antikoruna rastlanmıştır (38). Bu antikorun varlığında, özellikle TSH yüksekliği de eşlik ediyor ise izlemde gelişebilecek hipotiroidizm için risk teşkil ettiği gösterilmiştir.

Anti-TPO antikoruna olan hastaların çoğunda anti-Tg antikoruna da rastlandığından otoimmün tiroidit hastalığı şüphelenilen hastalarda anti-TPO bakılması önemli bir adımdır. Ancak anti-Tg için geçerli değildir (39). Otoimmün tiroid hastalığında en sık ve en önemli rolleri üstlenen bu üç antijenin de otoimmün hormonunun üretim safhasında yol alıyor olması dikkat çekicidir.

Na^+/I^- taşıyıcısı (NIS) antikorlarının geliştiği bir başka proteindir. Graves hastalığında daha sık olmak üzere antikorlar NIS'e karşı da gelişebilir (40). Graves hastalarının 1/3'ünde bu antikorun olduğu düşünülse de bu antikorların hastalık üzerindeki etkisi henüz ortaya konmamıştır. Benzer şekilde yapılan araştırmalarda otoimmün bezinde daha çok aktivite gösteren bölümlerde, NIS aktivitesinde bir değişiklik saptanmamıştır. Bu bulguya dayanarak NIS antikorlarının in vivo olarak hastalığın gelişmesinde etkili olmadığı düşünülmektedir (38). Ancak hastalığın ileri dönemlerinde otoimmün epitel hücrelerinde NIS ekspresyonunun sitokinler ile azaldığı ve sonuçta klinik tablonun alevlendiği ve otoimmün içinde sentezlenen sitokinlerin bu sayede hastalığın patogenezinde önemli yer tuttuğu düşünülmektedir (41).

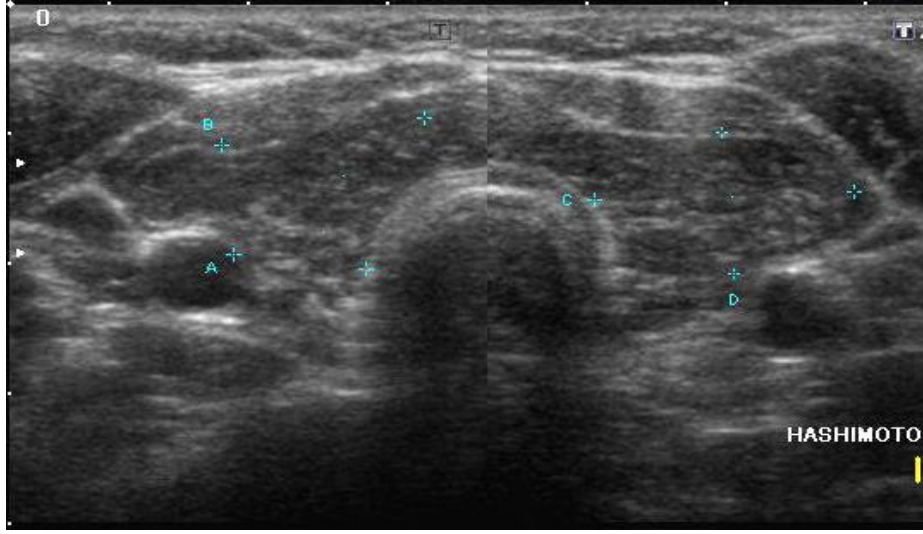
2.4.4. Otoimmün Tiroiditte Tanı

Otoimmün tiroidit tanısı serumdaki tiroid hormonu, TSH ve antitiroid antikor düzeyleri ile konur. Subklinik veya hipotiroidizmde TSH düzeyleri yüksektir. Hastalığın ilk evrelerinde hasar görmüş tiroid bezinden T4 ve T3 deşarjı ile ortaya çıkan kısa süreli hipertiroidizm görülebilir. TSH çok baskılanmış ve tiroid hormon düzeyleri artmıştır. TRH uyarısına TSH yanıtı düşüktür. Sintigrafide radyoaktif iyot tutulumu tirotoksik fazda azalmıştır. Bu durum toksik tiroiditi, Graves hastalığından ayırmada yardımcıdır (55). Graves hastalığında serum total ve serbest tiroid hormon düzeyleri artmış, TSH düzeyleri çok baskılanmıştır. Ancak çocukluk çağında olguların çoğunda TSH ve tiroid hormon seviyeleri normaldir (38).

Tanıda tiroid bezine karşı antikorların varlığı önemlidir. Olguların %20-50'sinde anti-Tg pozitifliği, %90'ında ise anti-TPO pozitifliği saptanır (35).

Graves hastalığında tanı anında genelde pozitif olan TSH reseptör antikorları tanıda yardımcı bir parametredir. Ancak tanı anında negatif bulunursa birkaç hafta sonra pozitifleşebileceği göz önüne alınarak yinelenmelidir. Bu gecikmenin hastalığın başlangıcında antikor sentezinin tiroid bezindeki lenfositler içinde olması nedeniyle antikorların dolaşıma geçmemesi veya antikorlar dolaşımdaki çözünebilir TSH reseptörlerine bağlandıkları için ölçülememesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (42). Anti-Tg ve anti-TPO antikorları Graves hastalığı için sensitif ve spesifik özellik taşımaz. Bu antikorlardaki yükseklik Hashimoto tiroiditli hastalarda Graves hastalığı olan hastalardan daha belirgindir (40)

Otoimmün tiroiditlerin ultrasonografik incelemesinde hiperekojen patern gösteren büyümüş tiroid bezi saptanır. Bu incelemede nodüler görünüm saptanması durumunda sintigrafi önerilir (43).



Şekil 2. Hashimoto tiroiditinin ultrasonografik görüntüsü

2.4.5. Tedavi

Hashimoto tiroiditinin tedavisi, hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre değişmektedir.

2.4.5.1. Ötiroid Vakaların Tedavisi

Ötiroid ve küçük olan guatrların tedavisiz olarak izlenmesi önerilmektedir. Büyük, semptomatik ve kozmetik problemlere neden olan guatrlara Na L-tiroksin tedavisi verilir (8). Ancak küçük sert ve fibrotik guatrlar, Na L-tiroksin tedavisine cevap vermezler (73). Rother ve arkadaşları çocuk ve ergenlerde Na L-tiroksin tedavisinin sadece belirgin hipotiroidizmi olan hastalarda tiroid hacmini küçülttüğünü, ötiroid ve kompanse hipotiroidizm olan hastalarda tiroid hacminde belirgin küçülme yapmadığını, dolayısıyla bu hastalara tiroid hacmini küçültmek amacıyla tedavi verilmesini önermediklerini belirtmektedir (44).

2.4.5.2. Subklinik (Kompanse) Hipotiroidisi Olan Hastaların Tedavisi

Kompanse hipotiroidizimli vakaların tedavi endikasyonları ile ilgili kesin deliller ve görüşler bulunmamaktadır (45). Erişkin yaş grubunda TSH düzeyi 10 mIU/ml ve üzerinde olan vakalarda tedavi önerilmektedir. Bu hastalarda tedavi ile serum lipid düzeylerinin düştüğü ve hipotiroidinin kliniğe henüz yansımamış bulgularının tedavisinin mümkün olduğu, hayat standartlarının iyileştiği

bildirilmektedir (45). Kompanze hipotiroidinin hipotiroidiye ilerleme riskinin olması da bu tedavi yaklaşımını destekler. TSH düzeyi 5–10 mIU/ml olan hastalar klinik olarak takip edilebilir veya hastalar tek tek ele alınarak gerekli vakalarda tedavi başlanabilir (46). Özellikle tiroid otoantikör titresi yüksek olan hastalarda yüksek hipotiroidizm riski nedeniyle Na L-tiroksin tedavisi verilmesi önerilmektedir.

Çok iyi dökümente edilmemekle beraber Na L-tiroksin tedavisinin de potansiyel yan etkileri vardır. Özellikle tedavi ile TSH'nın normalden daha fazla baskılanması ile subklinik hipertiroidizme bağlı yan etkilerden bahsedilmektedir. Çocuk ve ergen yaş grubunda bu konuda yapılmış çalışma sayısı azdır.

Çocuk ve ergen yaş grubunda bu konuda yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada farklı sonuçlar bildirilmiştir. Radetti ve arkadaşları Na L-tiroksin tedavisi alan ötiroid 20 çocuk ve ergende kemik mineral dansitesinin azaldığını göstermişlerdir (47).

2.4.5.3. Hipotiroidi Kliniği Olan Hastaların Tedavisi

Hipotiroidizm bulgusunun varlığında 50-150 mg/gün levotiroksin replasmanı gerekmektedir. Guatr genelde tedaviye yanıt olarak küçülse de yıllarca küçülmeden de kalabilir. Ötiroid olan hastalardaki büyük bir guatr da tiroksin replasmanı ile küçülebilir. Hastalar tedavi alsın ya da almasın antikör seviyeleri dalgalı bir seviye gösterebilir (48).

2.4.5.4. Hipertiroidi Kliniği Olan Hastaların Tedavisi

Hashimoto tiroiditinin hipertiroidi döneminin (Hashitoksikozis) tedavisi klinik bulgulara dayanmaktadır. Semptomatik vakalarda propranolol verilebilir. Ancak HT' de Graves hastalığının eşlik ettiği semptomatik hipertiroidi düşünülmüyorsa, antitiroid tedavi de verilir. Hipertiroidi genellikle geçici olduğundan ve izlemde ötiroidizm veya hipotiroidizm görülebileceğinden hastalar yakından izlenmeli, hipotiroidizm geliştiğinde tedaviye replasman tedavisi eklenerek antitiroid tedavi kesilmelidir.

2.5. Over ve Fonksiyonları

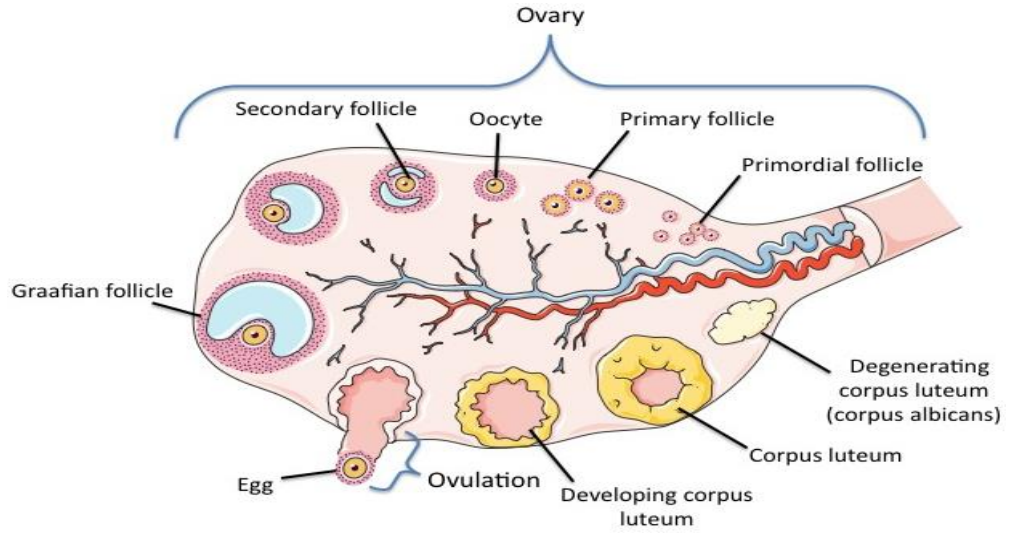
Overin fizyolojik görevi ovülasyon ve steroid hormonlar olan östradiol (E2) ve progesteronun (P) üretimidir. Her iki aktivite de sürekli tekrarlayan foliküler olgunlaşma, ovülasyon ve korpus luteum oluşumu ve gerilemesi fonksiyonlarıyla bütünleşmiştir (49).

2.5.1. Over Embriyogenezi

Overler fetal yaşamın erken dönemlerinde farklılaşmaya başlar. Gebeliğin dördüncü haftasında oluşmaya başlayan oositlerin sayısı gebeliğin beşinci ayında 7 milyona ulaşır. Doğumda over yaklaşık 1 milyon aktif folikül içerir ve bu sayı menarş ile birlikte 500.000'e düşer. Sonrasında ayda 1000 folikül olacak şekilde azalmaya devam eder ve 35 yaşından sonra daha yüksek bir oranda düşüş meydana gelir (49).

2.5.2. Folikülogenez

Foliküler gelişim yaklaşık üç aylık dönemi kapsar. Ovülasyondan üç ay önce overlerde yaklaşık 300 civarında folikül büyümeye ve gelişmeye başlar. Bu aşamada gelişim gonadotropik hormonlardan bağımsızdır. Bu 300 folikülün % 90 kadarı dejenere olurken kalan 30 kadarı siklusun başlangıcında antral folikül aşamasında Foliküler stimulan hormon (FSH) etkisine hazır olur (50). Bunlardan da bir tanesi dominant folikül olacak, diğerleri atreziye uğrayacaktır. Böylece yeni folikül 60 günde 1 mm'lik, takip edilen siklustan bir önceki luteal fazda 4- 6 mm'lik ve foliküler fazın sonunda da 20 mm'lik boyuta ulaşır. Primer oosit ovülasyon tetikleninceye kadar birinci mayoz bölünmenin profazında diploten aşamasında bekler. FSH etkisi altındaki folikül gelişimini sürdürdükçe artan östradiol (E2) düzeyi lüteinize edici hormon (LH) salgısını tetikler. LH uyarısı ile birinci mayoz bölünme tamamlanır ve ovülasyon gerçekleşir. Sekonder oosit artık ikinci mayozun metafaz aşamasında beklemektedir. Fertilizasyon gerçekleşirse oosit ikinci mayoz bölünmesini de tamamlar (51).



Şekil 3. Folikülogenez

2.5.3. Menstrüel Siklus

Menstrüel siklus; mens ile başlayıp LH pikine kadar devam eden foliküler faz, LH pikinden yeni mens dönemine kadar olan luteal faz olmak üzere ikiye ayrılır.

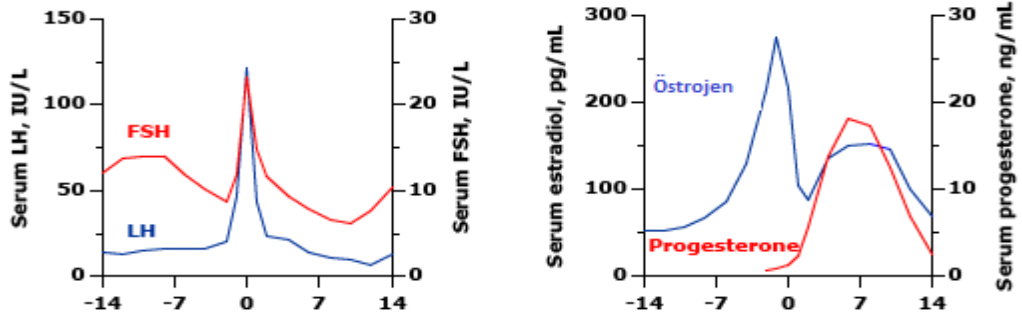
Erken foliküler fazda over en az hormonal aktiviteye sahiptir. Östradiol ve progesteron düşük seviyelerdedir. E2 ve progesteronun negatif geribildirim etkisi ile Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salgılanması ile FSH konsantrasyonu %30 artar. Bu düşük artış siklustaki dominant folikülün oluşması için gereklidir (52).

Mid-foliküler fazda FSH salgısının artışı folikülogenezis ve östradiol yapımını artırır. Folüküller antral folikül formuna girerler, granulosa hücreleri hipertrofiye uğrar ve FSH stimülasyonu sonucunda aromataz ve inhibin-A'nın uyarılmasıyla ötradiol seviyeleri artar. östradiol seviyelerindeki bu artışın hipotalamus ve hipofize yaptığı negatif geri bildirim sayesinde FSH, LH seviyeleri düşer.

Geç foliküler fazda dominant folikül seçilir, FSH overde LH reseptörlerini artırır ve overden IGF-1 gibi büyüme faktörleri salgılanmaya başlar.

Luteal fazda oosit ilk mayoz bölünmesini gerçekleştirir. Over hormonların negatif geri bildirim etkisi ortadan kalkar ve pozitif etkisiyle LH piki oluşur ve FSH seviyesinde hafif bir artış meydana gelir. Bu negatif geri bildirim mekanizmasının pozitif geri bildirim mekanizmasına dönüşümünün fizyolojisi tam olarak

anlaşılamamıştır. LH pikiyle oosit folikül yüzeyinde belirgin hale gelir ve tubadan uterusu doğru yol almaya başlar. Folikülün rüptüre olması ve oositin oluşmasının LH pikiyle yakından ilişkili olması nedeni ile serum ve idrar LH seviyeleri ovulasyonu göstermede kullanılır. Oosit belirginleşmeden hemen önce granuloza hücrelerinden progesteron salınımı başlar ve LH pikini sonlandırır. Orta ve geç luteal fazda korpus luteumdan salgılanan progesteron LH seviyelerini azaltır. İnhibin-A korpus luteumdan salgılanarak mid-luteal fazda pik yapar. İnhibin-B nerdeyse hiç yoktur. Fertilize olmamış oositte corpus luteumdan progesteron ve östradiol sentezi azalır. Endometrial kan akımını azalır ve mens oluşur (53).



Şekil 4. Menstrüel siklus fazları

2.5.4. Over Rezervini Değerlendirme

Literatürde over rezervinin değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur. Over rezervini göstermede kullanılan testler endokrinolojik olarak şu şekilde sınıflandırılabilir;

STATİK TESTLER

- Bazal serum inhibin-B
- Anti-müllerian hormon
- Bazal FSH/ LH
- Bazal serum FSH
- Bazal serum E2

DİNAMİK TESTLER

- GnRH ile stimülasyon testi

ULTRASONOGRAFİK BELİRTEÇLER

- Over hacmi
- Bazal antral folikül sayısı
- Over stromal kan akımı
- Over biyopsisi

2.5.4.1. Statik Testler

2.5.4.1.1. İnhibin-B

İnhibinler teka ve granüloza hücrelerinden salgılanan heterodimerik glikopeptidlerdir. Pitüiter bez üzerinden FSH salınımını inhibe eder. Salınımı geç puberteden itibaren gonadotropin uyarısına yanıt olarak başlar. Salınımı FSH ile korelasyon gösterir (54). Foliküler fazda salınımı başlar, LH piki ile birlikte en yüksek konsantrasyona ulaşır, dolayısıyla folikülogenezi gösterdiği düşünülmektedir (55). İnhibin-B over rezervini göstermede rutin kullanımı önerilmese de, FSH düzeyi normal olan infertil hastalarda düşük inhibin-B düzeyleri başarısız in vitro fertilizasyon ile ilişkilidir (56).

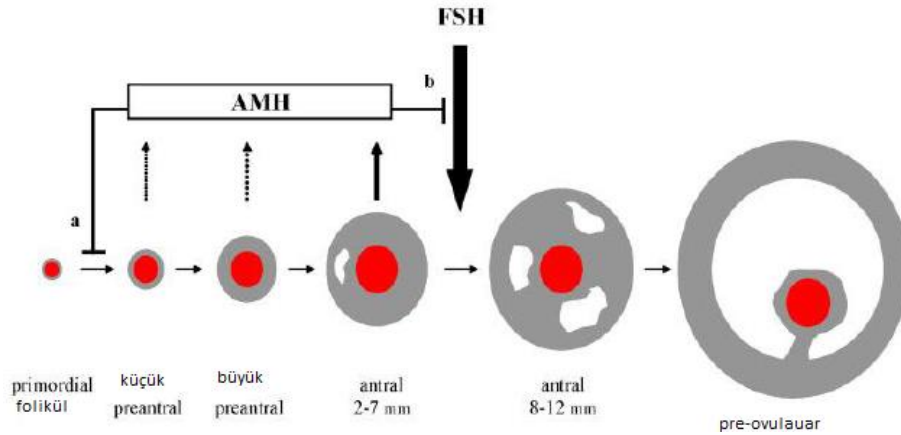
2.5.4.1.2. Anti-Müllerian Hormon

Anti-müllerian hormon (AMH) intrauterin dönemde mülleryan kanalların gerilemesini ve fetusun dişi yönde gelişmesini sağlar. Menapoza kadar preantral ve boyutu 4 mm' ye kadar olan küçük antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından salgılanır. Gonadotropinden bağımsız foliküler büyüme safhalarında izlenen AMH salınımı, foliküller FSH'ya cevap verir hale gelinceye kadar (6-8 mm oluncaya kadar) devam eder (57). Foliküler büyümenin sağlanmasını ve dominant olmayan folikülün gelişmesini engeller (58). Atretik foliküller ve teka hücreleri tarafından üretilmez. AMH' nın salınımının gonadotropinden bağımsız oluşu diğer over rezerv testleri ile kıyaslandığında büyük bir avantajdır. Normal ovulatuvar ve infertil

kadınlarda ne siklus içinde ne de sikluslar arasında farklılık göstermez. Siklusun herhangi bir gününde düzeyi ölçülebilir (59).

AMH düzeyi 25 yaşına kadar yükselerek devam eder ve 25 yaşta pik yapar (60). İlerleyen yaşla birlikte primordial folikül havuzunun azalması ile AMH düzeyleri de düşer ve menapozla birlikte ölçülemeyen düzeylere iner. AMH primer over yetmezliği ile yakından ilişkilidir (61). Literatürde erişkin kadınlara over rezervi ve düşük over cevabını göstermede en etkili belirteç olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur. Ancak AMH'nin kullanımını kısıtlayan tek faktör normal serum düzeyi için uluslararası bir standart olmamasıdır.

Polikistik over sendromlu (PKOS) adolesan hastalarda AMH belirgin yüksek bulan çalışmalar mevcuttur (62, 63). AMH'nin PKOS' lu hastalarda sınır değeri 60,15 pmol/L dir. Villaroel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AMH' nin PKOS tanısı için sensitivitesi %64, spesifitesi %89.8 olarak bulunmuştur. Pigny ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise AMH' nin sınır değeri 60 pmol/L olarak bulunmuştur (63).



Şekil 5. AMH'nin foliküllerden salınımı

2.5.4.1.3. Bazal FSH Değeri

Erken foliküler fazda ölçülen bazal FSH over rezervini belirlemek için kullanılan en basit ve yaygın testtir. Bazal değerler siklusun 2-4. günleri arasında bakılır. Değerler ilerleyen yaşla birlikte artmaya başlar. FSH'nin yüksek değerleri (>10-20 mIU/mL) over uyarısına zayıf cevap ve gebelik oluşum şansının azalması ile ilişkilendirilmektedir (64).

Bazal FSH'nin kontrolü inhibin, aktivin, E2, foliastatinler gibi birçok faktör tarafından düzenlendiğinden, over rezervinin indirek göstergelerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Sikluslar arası değişkenliğin fazla olması, laboratuvarlar arasında kullanılan testler arasındaki farklılıklar ve belirgin prediktif bir eşik değerinin olmaması bazal FSH ölçümünün klinik değerini azaltmaktadır (65).

2.5.4.1.4. Bazal FSH/LH Oranı

Siklusun 3. gününde yapılan testlerle belirlenen FSH/LH oranının over rezervinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği artmış bir FSH/LH oranının azalan over rezervinin göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (66). FSH, LH'dan önce ya da over rezervinin azalmasından önce yükselmeye başladığından FSH/ LH oranındaki artış over yaşlanmasının ve over rezervindeki azalmanın ilk belirtisi olabilir (65). LH/FSH oranının yüksek olması ise erişkin hastalarda invitro fertilizasyon (IVF) ile gebeliğin başarısını ve over rezervinin iyi olduğunu gösterir (67).

2.5.4.1.5. Bazal Östradiol Değerleri

Siklusun 3. gününde yapılan bazal E2 seviyesinin over rezervinin indirek bir belirteci olduğu var sayılır. Bununla birlikte başka bir çok çalışmada bazal E2' nin over rezervini göstermesi açısından klinik olarak uygulanabilir olmadığı, foliküler gelişme ile önemli bir korelasyon göstermediği gösterilmiştir (68, 69).

E2'nin foliküler aktivitenin bir göstergesi olduğu kabul edilir. Ancak menstrüel siklusun erken döneminde artan E2, foliküler gelişimin üçüncü günü ile uyumlu olamayacak şekilde folikülogenezin ilerlemiş olduğunu düşündürebilir. Bu durum hızlı folikülogeneze bağlı olabildiği gibi, PKOS'ta olduğu gibi her birinden az miktarda olmakla birlikte, çok sayıda antral folikül tarafından salgılandığı için artan östrojen düzeyini de gösteriyor olabilir (70).

2.5.4.2. Dinamik Testler

2.5.4.2.1. GnRH Uyarı Testi

Siklusun 2. veya 3. günü yapılan 1 mg leuprolid asetatı (subkutan) takiben 24 saat sonra E2, inhibin-B, FSH ve LH' da oluşan değişiklikleri baz alır. E2'deki artış foliküler kümenin büyüklüğü ile ilişkilidir. Eğer over rezervi düşükse E2'deki artış da daha az olacaktır. Ravhon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada bazal ve stimülasyon sonrasındaki inhibin-B değerleri toplamı ve E2 değişiminin verilen yanıtla ilişkili olduğu gösterilmektedir (70, 71). Test süresince artan E2 over cevabı ile ilişkili görünse de pahalı bir test oluşu yaygın olarak kullanımını engellemektedir.

2.5.4.3. Ultrasonografik Görüntüleme

Over rezervinin ve cevap yeteneğinin değerlendirilmesinde antral folikül sayısının (AFS) AMH kadar değerli olduğu gösterilmiştir. Ancak çocuk ve adolesanlarda transvaginal ultrasonografi yapılamadığı için periferik yerleşimli foliküller sayılmaktadır. Over boyutları ve folikül sayısı puberte evresi ile birlikte artış göstermektedir (72).

PKOS'ta her iki overde, sayısı 12 veya daha fazla olan çapı 2-9 milimetre arasında değişen folliküller veya ovarian hacimde artış ($>10 \text{ cm}^3$) saptanmıştır (73). Over yetmezliği olan kadınlarda antral folikül sayısı ve over hacimde belirgin azalma saptanmıştır. AFS ve AMH'nın birlikte çalışılmasının over rezervini göstermede etkili tetkiklerden biri olduğu düşünülmektedir (74).

2.6. Primer Over Yetmezliği

Primer over yetmezliği over fonksiyonlarının 40 yaşından önce kaybıdır. Genetik mutasyonlar primer over yetmezliğe neden olabilir. Overlerin santral uyarımında defekt (hipogonadotropik hipogonadizm), radyasyon, kemoterapi, otoimmünite, multiple endokrin defektlere bağlı gerçekleşebilir. Kadınların yaklaşık %4'ünde overlere veya adrenal bezlere karşı antikor pozitifliği mevcuttur (75).

Adolesanlarda primer over yetmezliği tanısı için kesin bir görüş birliği yoktur. Her ne kadar bazı adolesanlarda ateş basması ya da vajinal kuruluk gibi

şikayetler belirtilmiş olunsada, primer over yetmezliği genellikle primer ya da sekonder amenore ile kendini gösterir. Amenore Őikayeti olan hastalarda primer over yetmezliği görülme oranı % 2-10 arasında değişiklik göstermektedir. Anormal uterin kanamalar, oligomenore (siklusun 35 günden fazla sürmesi), polimenore (siklusun 21 günden daha kısa sürmesi), yapısal olmayan nedenlere bağlı anormal uterin kanamayı (anovulatuvar sikluslar, iyatrojenik) kapsar (49). Anormal uterin kanaması olan kadınların yalnızca % 10'unda primer over yetmezliği geliŐse de, bu durum kemik sağlığı üzerine olumsuz etki edeceği için erken tanı önemlidir. Adolesanlarda amenore ve birbirini izleyen u ayda düzensiz mens olması durumunda ileri araştırma yapılmalıdır. Primer over yetmezliğinde en sık nedenler ise tiroid fonksiyon bozuklukları, PKOS, hiperprolaktinemidir. Ailede erken menapoz öyküsü de önemlidir, ailede erken menapoz öyküsü primer over yetmezliği için risk faktörüdür (76).

İdiopatik over yetmezliğin yaklaşık % 20'si Hashimoto tiroiditidir. Primer over yetmezliği olan hastaların tiroid antikörleri ve tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmelidir.

Primer over yetmezliği olan hastalarda adrenal beze karşı antikörler pozitifleŐebilir. Diyabet, miyastenia gravis, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve kuru göz de primer over yetmezliği ile ilişkili olabilir. Ovaryan antikör pozitif olabilir.

Primer over yetmezliği düşünülen hastalarda bazal FSH ve bazal E2, tiroid fonksiyon testleri, prolaktin düzeyleri bakılmalıdır. Gonadotropinler menopozal aralığa ulaşır (tipik olarak FSH >10-20 mIU/mL). E2 düzeyleri 50 pg/mL altında hipoöstrojenizm olarak değerlendirilir.

Anti-müllerian hormon ve inhibin-B primer over yetmezliği tanısında değerlidir (77). Yeni alıŐmalarda, AMH özellikle kemoterapi alan, over cerrahisi geçiren çocuklarda tedavi öncesi ve sonrası over rezervini değerlendirmede oldukça değer kazanmaktadır (78). Ancak inhibin-B menstrüel sikluslar arası deđerŐkenlik göstermektedir ve over rezervini göstermede AMH kadar önemli değerildir. Adolesanlara over rezervini gösteren menstruasyon düzeni, serum E2 değeri, AFS deđerŐkenlik göstermektedir (79).

2.6.1. Primer Over Yetmezliği ve Hashimoto Tiroiditi

Overler, organ spesifik olan veya olmayan otoimmün hastalıkların sıklıkla hedefindedir. Bu etkilenme sonucunda over fonksiyonları bozulur ve en son olarak primer over yetmezliği gelişir. Açıklanamayan infertilite, PKOS, endometriozis gibi primer over yetmezliği ile sonuçlanan hastalıklar da otoimmünite ile ilişkilidir.

Otoimmün hastalıklar içersinde primer over yetmezliği ile en çok ilişkili olan durum Hashimoto tiroiditidir (80). Primer over yetmezliği olan hastaların %20'sinde tiroid antikörleri pozitif saptanmış olup (2), Belvisi ve ark.'nın yaptığı çalışmada 45 primer over yetmezliği olan hastaların %40'ında tiroid antikörleri pozitif saptanmıştır (81). Otoimmün tiroiditi olan hastalarda ise ilerleyen yaşlarda primer over yetmezliği gelişme oranı ise %30 olarak bulunmuştur (82).

Tiroid hormon reseptörleri oositlerde de gösterilmiştir ve LH, insan koryonik gonadotropin (hCG) reseptörleri ile sinerjik etkiye sahiptir. FSH tarafından uyarılan bu reseptörler granülosa hücrelerinde uyarıcı etkiye sahiptir (örn.; progesteron sentezi) ve trofoblastlarda farklılaşmaya neden olur (83). TRH uyarısı ile oluşan hiperprolaktinemi GnRH'nın pulsatil sekresyonunun değişmesi, korpus luteumun LH cevabına ve yetersiz oluşumuna neden olur.

Hipotiroidi seks-hormon bağlayıcı globülini azaltıp, prolaktin sentezini arttırarak over fonksiyonlar etkiler (84). Hiptiroidizm menstrüel siklusta düzensizlikler ile ilişkilidir. Krasses ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipotiroidisi olan kadınların %23'ünde, kontrol grubunun %8'inde oligomenoro saptanmıştır. TSH seviyeleri ile menstrüel anormallikler arasında korelasyon saptanmıştır (85). Hipotiroidi Faktör VII, VIII, IX, XI üretimini azalttığı için menoraji ile ilişkilidir (86).

İnfertilite bir yıllık süreçte herhangi bir korunma yöntemi kullanmadan süregelen seksüel aktiviteye rağmen gebeliğin oluşmamasıdır. Hipertiroidi veya hipotiroidi ovulasyon mekanizmalarını etkileyerek, hormon metabolizmasını etkiler ve erken gebelik kaybı, infertiliteye sebep olur. TSH yüksekliği in vitro fertilizasyon başarısızlığı ile orantılıdır (87).

2.6.2. Primer Over Yetmezliği ve Polikistik Over Sendromu

PKOS santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstra glanduler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulmasına bağlı olarak reproduktif yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen ve kronik seyreden, gelecekteki yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kompleks bir hastalıktır (88). En sık görülen reproduktif endokrinolojik hastalıktır ve reproduktif dönemdeki kadınların %5-10 unda izlendiği düşünülmektedir (89). Aynı zamanda bu sendrom hayatı tehdit edebilecek örneğin; diyabet, koroner kalp hastalığı ve kanser ciddi sağlık sorunları ile de ilişkilidir, PKOS birçok genetik ve çevresel faktörlere bağlı, heterojen, androjen artışının görüldüğü, farklı şiddetlerde reproduktif ve metabolik bozukluğun görüldüğü bir klinik durum olarak özetlenebilir (90).

PKOS'un tam olarak patogenezi bilinmemektedir fakat gonadotropinlerin salgı bozukluğu ve steroidogenez kontrolünün bozulması ile karakterize kompleks, multigenetik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda hiperinsülinizimin hastalığın patogenezinde ve metabolik açıdan rol oynadığı gösterilmiştir. FSH ise granuloza hücrelerini uyararak androstenedionun östrona dönüşümünü sağlamaktadır. PKOS'lu hastalarda ovulasyonu sağlayan temel hormonlar olan LH ve FSH hormonlarının salgıları bozulmuştur ve LH, FSH'ya göre daha yüksek miktarlarda salgılanmakta böylece teka hücrelerinde androjen yapımı özellikle de androstenedion yapımı artmaktadır. Sonuçta daha fazla androstenedion periferel dokularda testosterona dönüşmektedir (91).

Hastalığın ilk bulguları genellikle ergenliğin normal değişiklikleri olarak kabul edilmektedir (63). Erişkin dönem PKOS ile klinik ve metabolik özellikleri benzese de adet düzensizliği, anovulatuvar siklüs ve akne normal adolesan dönemin sık görülen bulgularıdır, bu nedenle bu yaş grubu için tanı kriterlerinin belirlenmesi daha da zor olmuştur (91). Adolesanlardaki oligomenore genellikle fizyolojik kabul edilmekte ve hipotalamik-pituiter-over aksın immatüritesine bağlı olduğu düşünülmektedir fakat oligomenoresi olan adolesanlarda yapılan çalışmalarda bu adolesanların birçoğunda PKOS'un biyokimyasal belirteçlerinin mevcut olduğu ve genellikle hastalığın diğer klinik bulgularının geliştiği görülmüştür. Bir adolesanda oligomenorenin ilk adet tarihinden sonraki ilk 2 yıl içerisinde düzelmesi beklenir,

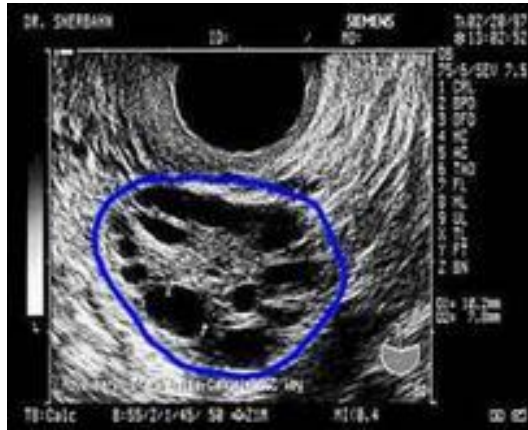
eğer bir hastada bu süre 2 yılı aşıyorsa PKOS'un erken klinik bulgusu kabul edilip hasta bu açıdan araştırılmalıdır (90).

Rotterdam kriterleri

- 1) Oligomenore
- 2) Hiperandrojenik klinik bulgular
- 3) Pelvik ultrasonda PKOS ile uyumlu görüntü.

Rotterdam kriterlerinin 3 tanesinden 2 tanesinin bulunması, aynı zamanda diğer endokrinolojik hastalıkların örneğin; geç başlangıçlı kongenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, tiroid disfonksiyonu, neoplastik androjen salgısı veya ilaca bağlı androjen fazlalığı ekarte edilmesi durumunda PKOS tanısı konmaktadır (92).

Ultrasonografik görüntülemelerde Marla E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PKOS bulgusu her iki overde toplam sayısı 12 veya fazla olan çapı 2-9 milimetre arasında değişen foliküller veya artmış ovarian hacim ($>10 \text{ cm}^3$) olarak kabul edilmektedir (93).



Şekil 6. Polikistik over görünümü

PKOS'un yarattığı hormonal dengesizlikler kronik bir ovulasyon bozukluğuna neden olmaktadır ve bu bozukluğun nedeni tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. PKOS'da en sık görülen adet düzensizliği şekli özellikle ergenlik çağından itibaren var olan ve genellikle gecikmeler veya uzun süren adet görememe dönemleri sonunda beklenmedik bir zamanda aşırı miktarda kanama görülmesidir. Adet düzensizliği PKOS'lu kadınların %75 inde görülen bir belirtidir (94).

PKOS kronik bir anovulasyon sorunu olduğundan üreme sorunlarını da beraberinde getirir. Bu sorun, ancak tedaviyle veya uzun denemeler sonunda gebe kalma şeklinde olabileceği gibi, bazı durumlarda gebeliğin düşükle sonuçlanması şeklinde de olabilmektedir. Gebe kalamama ve düşük yapma çok çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilen karmaşık bir durumdur. Gebe kalamama nedeniyle değerlendirilen çiftlerde PKOS %40 gibi yüksek bir oranda saptanmaktadır. PKOS ve tekrarlayan düşüklerin bağlantısı uzun zamandan beri bilinen ancak nedeni henüz yeni anlaşılmaya başlamış bir durumdur. PKOS'lu kadınlar zor gebe kalmakta ve gebelik oluştuktan sonra da doğal olarak var olan düşük yapma riskinden daha yüksek oranda düşük riskiyle karşı karşıya kalabilmektedirler. Bu durum tedaviyle sağlanan gebelikler için de geçerli olmaktadır. PKOS'da düşük yapma riskinin artmış olması, artmış olan insülin ve LH hormonu seviyeleriyle ilgili gözükmektedir. İnsülin seviyelerindeki artış bebek ve anne adayları arasında kurulan damarsal bağlantıları olumsuz etkilemekte ve bozulmuş plasenta-uterus iç tabakası ilişkisi özellikle ilk üç aylık dönemde düşüklere neden olabilmektedir (95).

Primer over yetmezliği nedenlerinden biri olan PKOS'da tiroid antikor pozitifliği birçok çalışmada saptanmıştır (3). Over fonksiyonları, tiroid fonksiyonları ve insülin direnci arasında yakın ilişki mevcuttur (4). PKOS ve otoimmün tiroidit arasındaki bağlantının patolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik olabileceği konusunda çalışmalar mevcuttur, ancak PKOS'un gen tanımı henüz yapılamamıştır. Ancak PKOS hastalarının otoimmün hastalık oranının artmış olduğuna ve over otoimmünitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. PKOS'lu hastaların kistik foliküllülerinde lenfositik infiltrasyon artışı ve ovaryan antikor pozitifliği saptanmıştır (96). Hefler-Frischmunt ve ark.'nın yaptığı çalışmada PKOS'lu hastalarda otoimmün seroloji (anti-histon, anti-dsDNA antikorları, vb.) artmış olarak saptanmıştır. Gleicher ve ark.'nın yaptığı çalışmada fonksiyonel antikorların, Graves hastalığında olduğu gibi sürekli uyarı ile PKOS gelişimine etki ettiği hipotezi ortaya atılmıştır (96, 97).

2.6.3. Primer Over Yetmezliği ve Otoimmün Ooforit

Otoimmün ooforit idipopatik primer over yetmezliği nedenlerinden biridir ve tanısı histolojik olarak veya dolaşımda antikorların gösterilmesi ile konur. Histolojik olarak foliküllerde lenfositik infiltrasyon mevcuttur. Epidemiyolojik araştırmalarda otoimmün ooforit, primer over yetmezliği olan hastaların %5'inde mevcuttur. Otoimmün ooforitli hastaların çoğu asemptomatiktir. Antikorların oositin granülosa ve teka hücrelerini hedef aldığı düşünölmektedir (98). Otoimmün ooforit en sık adrenal beze karşı oluşan antikorlar ile birlikte ancak otoimmün tiroiditle birlikteliğini gösteren çalışmalarda mevcuttur (98, 99).

3. MATERYAL ve METOT

Çalışmamıza 4063-TU1-14 sayılı proje ile 08 Temmuz 2014 tarih ve 102 sayılı karar ile Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Toplantısı'nda onay alınmıştır. Hasta yakınları ve hastalardan yapılacak işlem nedeni açıklanarak yazılı onam alınmıştır. Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 4063-TU1-14 proje numarası ile desteklenmiştir.

Süleyman Demirel Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği ve Genel Çocuk Polikliniğine Temmuz 2014-Kasım 2014 tarihleri arasında başvuran 30 Hashimoto tiroiditi olan adolesan hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu ise 30 sağlıklı adolesan kızdaki oluşturuldu. Her iki grupta da yaş grubu 13-18 olan menstrüel siklusu düzenli olan, en az iki yıldır mens olan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların özgeçmişi, kronik hastalık öyküsü, menstrüel siklusun özellikleri, ilaç kullanıp kullanmadıkları sorgulandı. Aile hikayesinde PKOS veya klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi öyküsü yoktu. Hastalarımızın hiçbirisinde hiperandrojenizm kliniği (akne, hirsutizm, adet düzensizliği vb.) kliniği bulunmamaktaydı. Hashimoto tiroiditi tanısı anti-TPO pozitifliği ve ultrasonografik görüntüleme ile konuldu.

Boy; stadiometer (Harpenden lmt. Crymcyn, Dyfed) ile ağırlık; ince kıyafetler ile SECA elektronik tartı ile ölçüldü. Vücut kitle endeksi elektronik dijital skala ile (Mercury, AMZ14, Japonya) hesaplandı.

Bütün hastalardan menstruasyon döneminin ilk 3. ve 5. günü içerisinde periferik venöz damardan AMH, inhibin-B, ovaryan antikor, FSH, LH, E2, sT4, TSH, total testosteron ve prolaktin düzeylerini değerlendirmek için kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri bekletilmeden santrifüj edilerek -80 °C' de saklandı.

Serum AMH, inhibin-B ve ovaryan antikor Microplate reader RT 2100-C ve Microplate Baser RT 2600-C ELISA kiti ile özel bir laboratuvarında çalışıldı. Serum AMH düzeyleri için <1 pmol/L (0,445 ng/mL) hesaplanamayacak kadar düşük, 150 pmol/L yüksek değer (71 ng/mL), 8 pmol/L (3,5 ng/mL) nin altı over yetmezliğin göstergesi olarak kabul edildi (100)

Ultrasonografik görüntüleme radyoloji uzmanı tarafından pelvik ultrason ile folikül sayısı, over ve uterus hacmi değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Bütün istatistiksel analizler Statical Package for Social Science versiyon 15 (SPSS Inc. Chicago) ile yapıldı. İlk olarak incelenen özelliklerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Simirnov testi ile kontrol edildi ve araştırılan özelliklerin normal dağılım gösterdiği saptandı. İncelenen özelliklerde hasta ve kontrol grubuna göre incelenen özelliklerin karşılaştırılmasında bağımsız grup *t*-test kullanıldı. Her bir grup içinde incelenen değişkenler arasında doğrusal ilişkinin varlığını ve yönünü saptamak için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Karakteristik Özellikleri

Çalışmamıza Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine ve Genel Pediatri Polikliniğine başvuran yeni tanı alan 30 Hashimoto tiroiditli, 30 sağlıklı adolesan kız hasta çalışmaya dahil edildi (Tablo 2). Hastalar ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması çalışma grubunda 15,1±1,4 yıl; kontrol grubunda 15,2±1,4 yıl olarak saptandı. VKİ çalışma grubunda 23,3±2,8 kg/m², kontrol grubunda ise 22,8±2,9 kg/m² idi. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında yaş ve VKİ indeksi arasında fark yoktu (p=0,716, p=0,116).

Tablo 2. Çalışma ve kontrol grubunun serolojik ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması

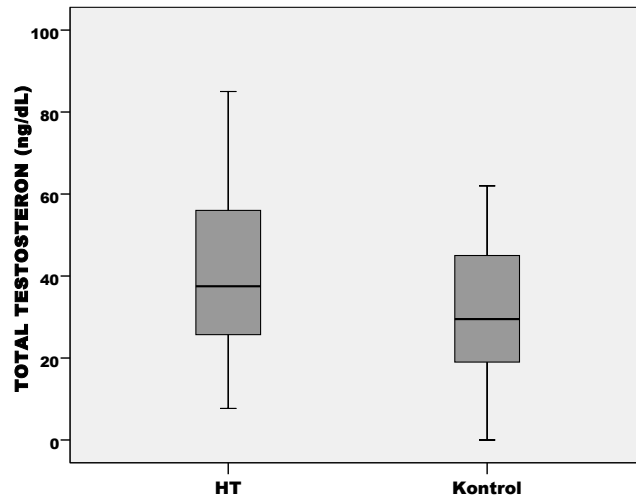
	Hashimoto tiroiditi	Kontrol	<i>p</i>
n	30	30	
Yaş	15,1±1,4	15,2±1,4	0,716
VKİ (kg/m²)	23,3±2,8	22,8±2,9	0,116
Serbest T4 (ng/dL)	0,84±0,1	0,84±0,1	0,985
TSH (uIU/mL)	2,5±2,4	1,8±2,8	0,124
ANTI-TPO (IU/mL)	365±311	10,7±6,4	0,001
Ovaryan Antikor (ng/mL)	206,4±188	168,8±148	0,022
FSH (mIU/mL)	5,01±2	5,09±1,7	0,868
LH (mIU/mL)	7,8±7,8	8,4±6,9	0,767
Östradiol (pg/mL)	82,3±67	96,9±86	0,472
LH/FSH (mIU/mL)	1,46±1,1	1,74±1,3	0,393
AMH (ng/mL)	10,6±10,4	7,5±7,3	0,007
İnhibin-B (pg/mL)	525±260	478±310	0,185
Prolaktin (ng/mL)	11,2±8,2	10,6±4,8	0,726
DHEAS (mcg/dL)	193±112	205±98	0,659
Total Testosteron (ng/dL)	41,5±21,2	30,9±16,2	0,033

VKİ: Vücut kitle indeksi, FSH: Foliküler stimulan hormon, LH: Lüteinizan Hormon, E2: Östradiol, AMH: Anti-müllerian hormon, ST4: Serbest T4, TSH: Tiroid stimulan hormon, anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz, DHEAS: Dihidroepiandrostedion sülfat, T.testosteron: Total testesteron

4.2. Hormonal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Her iki grupta serbest T4 ve TSH değerleri arasında farklılık saptanmadı ($p=0,985$, $p=0,124$). Bazal FSH, LH ve östradiol seviyelerinde her iki grup arasında birbirine yakın değerlerdeydi (Tablo 2). Prolaktin seviyeleri arasında her iki grup arasında belirgin fark saptanmadı ($p=0,726$). Anti-TPO çalışma grubunda belirgin yüksekti ($p=0,001$).

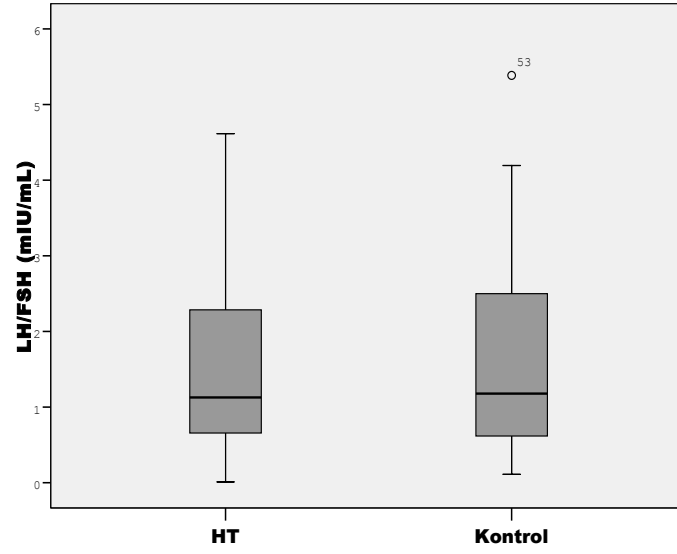
Çalışmamızda total testosteron seviyesi hashimoto tiroiditi olan hasta grubunda ($41,5\pm 21,2$), kontrol grubuna ($30,9\pm 16,2$) göre yüksek saptandı ($p=0,033$).



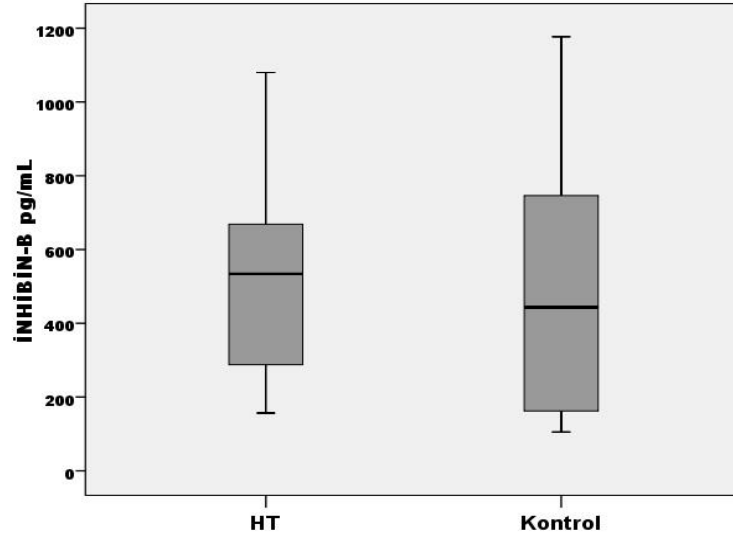
Şekil 7. Total testosteronun Hashimoto tiroiditi olan grup ile kontrol grup ile karşılaştırılması (HT: Hashimoto tiroiditi)

4.3. Over Rezervini Gösteren Parametrelerin İncelenmesi

Çalışmamızda LH/FSH oranı her iki grupta benzer bulundu ($p=0,393$). AMH düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptandı. AMH düzeyleri ile yaş, VKİ, inhibin-B, ovaryan antikor arasında pozitif ilişki saptandı. Çalışmamızda toplam folikül sayısı ile AMH arasında ilişki bulunamadı. İki grup arasında toplam folikül sayısı arasında belirgin fark saptanmamıştır.

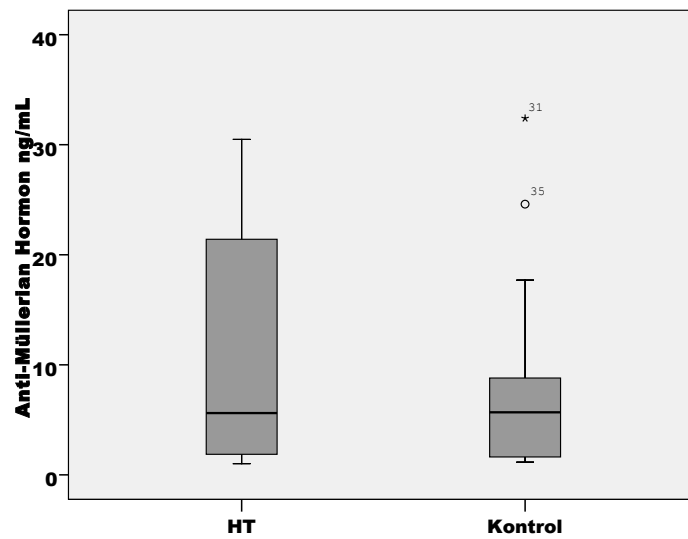


Şekil 8. LH/FSH oranının Hashimoto tiroiditi olan grup ve kontrol grup ile karşılaştırılması



Şekil 9. Anti-müllerian hormonun Hashimoto tiroiditi olan grup ile kontrol grup ile karşılaştırılması

İnhibin-B ile yaş, AMH, ovaryan antikor ile pozitif ilişki saptandı. LH/FSH oranı ve LH ile inhibin-B korele bulundu (Tablo 3). İnhibin-B düzeyinde her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.



Şekil 10. İnhibin-B seviyelerini Hashimoto tiroiditi olan grup ve kontrol grup ile karşılaştırılması

Korelasyon analizi

Ovaryan antikor yaş ile birlikte artış göstermekte olup, serum AMH ve inhibin-B arasında pozitif korelasyon mevcuttu (Tablo 3). Ovaryan antikor idiopatik primer over yetmezliği nedenlerinden biridir ve bizim çalışma grubumuzda kontrol grubuna göre yüksek saptandı ($p=0,001$). Ovaryan antikor; AMH, LH/FSH ve östradiol ile korele bulundu.

Tablo 3. Over rezervini gösteren laboratuvar bulguların karşılaştırılması

Bağımlı Değişkenler	Bağımsız Değişkenler	r	p
AMH	Yaş	0,386	0,035
	VKİ	0,278	0,032
	İnhibin-B (pg/mL)	0,630	0,001
	Ovaryan Antikor (ng/mL)	0,845	0,01
	İnhibin-B		
İnhibin-B	Yaş	0,269	0,03
	LH/FSH (mIU/mL)	0,324	0,01
	LH (mIU/mL)	0,286	0,02
	AMH (ng/mL)	0,630	<0,0001
	Ovaryan Antikor (ng/mL)	0,633	<0,0001
	Ovaryan antikor		
Ovaryan antikor	Yaş	0,278	0,032
	LH/FSH (mIU/mL)	0,271	0,036
	Östradiol (pg/mL)	0,293	0,023
	AMH (ng/mL)	0,845	0,0001
	İnhibin-B (pg/mL)	0,633	0,0001

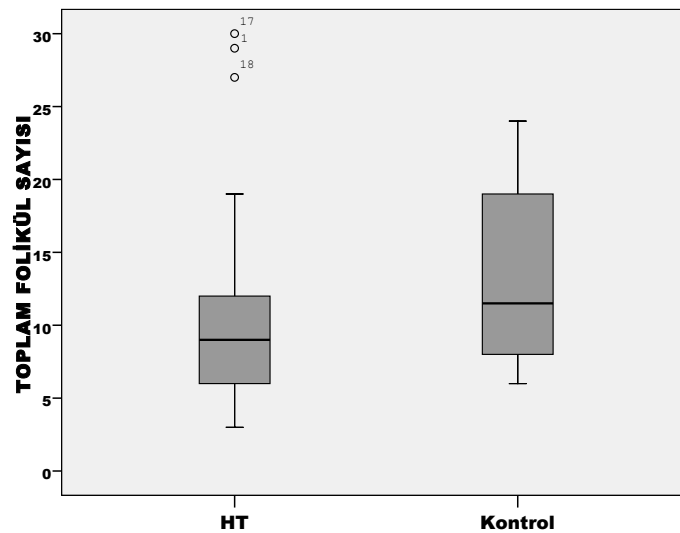
4.4. Ultrasonografik Bulguların Değerlendirilmesi

Yapılan pelvik USG’de total over volümü her iki grupta da birbirine yakın olarak bulunduysa da sol over hacmi çalışma grubunda kontrol grubuna göre düşük saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma ve kontrol grubunun ultrasonografik bulgularının karşılaştırılması

	Hashimoto tiroiditi	Kontrol	<i>p</i>
n	30	30	
Total over volüm (mm³)	16,6±8,6	15,8±6,8	0,628
Sağ	8,5±5,6	7,3±4,6	0,887
Sol	8,1±5,7	8,3±3	0,012
Uterin boyut (mm)	66,5±10,1	68,8±8,7	0,378
Total antral folikül sayısı	11±7,2	13,4±5,8	0,176
Sağ	5,3±3,5	6,8±3	0,293
Sol	5,7±4	6,6±3,4	0,144

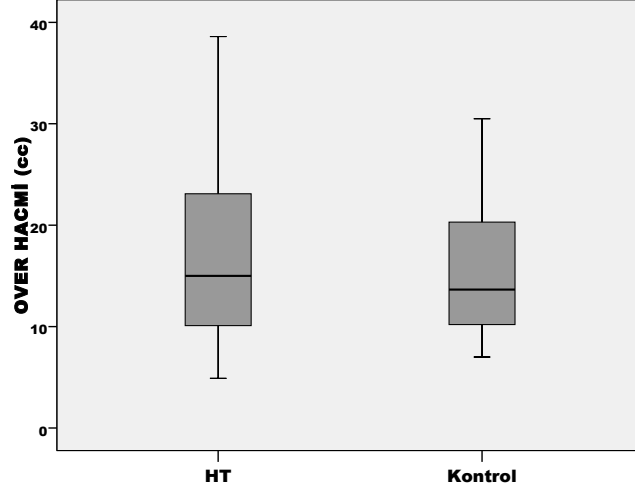
Folikül sayısı kontrol grubunda yüksek görülmüşse, her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (Şekil 11). Uterus boyutları arasında da iki grup arasında belirgin fark saptanmadı (p=0,378).



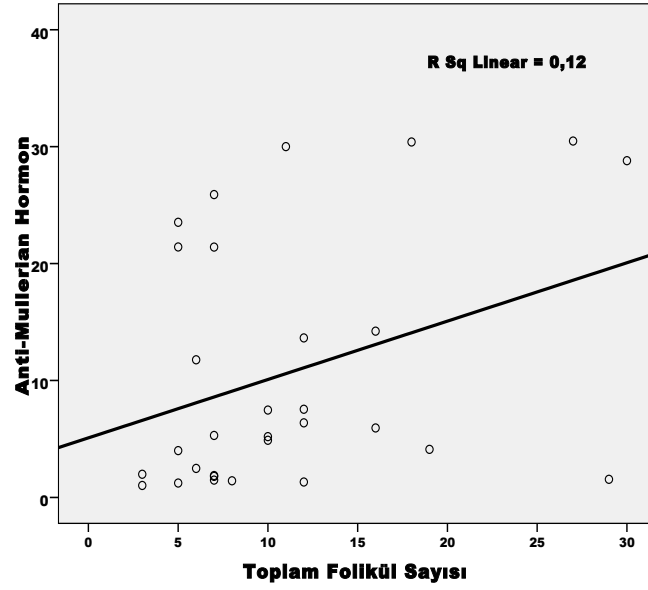
Şekil 11. AFS'nin Hashimoto tiroiditi olan grup ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

Over hacmi, Hashimoto tiroiditinde kontrol grubuna göre artmış olarak tespit edilse de (Şekil 12) istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu verilere göre çalışma grubumuzun %40'ında over hacmi kontrol grubunda over hacim büyüklüğü %10'unda artmıştı. Çalışma grubunun %16'sında 12'den fazla milimetrik foliküller

saptanırken kontrol grubunda ise %6 olarak sonuçlandı. Yapılan pelvik USG’de anti-müllerian hormon ve folikül sayıları arasında ilişki saptanmadı (Şekil 13).



Şekil 12. Over hacminin Hashimoto tiroiditi olan grup ve kontrol grup ile karşılaştırılması



Şekil 13. Anti-müllerian hormon ve antral folikül sayısı arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Overler birçok otoimmün hastalığın varlığında kısmen veya tamamen etkilenebilir ve sonucunda over fonksiyonları bozulması ile over rezervi azalabilir. Açıklanamayan infertilite, PKOS, endometriyozis gibi primer over yetmezliği ile sonuçlanan hastalıklar da otoimmünite ile ilişkilidir. Otoimmün hastalıklar içerisinde primer over yetmezliği ile en çok ilişkili olan durum Hashimoto tiroiditidir. Over rezervi kadının folikül sayısını ve oosit kalitesini yansıtan reproduktif potansiyeli ile ilişkilidir. Bu rezervin azalması, yaşla ilişkili olmasına rağmen başlangıç zamanı çok değişken olabilmektedir. Bu amaçla bazal FSH ve E2 değerleri dışında, bazal inhibin-B, AMH, over volümü, yaş, bazal AFS gibi over rezervinin göstergesi olan birçok test kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan testlerin hiçbiri over yanıtını ön görmede tek başına yeterli değildir. Bu çalışmada ilk kez Hashimoto tiroiditi olan adolesan kız hastalarda over fonksiyonları değerlendirilmiştir. Çalışmamızda her iki grup yaş ve VKİ olarak benzer, menstrüel siklusu düzenli olan ek kronik hastalığı olmayan adolesan kız hastalardan oluşturuldu. Çalışmaya alınan hastalarımızın yaş ortalaması 15,2 yıl ve VKİ 23,3 kg/m² idi. Her iki grup arasında yaş (p=0,716) ve VKİ (p=0,116) arasında fark bulunmadı.

Adolesanlarda primer over yetmezliği tanısını koyabilmek için kesin bir görüş birliği yoktur. Primer over yetmezliği düşünülen hastalarda bazal FSH ve bazal E2, tiroid fonksiyon testleri, prolaktin düzeyleri bakılmalıdır. Gonadotropinler menopozal aralığa ulaşır (tipik olarak FSH>10-20 mIU/mL). E2 düzeyleri 50 pg/mL altında hipoöstrojenizm olarak değerlendirilir (101). Sikluslar arası değişkenliğin fazla olması, laboratuvarlar arasında kullanılan testler arasındaki farklılıklar ve belirgin olarak prediktif bir eşik değerinin olmaması bazal FSH ölçümünün klinik değerini azaltmaktadır (61). Normal sınırlarda saptanan bazal hormon değerleri over rezervinin normal olduğunu kesin olarak göstermeyebilir. Bizim çalışmamızda laboratuvar referansımıza göre FSH değerleri foliküler faza göre normal aralıkta olup FSH düzeyleri arasında iki grup arasında farklılık saptanmadı (p=0,868). FSH düzeylerinde henüz yükseklik tesbit edilememesinin nedenini hastalarımızın yaş grubunun genç olması, menstrüel sikluslarının düzenli olmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Over rezervini belirlemede diğer parametreden biri olan, siklusun 3. gününde değerlendirilen bazal E2 seviyesinin over rezervinin indirek bir belirteci olduğu varsayılır. Bununla birlikte başka çalışmalarda bazal E2'nin over rezervini göstermesi açısından klinik olarak uygulanabilir olmadığı, foliküler gelişme ile önemli bir korelasyon olmadığı gösterilmiştir (68, 69). Bizim çalışmamızda da östradiol her iki grupta benzer sonuçlanmıştır ($p=0,472$) ve ortalama değeri hipoöstrojenizm düşündürülen 50 mU/mL 'nin üstündedir.

AMH primer over yetmezliği ile yakından ilişkilidir (61). Normal ovulatuvar ve infertil kadınlarda siklus içinde ve sikluslar arasında farklılık göstermez. Siklusun herhangi bir gününde düzeyi ölçülebilir (59). Serum seviyeleri over rezervinin bir göstergesidir. Bizim çalışmamızda serum seviyeleri en düşük 1 ng/mL , en yüksek $30,48 \text{ ng/mL}$, median değeri $11,5 \text{ ng/mL}$ olarak bulundu. Hagen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hesaplanamayacak en düşük seviye 1 pmol/L ($0,445 \text{ ng/mL}$), 8 pmol/L ($3,5 \text{ ng/mL}$) nin altı over yetmezliğin göstergesi olarak kabul edilmiştir (100). Özellikle kemoterapi alan, over cerrahisi geçiren adolesanlarda tedavi öncesi ve sonrası azalmış over rezervini göstermek için AMH'nin belirteç olarak kullanıldığı bir çok çalışma mevcuttur (102-104). Bizim çalışmamızda Hashimoto tiroiditi olan hastalarımızın %27'sinde AMH düzeyini düşük saptadık. Ancak olgularımızın menstrüel sikluslarının düzenli olması, over sekretuar mekanizmalarında erken dönemde etkilenme olmasa da adolesan dönemde over rezervinin azalmaya başladığını düşündürmektedir. Literatürde bazı çalışmalarda AMH düzeylerinin çocukluk döneminden yetişkinlik dönemine kadar sabit bir düzeyde seyrettiği vurgulanmıştır (60). Ancak bizim çalışmamızda AMH düzeyleri yaşla birlikte artmış olarak bulundu ($p=0,035$). Bu da AMH'nin genetik ve multifaktöryel birçok etkenden değiştiğini göstermektedir.

Kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda serum AMH düzeyleri çalışma grubunda, kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptandı ($p=0,007$). AMH yüksekliğinin PKOS ile birlikteliği birçok çalışmada gösterilmiştir (105, 106). Rottherdam kriterlerine göre PKOS klinik veya laboratuvar hiperandrojenizm, oligomenore ve USG'de polistik yapının gösterilmesi kriterlerinin ikisi veya üçünün pozitif olması şeklinde tanı alır. PKOS'lu normo-ovulatuvar hastalarda da

artmış ve büyümüş olan folikül sayısı nedeni ile AMH yüksek saptanmaktadır (105). PKOS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda AMH yüksekliği ve androjen yüksekliği korele bulunmuştur (106, 107). Çalışma grubumuzda menstrüel disfonksiyon ve klinik hiperandrojenizm bulgusu olan hastalarımız yoktu, ancak AMH yüksekliğine çalışma grubunda testosteron yüksekliğinin eşlik ediyor olması klinik olarak tanı almamış normal ovulasyonu olan PKOS olguları olabileceğini düşündürdü. Yine çalışma grubumuzun LH/FSH oranının artmış olması PKOS ile uyumlu bulgularından biri olarak düşünülmektedir.

İnhibin-B teka ve granüloza hücrelerinden salgılanan heterodimerik glikopeptidlerdir. Pitüiter bez üzerinden FSH salınımını inhibe eder. Serum inhibin-B seviyeleri prepubertal dönemde yaş ile uyumlu olarak artar. Pubertal dönemde, pubertenin evresi arttıkça inhibin-B salınımı artar, bu da folikül artışı ile inhibin-B'nin arttığını düşündürmektedir (54). Salınımı geç puberteden itibaren gonadotropin uyarısına yanıt olarak başlar. FSH ile korelasyon gösterir. Foliküler fazda salınımı başlar, LH piki ile en yüksek konsantrasyona ulaşır. Çalışmamızda inhibin-B ve LH arasında pozitif ilişki saptandı ($p=0,02$). İnhibin-B'nin bu salınımı nedeniyle folikülogenezi gösterdiği düşünülmektedir (55). İnhibin-B luteal fazda ölçülemeyecek kadar düşük seviyelere düşer. Bu da, FSH'nin etkisiyle foliküllerin büyüdüğü foliküler fazda salınımının artması inhibin-B'nin küçük antral foliküllerden salındığını düşündürmektedir. Dominant folikül büyüdüğünde, diğer foliküller atreziye uğradığı geç foliküler dönemde inhibin-B seviyeleri de düşer (61). Çalışmamızda hastalardan örnekler menstruel siklusun 3-5. günlerinde alınmıştır. Literatürde adolesan dönemde FSH, LH ve inhibin-B arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (54). Çalışmamızda FSH ve inhibin B arasında herhangi bir ilişki bulunamadı, ancak AMH ile korele bulundu ($p<0,0001$). Her iki grup arasında inhibin seviyelerinde farklılık saptanmadı ($p=0,185$).

Fetal yaşam boyunca olan herhangi bir nedenden kaynaklanan aşırı androjenlerin net etkisi GnRH salınım frekansının over steroidleri tarafından inhibisyonunun bozulması ve buna bağlı olarak LH'nin artması ve FSH sentez ve salınımindaki azalmadır (108). Bu daha sonra artmış over androjen üretimi ve bozulmuş foliküler maturasyon ile kendini göstermekte ve bu durumlar erişkinlerdeki

PKOS açısından ilk ortaya çıkan olaylar olabilmektedir. Araştırmacıların çoğu erken pubertal hiperandrojenizmin; GnRH salınım frekansının normal over hipotalamik düzenleme ile birlikte olduğunu ve bunun sonucunda sabit olarak hızlı GnRH sekresyon frekansı ortaya çıktığını ileri sürmektedir. Buna bağlı olarak LH sentez ve sekresyonu meydana gelmekte sonrasında over testosteron sekresyonu stimüle olmakta ve ovulatuvar fonksiyonun normal regülasyonun bozulmaktadır (109).

Fare deneylerinde, granüloza hücrelerinde büyümekte olan küçük foliküllerde FSH ile sinerjik etkili, oosit gelişimi ve ve normal folikül büyümesini sağlayan androjen ilişkili reseptörler saptanmıştır (110). Oositte androjen reseptörlerinin inhibisyonu infertilite ile ilişkilidir. Androjenlerin folikül gelişimindeki bu rolü in-vitro fertilizasyon planlanan hastalarda DHEAS ve testosteron folikül gelişimi için tedavide kullanılmaktadır (111). Androjenlerin overi koruduğu ve immunomodülatör özelliği olduğu düşünülse (112) Gleicher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada over yetmezliği ve immün sistem aktivasyonu olan kadınlarda androjen seviyeleri yüksek saptanmıştır. Bu durum androjenin over ve adrenalenden kendi üretimlerini arttırdığı düşünülmektedir (113). Hiperandrojenizmin diğer bir nedeni ise over hiperstimülasyona bağlı androjen seviyesinde artış olmasıdır. Bu da overde ovulasyon bozukluğuna yol açan ya da yol açmayan PKOS fenotipine yol açacaktır (113). Çalışmamızda total testosteron seviyesi Hashimoto tiroiditi olan hasta grubunda (41.5 ± 21.2 ng/dL), kontrol grubuna ($30,9 \pm 16,2$ ng/dL) göre yüksek saptandı ($p=0,033$). Ancak anti-TPO ve total testosteron arasında bir ilişki saptanmadı.

Over volümünün ultrason ile AFS'nın görüntülenmesi azalmış over rezervini göstermede en az AMH kadar değerlidir. Erişkinlerde over yaşlanmayı belirlemede ve infertilite tedavi öncesinde en sık başvurulan yöntemdir. Over hacmi yaşla birlikte azalır. 30 yaşın altında over hacmi yaklaşık $6,6 \text{ cm}^3$ dür (114). Bath ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut lenfoblatik lösemi nedeni ile kemoterapi almış 17-25 yaş arası kadınlarda over hacmini 4,8 ml, kontrol grubunu ise 5,4 ml olarak bulmuştur (115). Erişkinlerde düşük over volüm ve toplam folikül sayısının 10^3 'ün altında olması azalmış over rezerv kriteri olarak alınmaktadır (116). Çocuklarda ise over boyutları ve folikül sayısı puberte evresi ile birlikte artış göstermektedir. Codner ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 1 diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre daha çok polikistik over morfolojisinde ve daha büyük over volümlere sahip olduğu görülmüştür. Bu ilişki otoimmüniteden daha çok insülinin etkisiyle olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda her iki grupta da over hacimleri ve folikül sayısı arasında fark saptanmadı. Ortalama over hacmi toplamı $16,6 \text{ cm}^3 \pm 1,5$ olarak hesaplandı.

Uluslararası platformda PKOS'un ultrasonografik tanısı her iki overde, sayısı 12 veya daha fazla olan, çapı 2-9 milimetre arasında değişen folliküller veya ovarian hacimde artıştır ($>10 \text{ cm}^3$) (117). Bu verilere göre çalışma grubumuzun %40'ında over hacmi büyük, %16 sında 12' den fazla milimetrik foliküller saptanırken kontrol grubunda over hacim büyüklüğü %10, 12'den fazla milimetrik folikülü olan hasta oranı %6 olarak sonuçlandı. Bizim çalışmamızda çalışma grubunda ve kontrol grubunda over hacimleri ve uterus boyutları pubertal yaş gruplarına göre normal saptandı (118).

Primer over yetmezliği olan hastaların %20'sinde tiroid antikorları pozitif saptanmış olup, Belvisi ve ark.'nın yaptığı çalışmada 45 primer over yetmezliği olan hastaların %40'ında tiroid antikorları pozitif saptanmıştır. Otoimmün tiroiditi olan hastaların ise ilerleyen yaşlarda primer over yetmezliği gelişme oranı ise %30 olarak bulunmuştur (82).

Otoimmün ooforit idiyopatik primer over yetmezliği nedenlerinden biridir ve tanısı histolojik olarak veya dolaşımda antikorların gösterilmesi ile konur. Histolojik olarak foliküllerde lenfositik infiltrasyon mevcuttur. Epidemiyolojik araştırmalarda otoimmün ooforit primer over yetmezliği olan hastaların %5'inde mevcuttur. Otoimmün ooforitli hastaların çoğu asemptomatiktir. Antikorların oositin granülosa ve teka hücrelerini hedef aldığı düşünülmektedir (98). Otoimmün ooforit en sık adrenal beze karşı oluşan antikorlar ile birlikte ancak otoimmün tiroiditle birlikteliğini gösteren çalışmalarda mevcuttur (98, 99). Çalışmamızda ovaryan antikor yaş ile birlikte artış göstermekte olup, serum AMH ve inhibin-B arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Ovaryan antikor idiyopatik primer over yetmezliği nedenlerinden biridir ve bizim çalışma grubumuzda kontrol grubuna göre yüksek saptandı ($p=0,022$). Ayrıca bizim çalışmamızda hastalarımızın %33'ünde ovaryan

antikor pozitif olarak saptandı. Kontrol grubunda ise iki hastada ovaryan antikor pozitifliği mevcuttu (%6). Ovaryan antikor LH/FSH ve östradiol ile korele bulunmuştur. Bu sonuçlar ile ovaryan antikor ile over rezervin azalması arasında ilişki belirleyemedik.

Sonuç olarak bu çalışma ilk kez Hashimoto tiroiditi olan adolesan kız hastalarda over rezervi değerlendirmiştir. Her iki grup arasında over rezerv belirteçlerinde farklılık saptanmaması Hashimoto tiroiditinde erken dönemde over fonksiyonlarının etkilenmediği gösterilmiştir. Hashimoto tiroiditi olan çalışma grubunda, kontrol grubuna göre total testosteron seviyesinin daha yüksek saptanması, over hacminin daha büyük olması, overde folikül sayısı >12 olan hasta sayısının fazla olması ve AMH düzeylerinin daha yüksek olması nedeni ile PKOS'a yatkınlık olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Süleyman Demirel Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Temmuz 2014-Kasım 2014 tarihleri arasında Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine başvuran 30 Hashimoto tiroiditi olan adolesan ile Genel Çocuk Polikliniğine başvuran 30 sağlıklı adolesan çalışmaya alındı. Adolesanların ortalama yaşı $15,1 \pm 1,4$ yıl, menstrüel siklusu düzenli ve hepsi en az iki yıldır düzenli menstruasyonu mevcuttu.

- Her iki grup yaş ortalamaları ve VKİ arasında istatistiksel olarak fark yoktu.
- Her iki grupta serbest T4 ve TSH değerleri arasında farklılık saptanmadı. Anti-TPO çalışma grubunda belirgin yüksekti.
- Bazal FSH, LH, LH/FSH ve östradiol seviyelerinde her iki grup arasında birbirine yakın değerlerdedi. İki grubun arasında fark saptanmamasının sebebi yaş grubunun genç olması ve menstrüel döngülerinin düzenli olmasıydı.
- Bazal FSH, LH, LH/FSH, östradiol seviyeleri ve inhibin-B seviyeleri her iki grupta birbirine yakın değerlerde bulunurken, serum AMH düzeyleri Hashimoto tiroiditi grubunda belirgin yüksek saptandı. İki grup arasında over görüntülemesinde over hacmi ve folikül sayısında belirgin fark saptanmaması Hashimoto tiroiditinde erken dönemde over fonksiyonlarının henüz etkilenmediğini göstermektedir.
- Hashimoto tiroiditi olan çalışma grubunda ovaryan antikörlerinin pozitif saptanması bu hasta grubunun over fonksiyonlarının takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.
- Hashimoto tiroiditi olan çalışma grubunda, kontrol grubuna göre total testosteron seviyesinin daha yüksek saptanması, over hacmi $>10 \text{ mm}^3$ olan, overde folikül sayısı >12 olan hasta sayısının daha fazla olması ve AMH düzeylerinin yüksek saptanması PKOS'a yatkınlık olduğunu düşündürmektedir. Bu hastalar PKOS açısından takip edilmelidir.

ÖZET

Otoimmün Tiroiditi Olan Adolesan Kız Hastalarda Over Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Amaç: Otoimmün hastalıklar içerisinde erken over yetmezliği ile birlikte en sık tespit edilen patoloji Hashimoto tiroiditidir (HT). Bu çalışmada HT tespit edilmiş kız adolesanlarda over rezervlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Metot: Antitiroid peroksidaz yükseliği ve ultrasonda heterojenite varlığı ile HT tanısı alan 30 adolesan kız (ortalama yaş $15,1 \pm 1,4$ yıl) ile yaş ortalaması benzer 30 sağlıklı kız çalışmaya alınmıştır. Çalışmada over antikorları, LH/FSH oranı, östradiol, antimüllerian hormon, inhibin-B ve total testosteron ölçümleri yapılmıştır. Ayrıca pelvik ultrasonda antral folikül sayısı, over hacimleri ve uterus uzun aksı ölçülmüştür.

Bulgular: Çalışmaya alınan tüm HT'li hastalar ötioid ve tiroid hacimleri normaldi. Hastaların %33 (n=10)'ünde over antikor düzeyi yüksekti. Ayrıca HT'lu grupta over antikorları (365 ± 311 vs. $10,7 \pm 6,4$ ng/mL, $p=0,001$), anti-müllerian hormon ve total testosteron düzeyleri ($p=0,003$) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Antral folikül sayısı, over hacimleri ve uterus uzun aksı ölçümleri çalışma grubu ile kontrol grubu arasında fark bulunmadı. Over antikorları ile LH/FSH oranı ($r=0,271$, $p=0,03$), anti-müllerian hormon ($r=0,845$, $p=0,0001$) ve inhibin-B ($r=0,633$, $p=0,0001$) ölçümleri arasında pozitif ilişki mevcuttu.

Sonuç: En sık infertilite nedenlerinden olan HT'inde gelişme ihtimali olan over patolojisini erken dönemde tespiti için adolesan kızlarda over rezervi taraması tartışmalıdır ancak bu hastalarda hiperandrojenizm ile ilişkili polikistik over sendromu açısından yakın takip önemlidir.

Anahtar kelimeler: Hashimoto thyroiditis, adolesan, over rezervi, hiperandrojenizm, polikistik over sendromu

SUMMARY

The Assessment of Ovarian Reserve in Adolescent with Hashimoto Thyroiditis

Aim: Among autoimmune disorders, autoimmune thyroid diseases are the most prevalent pathologies associated with premature ovarian failure. We aimed to investigate the ovarian reserve in adolescents diagnosed with Hashimoto thyroiditis (HT).

Methods: 30 adolescent girls (mean age 15.1 ± 1.4 years) diagnosed as HT had high thyroid peroxidase antibody and heterogeneity in thyroid ultrasound and age-matched 30 healthy female subjects were enrolled the study. We measured ovarian antibody, LH/FSH ratio, estradiol, antimullarian hormone, inhibin-B, and total testosterone. We evaluated the antral follicle count, ovarian volumes and uterine length on pelvic ultrasound.

Results: All the patients were euthyroid and had normal thyroid volume. 33% (n:10) of the patients had higher ovarian antibody and HT group had increased ovarian antibody (365 ± 311 vs. 10.7 ± 6.4 ng/mL, $p= 0.001$), antimullerian hormone and total testosterone levels ($p: 003$) compared to the control group. There were no significant mean measurements for antral follicle count, ovarian volumes and uterine length between the groups. Ovarian antibody was positively correlated with LH/FSH ratio ($r= 0.271$, $p= 0.03$), antimullerian hormone ($r= 0.845$, $p= 0.0001$) and Inhibin-B ($r= 0.633$, $p=0.0001$).

Conclusion: Systematic screening for ovarian disorders in adolescent girls with HT cause of infertility is controversial but might be important to detect early hyperandrogenism because of the preventing future polycystic ovary syndrome related to hyperandrogenism and to follow-up these parameters in girls with HT.

Key words: Hashimoto thyroiditis, adolescent, ovarian reserve, hyperandrogenism, polycystic ovary syndrome

KAYNAKLAR

1. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014;13:391-7.
2. Poppe K, Velkeniers B, Glinde D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:394-405.
3. Ganie MA, Marwaha RK, Aggarwal R, Singh S. High prevalence of polycystic ovary syndrome characteristics in girls with euthyroid chronic lymphocytic thyroiditis: a case-control study. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:1117-22.
4. Ghosh S, Kabir SN, Pakrashi A, Chatterjee S, Chakravarty B. Subclinical hypothyroidism: a determinant of polycystic ovary syndrome. *Horm Res.* 1993;39:61-6.
5. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *Journal of neuroendocrinology.* 2008;20:784-94.
6. Tielens E, Visser TJ, Hennemann G, Berghout A. Cardiovascular effects of hypothyroidism. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2000;144:703-6.
7. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Mussa A, Capalbo D, Messina MF, et al. Thyroid function patterns at Hashimoto's thyroiditis presentation in childhood and adolescence are mainly conditioned by patients' age. *Horm Res Paediatr.* 2012;78:232-6.
8. Franchi L. Thyroiditis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th. ed., Philadelphia: Saunders Elsevier 2000:557
9. Phillips D, McLachlan S, Stephenson A, Roberts D, Moffitt S, McDonald D, et al. Autosomal Dominant Transmission of Autoantibodies to Thyroglobulin and Thyroid Peroxidase. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:742-6.
10. Setian NS. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83:S209-16.
11. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:605-18.
12. Phillips D, Prentice L, Upadhyaya M, Lunt P, Chamberlain S, Roberts DF, et al. Autosomal Dominant Inheritance of Autoantibodies to Thyroid Peroxidase and Thyroglobulin—Studies in Families Not Selected for Autoimmune Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:973-5.
13. Kotsa K, Watson PF, Weetman AP. A CTLA-4 gene polymorphism is associated with both Graves disease and autoimmune hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46:551-4.
14. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. A Population-Based Study of Chronic Autoimmune Hypothyroidism in Danish Twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:536-9.
15. Tomer Y, Menconi F, Davies TF, Barbesino G, Rocchi R, Pinchera A, et al. Dissecting genetic heterogeneity in autoimmune thyroid diseases by subset analysis. *J Autoimmun.* 2007;29:69-77.
16. Tomer Y, Huber A. The Etiology Of Autoimmune Thyroid Disease: A Story Of Genes And Environment. *J Autoimmun.* 2009;32:231-9.
17. Hasanat M, Rumi M, Alam M, Hasan K, Salimullah M, Salam M, et al. Status of antithyroid antibodies in Bangladesh. *Postgrad Med J.* 2000;76(896):345-9.

18. Skarpa V1, Kousta E, Tertipi A, Anyfandakis K, Vakaki M, Dolianiti M, Fotinou A, Papatthanasiou A. Epidemiological characteristics of children with autoimmune thyroid disease. *Hormones (Athens)*. 2011 Jul-Sep;10:207-14.
19. Preziati D, La Rosa L, Covini G, Marcelli R, Rescalli S, Persani L, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;132:587-93.
20. Dayan CM, Daniels GH. Chronic Autoimmune Thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:1079.
21. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646-55.
22. Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today*. 1995;16:34-8.
23. Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity. *Endocr Dev*. 2014;26:139-57.
24. Amino N. Autoimmune Thyroid Disease/Thyroiditis In: De Groot LJ. WB Saunders (eds). *Endocrinology* 3rd edition, Philadelphia, 1995; 726-741.
25. Mao GM, Ding GQ, Lou XM, Zhu WM, Wang XF, Mo Z, et al. Analysis of the prevalence and its influencing factors of diffuse goiter in Zhejiang. *CJPM*. 2013;47:1122-7.
26. Brown RS. Immunoglobulins affecting thyroid growth: a continuing controversy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1506-8.
27. Fatourechi V. Demystifying autoimmune thyroid disease. Which disorders require treatment? *Postgrad Med J*. 2000;107:127-34.
28. Nabhan ZM, Kreher NC, Eugster EA. Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. *J Pediatr*. 2005;146:533-6.
29. Chen QY, Huang W, She JX, Baxter F, Volpe R, Maclaren NK. HLA-DRB1*08, DRB1*03/DRB3*0101, and DRB3*0202 are susceptibility genes for Graves' disease in North American Caucasians, whereas DRB1*07 is protective. *The J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3182-6.
30. Lee JH, Park SH, Koh DG, Suh BK. Thyroid peroxidase antibody positivity and triiodothyronine levels are associated with pediatric Graves' ophthalmopathy. *WJP*. 2014;10:155-9.
31. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:726-38.
32. Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Weintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3678-82.
33. Latrofa F, Ricci D, Grasso L, Vitti P, Masserini L, Basolo F, et al. Characterization of thyroglobulin epitopes in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases using recombinant human monoclonal thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:591-6.
34. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark 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.
35. Rotondi M, de Martinis L, Coperchini F, Pignatti P, Pirali B, Ghilotti S, et al. Serum negative autoimmune thyroiditis displays a milder clinical picture compared with classic Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:31-6.

36. Chen CR, Hubbard P, Salazar LM, McLachlan SM, Murali R, Rapoport B. Crystal Structure of a TSH Receptor Monoclonal Antibody: Insight into Graves' Disease Pathogenesis. *Mol endocrinol*. 2014;2014:1257.
37. Brown RS. Autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;5 Suppl 1:45-9.
38. Rebuffat SA, Nguyen B, Robert B, Castex F, Peraldi-Roux S. Antithyroperoxidase antibody-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:929-34.
39. Morimura T, Murakami M. Antimicrosomal antibodies and thyroid peroxidase antibodies (TPOAb). *Nihon rinsho* 2010;68 Suppl 7:313-6.
40. Chin HS, Chin DK, Morgenthaler NG, Vassart G, Costagliola S. Rarity of anti- Na⁺/I⁻ symporter (NIS) antibody with iodide uptake inhibiting activity in autoimmune thyroid diseases (AITD). *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3937-40.
41. Ajjan RA, Weetman AP. Cytokines in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun* 2003;36:351-9.
42. Marino M, Pinchera A, McCluskey RT, Chiovato L. Megalin in thyroid physiology and pathology. *J ATA*. 2001;11:47-56.
43. Alos N, Huot C, Lambert R, Van Vliet G. Thyroid scintigraphy in children and adolescents with Hashimoto disease. *J Pediatr*. 1995;127:951-3.
44. Rother KI, Zimmerman D, Schwenk WF. Effect of thyroid hormone treatment on thyromegaly in children and adolescents with Hashimoto disease. *J Pediatr*. 1994;124:599-601.
45. Padberg S, Heller K, Usadel KH, Schumm-Draeger PM. One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: is there a benefit? *J ATA* 2001;11:249-55.
46. Karges B, Mucbe R, Knerr I, Ertelt W, Wiesel T, Hub R, et al. Levothyroxine in euthyroid autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1647-52.
47. Karimifar M, Esmaili F, Salari A, Kachuei A, Faragzadegan Z, Karimifar M. Effects of Levothyroxine and thyroid stimulating hormone on bone loss in patients with primary hypothyroidism. *J Res Pharm Pract*. 2014;3:83-7.
48. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines For The Treatment Of Hypothyroidism. *J ATA*. 2014.
49. Kansra A, Patricia D. Ovarian function. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th edition Philadelphia: Saunders Elsevier
50. Macklon NS, Fauser BC. Follicle-stimulating hormone and advanced follicle development in the human. *Arch Med Res*. 2001;32:595-600.
51. Peters H, Byskov AG, Grinsted J. Follicular growth in fetal and prepubertal ovaries of humans and other primates. *Clin Endocrinol Metab*. 1978;7:469-85.
52. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Hum reproduction update*. 2012;18:73-91.
53. Z. WDFE. Reproductive endocrinology-The over. *Clin Pediatr endocrinol*. 1994.

54. Sehested A, Juul AA, Andersson AM, Petersen JH, Jensen TK, Muller J, et al. Serum inhibin A and inhibin B in healthy prepubertal, pubertal, and adolescent girls and adult women: relation to age, stage of puberty, menstrual cycle, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1634-40.
55. Raivio T, Dunkel L. Inhibins in childhood and puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16:43-52.
56. Lockwood GM, Muttukrishna S, Ledger WL. Inhibins and activins in human ovulation, conception and pregnancy. *Hum reproduction update.* 1998;4:284-95.
57. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Mullerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19:340-7.
58. Josso N, Rey RA, Picard JY. Anti-mullerian hormone: a valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:674105.
59. La Marca A, Stabile G, Ardenisio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum reproduction (Oxf)* 2006;21(12):3103-7.
60. Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, et al. Serum anti-mullerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4650-5.
61. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG* 2005;112:1384-90.
62. Pawelczak M, Kenigsberg L, Milla S, Liu YH, Shah B. Elevated serum anti-Mullerian hormone in adolescents with polycystic ovary syndrome: relationship to ultrasound features. *J Pediatr Endocrinol.* 2012;25:983-9.
63. Villarroel C, Merino PM, Lopez P, Eyzaguirre FC, Van Velzen A, Iniguez G, et al. Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti-Mullerian hormone. *Hum reproduction (Oxf).* 2011;26:2861-8.
64. Larsen EC, Muller J, Rechnitzer C, Schmiegelow K, Andersen AN. Diminished ovarian reserve in female childhood cancer survivors with regular menstrual cycles and basal FSH <10 IU/l. *Hum reproduction (Oxf).* 2003;18:417-22.
65. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil steril.* 1989;51:651-4.
66. Fasouliotis SJ, Simon A, Laufer N. Evaluation and Treatment of Low Responders in Assisted Reproductive Technology: A Challenge to Meet. *J Assist Reprod Genet.* 2000;17:357-73.
67. Brodin T, Bergh T, Berglund L, Hadziosmanovic N, Holte J. High basal LH levels in combination with low basal FSH levels are associated with high success rates at assisted reproduction. *Hum reproduction (Oxf).* 2009;24:2755-9.
68. de Carvalho BR, Rosa e Silva ACJdS, Rosa e Silva JC, dos Reis RM, Ferriani RA, Silva de Sá MF. Ovarian reserve evaluation: state of the art. *J Assist Reprod Genet.* 2008;25:311-22.
69. Lee SJ, Lenton EA, Sexton L, Cooke ID. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles. *Hum reproduction (Oxf).* 1988;3:851-5.

70. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1995;64:1136-40.
71. Nakhuda GS, Chu MC, Wang JG, Sauer MV, Lobo RA. Elevated serum mullerian-inhibiting substance may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2006;85:1541-3.
72. Seth A, Aggarwal A, Sandesh K, Solanki RS, Aneja S, Kumar G. Pelvic ultrasonography in pubertal girls. *Indian J Pediatr*. 2002;69:869-72.
73. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003;9:505-14.
74. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Mullerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2010;93:855-64.
75. Rafique S, Sterling EW, Nelson LM. A new approach to primary ovarian insufficiency. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39:567-86.
76. ACOG Committee Opinion No. 349, November 2006: Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet Gynecol*. 2006;108:1323-8.
77. Laporte S, Couto-Silva AC, Trabado S, Lemaire P, Brailly-Tabard S, Esperou H, et al. Inhibin B and anti-Mullerian hormone as markers of gonadal function after hematopoietic cell transplantation during childhood. *BMC pediatrics*. 2011;11:20.
78. Eftekhari M, Pourmasumi S, Karimi-Zarchi M. Preservation of ovarian function during chemotherapy and radiotherapy in young women with malignancies. *Iran J Reprod Med*. 2014;12:377-82.
79. Visser JA, Schipper I, Laven JS, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:331-41.
80. Mlcochova H, Horejsi J, Martinek J, Vetesnikova-Koubova R, Halaska M. Treatment of autoimmune ovarian damage in adolescent girls. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005;26:131-5.
81. Doldi N, Belvisi L, Bassan M, Fusi FM, Ferrari A. Premature ovarian failure: steroid synthesis and autoimmunity. *Gynecol Endocrinol*. 1998;12:23-8.
82. Kauffman RP, Castracane VD. Premature ovarian failure associated with autoimmune polyglandular syndrome: pathophysiological mechanisms and future fertility. *J Women's Health (2002)*. 2003;12:513-20.
83. Juul A, Hagen CP, Aksglaede L, Sorensen K, Mouritsen A, Frederiksen H, et al. Endocrine evaluation of reproductive function in girls during infancy, childhood and adolescence. *Endocr Dev*. 2012;22:24-39.
84. Poppe K, Velkeniers B, Glinde D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:309-21.
85. Krassas GE, Poppe K, Glinde D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010;31:702-55.
86. Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Slavakis A, Selalmatzidou D, Poulasouchidou M, Katargari S, et al. The effect of L-thyroxine substitution on lipid profile, glucose homeostasis, inflammation and coagulation in patients with subclinical hypothyroidism. *Int J Clin Pract*. 2014;68:857-63.

87. Ott J, Aust S, Kurz C, Nouri K, Wirth S, Huber JC, et al. Elevated antithyroid peroxidase antibodies indicating Hashimoto's thyroiditis are associated with the treatment response in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2010;94:2895-7.
88. Hart R. Polycystic ovarian syndrome--prognosis and treatment outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19:529-35.
89. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *Arch Dis Child*. 1997;77:89-90.
90. Homburg R, Lambalk CB. Polycystic ovary syndrome in adolescence--a therapeutic conundrum. *Hum reproduction (Oxf)*. 2004;19:1039-42.
91. Homburg R. Polycystic ovary syndrome in adolescence. New insights in pathophysiology and treatment. *Endocr Dev*. 2005;8:137-49.
92. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:19-25.
93. Lujan ME, Jarrett BY, Brooks ED, Reines JK, Peppin AK, Muhn N, et al. Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume. *Hum reproduction (Oxf)*. 2013;28:1361-8.
94. Hassan A, Gordon CM. Polycystic ovary syndrome update in adolescence. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19:389-97.
95. Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2008;26:72-84.
96. Luborsky JL, Shatavi S, Adamczyk P, Chiong C, Llanes B, Lafniztzegger J, et al. Polycystic ovary syndrome and ovarian autoimmunity--assessment of ovarian antibodies by EIA. *J Reprod Immunol*. 1999;42:79-84.
97. Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, Bene MC. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update*. 2004;10:163-75.
98. Welt CK. Autoimmune oophoritis in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1135:118-22.
99. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfa E. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev*. 2014;13:427-30.
100. Hagen CP, Aksglaede L, Sorensen K, Mouritsen A, Andersson AM, Petersen JH, et al. Individual serum levels of anti-Mullerian hormone in healthy girls persist through childhood and adolescence: a longitudinal cohort study. *Hum Reproduction (Oxf)*. 2012;27:861-6.
101. Baker VL. Primary ovarian insufficiency in the adolescent. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25:375-81.
102. Isik S, Ozcan HN, Ozuguz U, Tutuncu YA, Berker D, Alimli AG, et al. Evaluation of ovarian reserve based on hormonal parameters, ovarian volume, and antral follicle count in women with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:261-9.
103. Roshchina NV, Tsyrlina EV, Punanov Iu A, Safonova SA, Bershtein LM, Kostromina EV, et al. Evaluation of ovarian status in women who received anti-tumor therapy in childhood and adolescence. *Vopr Onkol*. 2014;60(3):360-5.
104. Su HI. Measuring ovarian function in young cancer survivors. *Minerva Endocrinol* 2010;35:259-70.

105. Bhide P, Dilgil M, Gudi A, Shah A, Akwaa C, Homburg R. Each small antral follicle in ovaries of women with polycystic ovary syndrome produces more antimullerian hormone than its counterpart in a normal ovary: an observational cross-sectional study. *Fertil Steril*. 2014.
106. Wiweko B, Maidarti M, Priangga MD, Shafira N, Fernando D, Sumapraja K, et al. Anti-mullerian hormone as a diagnostic and prognostic tool for PCOS patients. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31:1311-6.
107. Pinola P, Morin-Papunen LC, Bloigu A, Puukka K, Ruokonen A, Jarvelin MR, et al. Anti-Mullerian hormone: correlation with testosterone and oligo- or amenorrhoea in female adolescence in a population-based cohort study. *Hum reproduction (Oxf)*. 2014;29:2317-25.
108. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2248-56.
109. Taylor AE. The gonadotropic axis in hyperandrogenic adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;13 Suppl 5:1281-4.
110. Hossein Rashidi B, Hormoz B, Shahrokh Tehraninejad E, Shariat M, Mahdavi A. Testosterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels and IVF/ICSI results. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25:194-8.
111. Gleicher N, Barad DH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR). *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:67.
112. Fijak M, Schneider E, Klug J, Bhushan S, Hackstein H, Schuler G, et al. Testosterone replacement effectively inhibits the development of experimental autoimmune orchitis in rats: evidence for a direct role of testosterone on regulatory T cell expansion. *J Immunol*. 2011;186:5162-72.
113. Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Kushnir VA, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, et al. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve. *Hum reproduction (Oxf)*. 2013;28:1084-91.
114. Pavlik EJ, DePriest PD, Gallion HH, Ueland FR, Reedy MB, Kryscio RJ, et al. Ovarian volume related to age. *Gynecol Oncol*. 2000;77:410-2.
115. Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Mullerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum reproduction (Oxf)*. 2003;18:2368-74.
116. Li N, Fu S, Zhu F, Deng X, Shi X. Alcohol intake induces diminished ovarian reserve in childbearing age women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39:516-21.
117. Youngster M, Ward VL, Blood EA, Barnewolt CE, Emans SJ, Divasta AD. Utility of ultrasound in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Fertil Steril*. 102:1432-8.
118. Ivarsson SA, Nilsson KO, Persson PH. Ultrasonography of the pelvic organs in prepubertal and postpubertal girls. *Arch Dis Child*. 1983;58:352-4.