

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

EĞİTİM SORUMLUSU

Prof. Dr. Harun AKAR

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA OTOİMMÜN
TİROİD HASTALIĞI VE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZM SIKLIĞI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ömercan TOPALOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hamiyet YILMAZ YAŞAR**

İzmir, 2014

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım, değerli hocam Prof. Dr. Harun Akar' a,

Tezimin hazırlanmasında ve yürütülmesinde her türlü ilgi ve emeği esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Hamiyet Yılmaz Yaşar'a,

Sadece tıbbi bilgi ve deneyimlerini değil, asistanlık eğitimim boyunca hayat tecrübeleri ile bana yol gösterici olan Dr. Sibel Demiral Sezer'e ve Dr. Feyzi Sürücüoğlu'na,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve kardiyolojiyi sevdiğim Doç. Dr. Öner Özdoğan'a, Dr. Barış Kılıçaslan'a, Dr. Cenk Ekmekçi'ye,

Pratik tecrübelerinden yararlandığım Dr. Zevcet Yılmaz'a ve Dr. Mehmet Tanrısev'e,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Bana yardımlarından dolayı sevgili dostum Dr. Murat Kayabekir'e,

Bana asistanlık süresince desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Ömercan Topaloğlu

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ.....	4
TABLolar DİZİNİ.....	5
GİRİŞ	6
GENEL BİLGİLER	7
MATERYAL VE METOD	30
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA	43
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
ÖZET	50
ABSTRACT	51
KAYNAKLAR	52

KISALTMALAR DİZİNİ

AGE:ileri glikasyon son ürünleri	SHBG: seks hormon bağlayıcı globülin
AIT: autoimmune thyroid disease	SPSS: statistical package for social sciences
AKŞ: açlık kan şekeri	sT3: serbest T3
ANA: antinükleer antikor	sT4: serbest T4
ASMA: anti smooth muscle antibody	Tg: tiroglobülin
DHEA: dehidroepiandrosteron	TKŞ: tokluk kan şekeri
DHEAS: dehidroepiandrosteron sülfat	TPO: tiroid peroksidaz
DM: diabetes mellitus	TRAb: TSH reseptör antikor
E2: estradiol	TSH: tiroid stimüle edici hormon
FSH: folikül stimüle edici hormon	TSHR: TSH reseptörü
GnRH: gonadotropin salıcı hormon	USG: ultrasonografi
HAIR-AN: hiperandrojenizm, insülin direnci, akantozis nigricans	VA: vücut ağırlığı
HDL: yüksek dansiteli lipoprotein	VKİ: vücut kitle indeksi
HECT: hiperinsülinemik öglisemik klemp testi	17βOHD: 17βhidroksisteroiddehidrojenaz
HLA: human leukocyte antigen	
HOMA: homeostasis assessment model	
KAH: konjenital adrenal hiperplazi	
LDL: düşük dansiteli lipoprotein	
LH: lüteinize edici hormon	
MPA: medroksiprogesteron asetat	
n: denek sayısı	
NIH: national institute of health	
OİT: otoimmün tiroid hastalığı	
PCOS: polycystic ovary syndrome	
PKO: polikistik overler	
PKOS: polikistik over sendromu	
PRL:prolaktin	
SD: standart sapma	
SH: subklinik hipotiroidizm	

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Polikistik Over Sendromu ayırıcı tanısı.....	9
Tablo 2. PKOS tanımlama kriterleri.....	10
Tablo 3. Çalışma grupları.....	32
Tablo 4. Çalışma altgrupları.....	32
Tablo 5. Hastaların genel bilgileri.....	33
Tablo 6. Hasta gruplarının karşılaştırmalı değerlendirilmesi.....	34
Tablo 7. Hasta altgruplarının karşılaştırmalı analizi.....	35
Tablo 8. Kontrol grubunda tiroid parametrelerinin analizi.....	36
Tablo 9. PKOS grubunda tiroid parametrelerinin analizi.....	36
Tablo 10. Gruplara göre TSH değerlerinin dağılımı.....	37
Tablo 11. TSH değerlerinin altgruplara göre dağılımı.....	37
Tablo 12. Gruplara göre AntiTg değerlerinin dağılımı.....	38
Tablo 13. Altgruplara göre AntiTg değerlerinin dağılımı.....	38
Tablo 14. Gruplara göre AntiTPO değerlerinin dağılımı.....	38
Tablo 15. Altgruplara göre AntiTPO değerlerinin dağılımı.....	39
Tablo 16. Gruplara göre tiroid bezi hacmi değerlerinin dağılımı.....	39
Tablo 17. Altgruplara göre tiroid bezi hacmi değerlerinin dağılımı.....	40
Tablo 18. Altgruplara göre tiroid bezi hacmi dağılımının analizi.....	40
Tablo 19. AntiTPO yüksekliğinin gruplara göre dağılımı.....	41
Tablo 20. AntiTPO yüksekliğinin altgruplara göre dağılımı.....	41
Tablo 21. Subklinik hipotiroidizm sıklığının gruplara göre dağılımı.....	42
Tablo 22. Subklinik hipotiroidizm sıklığının altgruplara göre dağılımı.....	42

1.GİRİŞ

'Polikistik Over Sendromu' doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülen bir endokrinopatidir. Bazı verilere göre üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkilemektedir ve bu yaş grubunda görülen en sık endokrin bozukluktur (1).

Polikistik over sendromu hiperandrojenizm ve insülin rezistansı ile karakterizedir. Hiperandrojenizmle ilişkili kronik oligo/anovülasyon ile seyreder. İnfertilite, düzensiz kanama gibi morbiditelere yol açmakla birlikte, birçok metabolik, endokrin ve kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkilidir.

Otoimmün tiroid hastalığı hem hipotiroidizm hem de tirotoksikoz ile ilişkili olabilecek bazı klinik durumları içerir, iyot alımının yeterli olduğu toplumlarda sıklığı yüksektir. Otoimmün tiroid hastalıklarının patogenezinde esas etken otoimmünitenin tetiklenmesidir. Otoimmün tiroid hastalıklarında diğer otoimmün bozuklukların görülme sıklığı artmıştır.

Subklinik hipotiroidizm normal sT4 seviyeleri varlığında artmış TSH düzeyleri ile karakterize bir endokrinopatidir. Genel toplumda sıklığı %4-10 civarındadır, doğurganlık çağındaki kadınlarda ise sıklığı %2 civarındadır.

Polikistik over sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda bazı otoimmün belirteçlerin daha yüksek saptandığı gösterilmiştir. Bu bulgular polikistik over sendromunun da otoimmün kökenli bir hastalık olabileceği düşüncesini akla getirmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda polikistik over sendromlu olgularda tiroid otoantikör düzeyleri, otoimmün tiroitler ve subklinik hipotiroidizm sıklığı incelenmiştir.

Polikistik over sendromunun da otoimmün bir kökene sahip olabileceği ve diğer otoimmün kökenli hastalıklarla, örneğin otoimmün tiroidit, aynı patogeneze sahip olabileceği düşüncesine dayanarak, çalışmamızda polikistik over sendromlu hastalarda, otoimmün tiroid hastalığı ve subklinik hipotiroidizm sıklığını araştırmak amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Epidemiyoloji ve Tarihçe

‘Polikistik Over Sendromu’ (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda görülen en sık endokrin bozukluktur ve bu yaş grubundaki kadınların %5-10’unu etkilemektedir (1,2,3). PKOS, androjen fazlalığı ile ilişkili kronik anovülasyonun en sık formudur ve tanısı diğer hiperandrojenik bozuklukların (örneğin; nonklasik adrenal hiperplazi, androjen sekrete eden tümörler, hiperprolaktinemi) dışlanması ile konulur (4).

Üreme çağında PKOS, infertilite, gebelik kaybı, irregüler kanama gibi önemli reproduktif morbiditeyle ilişkilidir. PKOS aynı zamanda artmış metabolik ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir (5). Bu riskler obezitenin de eşli etmesiyle artan insülin direnciyle alâkalıdır, ancak PKOS tanılı obez olmayan kadınlarda da insülin direnci saptanmıştır.

Multifaktöryel sebepleri olan PKOS, heterojen bir hastalıktır. Ailede kronik anovülasyon öyküsü olması PKOS riskini arttırmaktadır ve PKOS poligenik olarak kalıtılabilir (6,7).

Stein ve Leventhal 1935 yılında bilateral polikistik overler ile oligomenore, amenore, hirsütizm ve obezite arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır (8,9). Bu bulgular ‘Stein-Leventhal Sendromu’ olarak adlandırılmış ve bu araştırmacıların çalışmalarının temelinde, patogeneizde primer over defektinin olduğu anlaşılmıştır. Bu yüzden ‘Polikistik Over Hastalığı’ olarak isimlendirilmiştir. Takip eden metabolik, hormonal, morfolojik, klinik çalışmalar altta yatan çoklu patolojileri göstermiş ve hastalık ‘Polikistik Over Sendromu’ olarak adlandırılmaya başlanmıştır. İlk kez Burghen ve arkadaşlarının 1980’de yaptığı çalışmalarda gösterdiği gibi, insülin rezistansı ve ilişkili hiperinsülinemi, PKOS patofizyolojisine ilişkin en önemli keşiflerden biri olmuştur (10).

Tanı Kriterleri ve Tanısal Testler

Polikistik over sendromunun en belirgin özelliklerinden biri ovulatuvar disfonksiyon öyküsünün bulunmasıdır (1,11,12). Siklik düzenli menstruel siklusların varlığı PKOS tanısını muhtemelen dışlar. Edinilmiş insülin rezistansı ciddi kilo alımıyla ilişkilidir. Hirşutizm prepubertal dönemde veya adölesan dönemde ortaya çıkabilir veya 3. dekata kadar görülmeyebilir. Akne, sebore, alopesi gibi bulgular, PKOS hastalarında görülen, androjen fazlalığının diğer bulgularıdır. Ekstrem vakalarda kliteromegali görülebilir. Hızla ilerleyen androjenik semptomlar PKOS'ta pek beklenmez. Hedef organlardaki androjen sensitivitesindeki herediter farklar nedeniyle bazı vakalarda androjen fazlalığı bulguları gözlenmez (13). Bazen anovülasyonla ilişkili infertilite hastalığının tek bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Fizik bakıda, hirşutizm ve/veya virilizasyon bulguları saptanabilir. Hirşutizm genel popülasyonun %5-15 kadarını etkileyebilmektedir (14). Hirşutizm tanısında en sık kullanılan skorlama metodu Ferriman-Gallwey sistemidir. Bu sisteme göre değerlendirilen 9 veya 11 vücut alanındaki 'kıl yoğunluğu' 0-4 arasında skorlandırılır. En sık etkilenen bölgeler yüz, göğüs ve uylukların iç yüzleridir. Hiperandrojenizm alopesi veya akne bulgularıyla da kendini gösterebilir. Obez hastalarda daha ağır olmak üzere bazı zayıf PKOS hastalarında da insülin rezistansı gözlenmektedir (15). Fizik bakıda, akantozis nigricans, intertrijnoz bölgelerde ciltte hiperpigmentasyon ve kalınlaşma olarak karşımıza çıkmaktadır. İnsülin rezistansı derecesiyle orantılı olarak akantozis nigricans ciddiyeti artar (1). Karşılammamış östrojenin etkisiyle PKOS'lu hastalarda vajinal muayenede temiz servikal mukus gözlenebilir.

Bu klinik bulguların hiçbiri PKOS için spesifik değildir. Bu bulgular birçok farklı klinik duruma sekonder olarak gelişebilir (Tablo 1).

Tablo 1. Polikistik Over Sendromu Ayırıcı Tanısı

Sekonder Polikistik Over Sebepleri
Over Kökenli Hiperandrojenizm
Androjen üreten over tümörleri
Over steroidogenez defektleri
Hipertekozis, luteoma
Ektopik LH sekresyonu
Adrenal Hiperandrojenizm
Adrenal androjen üreten tümörler
Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi (KAH)
Glukokortikoid direnci
Diğer Endokrinopatiler
Akromegali
Cushing sendromu
Hiperprolaktinemi
Hipotiroidizm
İnsülinoma
İdiyopatik hirsütizm
Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci
Tip2 Diabetes mellitus (DM), gestasyonel diyabet
Obezite
HAIR-AN (hiperandrojenizm, insülin rezistansı, akantozis nigricans)
Endokrin sistem dışı hastalıklar
Epilepsi
İntrakraniyal hipertansiyon
İlaçlar
Valproik asit
Androjen

PKOS, 1990 yılında ‘National Institutes of Health’ (NIH) sponsorluğunda düzenlenen bir konferansta, hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi, oligo-ovülasyon ve androjen fazlalığı ve anovülasyon yapan sebeplerin dışlanması kriterlerini karşılayan bir bozukluk olarak tanımlandı (16). 2003’te Rotterdam’da yapılan bir başka konferansta, ilişkili hastalıklar dışlandıktan sonra hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları, oligo-ovülasyon veya anovülasyon, polikistik overler şeklindeki 3 kriterden 2’sinin varlığı PKOS tanısı için yeterli kabul edildi (17). Rotterdam 2003 kriterleri, NIH 1990 tanımlamasına ek olarak ‘polikistik overleri ve hiperandrojenizmi olan ancak ovülasyonu normal olan vakalar ve polikistik overleri olan hiperandrojenik olmayan oligo-anovülatuar vakalar’ şeklinde 2 yeni fenotipi ortaya çıkarmıştır. Uzun dönem metabolik komplikasyonlar açısından bu grupların klinik yararlılığı henüz net değildir (18). ‘Androgen Excess Society’ (AES) 2006’da NIH ve Rotterdam kriterlerini içeren bir konsensüs raporu yayınlamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. PKOS Tanımlama Kriterleri

NIH 1990
Aşağıdakilerin hepsini içermelidir: 1.Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi 2.Oligo-ovülasyon 3.İlişkili bozuklukların dışlanması*
Rotterdam 2003
İlişkili hastalıkların dışlanması* ve aşağıdaki kriterlerin 2’sini içermelidir: 1.Oligo-ovülasyon veya anovülasyon (amenore, irregüler kanama) 2.Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, artmış serbest/total testosteron) 3.Polikistik overler (ultrasonografi ile)
AES 2006
Aşağıdakilerin hepsini içermelidir: 1.Hiperandrojenizm: hirsütizm ve/veya hiperandrojenemi 2.Over disfonksiyonu: oligo-anovülasyon ve/veya polikistik overler 3.Diğer androjen fazlalığı veya ilişkili bozuklukların dışlanması*

*Nonklasik KAH, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, neoplastik androjen sekresyonu, ilaçlar, Cushing sendromu, glukokortikoid rezistansı, ciddi insülin rezistans sendromları

PKOS tanısında androjen fazlalığının en önemli direk kanıtı artmış total testosteron düzeyidir. PKOS'lu hastalarda değişken testosteron düzeylerine rastlamak mümkündür. Nadiren, over hipertekozisi gibi durumlarda testosteron düzeyi >2 ng/mL saptansa da, PKOS'lu hastalarda genellikle testosteron düzeyi yüksek-normal veya sınırda yüksek saptanır. Hiperprolaktinemi ile ilişkili androjen fazlalığını dışlamak için prolaktin ve TSH düzeylerine rutin olarak bakılmalıdır. Bazal LH düzeyi veya LH/FSH oranı PKOS için belirteç olarak kullanılacak olursa hastaların önemli bir kısmı bu kriteri karşılamayacağı için PKOS tanısı dışında kalır. NIH 1990 konferansında kabul edilen PKOS kriterleri bazal LH düzeyi veya LH/FSH oranını içermemektedir (19). PKOS'lu hastalarda LH seviyesinin değişkenliği, LH salınımının pulsatil karakterinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca obezitenin LH üzerinde negatif etkileri mevcuttur. Artmış LH/FSH oranı PKOS tanısını destekler, özellikle obez olmayan, androjen fazlalığı bulguları belirgin olmayan hafif PKOS'lu vakalarda yararlıdır.

DHEAS neredeyse tamamen adrenal bez kaynaklıdır (20). PKOS'lu anovülatuar kadınların yaklaşık yarısında, serum DHEAS düzeyi artmıştır. Serum DHEAS düzeyi $8\mu\text{g/mL}$ 'ye kadar yükselebilir. PKOS'lu hastalarda artmış adrenal aktivitenin sebebi bilinmemektedir. PKOS'lu hastalarda rutin değerlendirmede serum DHEAS düzeyi bakılması önerilmez; çünkü hem tanıda yararı yoktur hem de hastalık yönetimini değiştirmez. Ancak adrenal tümörlerden şüpheleniliyorsa serum DHEAS düzeyi mutlaka bakılmalıdır. PKOS tanısı düşünülen bir hastada DHEAS düzeyi $>8\mu\text{g/mL}$ saptandıysa, steroidojenik olarak aktif adrenal tümörleri dışlamak amacıyla görüntüleme tetkikleri yapılmalıdır.

Rotterdam 2003 kriterleri tanısal gereç olarak ultrasonografinin kullanımını içermektedir. Yüksek çözünürlüklü ultrasonografi cihazlarının kullanıma girmesiyle PKOS tanısında over morfolojisi yer almaya başlamıştır. Yapılan bir kesitsel çalışmada anovülatuar kadınların %75'inde ultrasonografik olarak polikistik over görünümü saptanmıştır (21). Anovülatuar kadınlarda bir süre anovülasyon devam ettikten sonra sebepten bağımsız polikistik over görünümü gelişebilir. Ultrasonografide polikistik over morfolojisi, her bir overde 2-9 mm çapında, 12 veya daha fazla folikül olması ve/veya over hacminde artış (>10 mL) olarak tanımlanmıştır.

Anovülasyonun ve polikistik over görünümünün çeşitli sebepleri vardır. Polikistik over görünümü fonksiyonel bozukluğun sonucudur. Dolayısıyla ultrasonografik polikistik over görünümü, PKOS tanısı için koşul olmadığı gibi yeterli değildir (22,23).

PKOS tanısı için glukoz intoleransının veya insülin rezistansının gösterilmesi gerekli değildir. Ancak 75 gram oral glukoz yüklemesinden sonra ölçülen plazma glukoz seviyesi glukoz intoleransı için tarama olarak kullanılabilir. Polikistik overleri ve hiperandrojenemisi olan ancak menstrüel siklusları düzenli olan hastalarda insülin direnci ve hiperinsülinemi, kronik anovülasyonu olan hastalara göre daha enderdir (24).

PKOS'lu kadınlar genellikle irregüler, sık olmayan uterus kanamalarıyla prezente olurlar. Bu tablo klinikte amenore, oligomenore olarak karşımıza çıkar. Araya giren amenore periyotlarıyla düzensiz menstrüel sikluslar tarifleyen hastalarda, ultrasonografi, progesteron seviyesi veya diğer yöntemlerle kronik anovülasyonu dökümente etmek gerekli değildir. Kronik anovülasyon ve karşılanmamış östrojen maruziyetini doğrulamak için, gebelik testi ile gebelik dışlandıktan sonra, progestin çekilme testi yapılabilir (Hastaya 10 gün boyunca 5 mg/gün medroksiprogesteron asetat-MPA verilir). Son progestin tabletinden sonraki birkaç gün içinde uterus kanaması gerçekleşir. Eğer kanama meydana gelmezse kronik anovülasyonun diğer sebepleri, anatomik defektler, gebelik ekarte edilmelidir (1).

Kronik anovülasyon devam ettiğinde, gebelik dışlanarak, hastalardan belirli aralıklarla endometrium biyopsileri alınabilir. Tedavi edilmemiş hastalarda, karşılanmamış östrojen maruziyetinden dolayı, genç PKOS'lu kadın hastalarda bile, endometrial hiperplazi ve malignite riski artmıştır (1).

Günümüze kadar farklı konsensuslar oluşturulmuş olsa da PKOS tanısıyla ilgili tam bir fikir birliği hâlâ yoktur (24).

Patogenez

PKOS patogenezinde çevresel ve genetik faktörler rol oynamaktadır. Çevresel faktörler tek başına yeterli olmayıp genetik faktörler zemininde hastalığın gelişmesine katkıda bulunmaktadır. PKOS bu sebeple multifaktöryel bir bozukluktur.

Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler özellikle anovülasyon ve insülin direncini etkilemektedir. Obezite en önemli dış faktörlerden biridir. Obezite anovülasyon için tek başına risk faktörüdür. Oligo-ovülasyon yağ dokusunda artışa ve beraberinde hiperinsülinemiye neden olmaktadır. Hiperinsülinemi de LH düzeylerini arttırarak preovülatuar foliküller üzerinde ilave negatif bir etkiye yol açmakta, granüloza hücrelerinin farklılaşmasını engellemekte, ovülasyonun prematür sonlanmasına neden olmaktadır (24, 25, 26).

Legro ve arkadaşlarının PKOS'lu kardeşler arasında yaptığı bir çalışmada, hiperandrojenemisi ve düzensiz menstrüel siklusu olan hastaların hiperandrojenemisi olup düzenli menstrüel siklusu olanlara göre daha kilolu olduğu gösterilmiştir (27). Aynı çalışmada PKOS'lu hastaların, normal fizyolojiye sahip olan kız kardeşlerine göre daha kilolu olduğu gösterilmiştir. Cresswell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada artmış doğum ağırlığı, kilolu anneden doğma gibi özelliklerin PKOS gelişiminde etkili olabildiği gösterilmiştir (28).

PKOS'lu kadınlarda 'ileri glikasyon son ürünleri' (AGE) artmıştır ve ateroskleroza katkıda bulunmaktadır. Bu hastaların aldığı besin miktarıyla birlikte, besinin kalitesi de fizyolojiyi etkilemektedir. AGE gibi glikotoksinler endojen olarak üretilebildiği gibi düşük kaliteli besin maddelerinin (örneğin; 'fast-food') tüketimiyle de vücutta oluşabilmektedir. 'Fast-food' tarzı beslenmenin PKOS'lu hastalarda fertilitiyi direk veya indirek olarak etkileyebileceği gösterilmiştir (29,30).

Moleküler Faktörler

PKOS'lu kadınlarda, normal kadınların erken foliküler faz serum seviyeleri ile karşılaştırıldığında, düşük veya düşük-normal FSH seviyesi ve daha yüksek LH seviyesi gözlenmiştir. PKOS'lu hastalarda azalmış progesterona bağlı santral opioid tonusunun azalması ve buna sekonder GnRH-LH pulsatil aktivitesinin artışı, pitüiter GnRH sensitivitesinin artmasıyla birlikte yüksek LH seviyesine yol açar. LH puls frekansı, amplitüdü, LH biyoaktivitesi bu hastalarda daha yüksek bulunmuştur (31,32,33,34,35). Obez PKOS'lu hastalarda LH seviyesi yükselmeyebilir (36,37,38). Düşük LH düzeyi PKOS tanısını dışlamaz, yüksek LH/FSH oranı anovülatuar kadınlarda tanıyı destekler.

PKOS'lu hastalarda açlık ve glukoz ile uyarılmış insülin düzeyleri artmış ve insülin hassasiyeti azalmıştır. Hiperinsülinemi ve insülin direncinin PKOS'ta metabolik ve reproduktif etkisi birçok çalışmada ortaya koyulmuştur. İnsülin LH- β geninin transkripsiyonunu arttırmaktadır. Bazı çalışmalarda, normal ve PKOS'lu kadınlarda insülin infüzyonunun, GnRH'ye pitüiter cevabı baskıladığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar insülin rezistansı veya hiperinsülineminin anormal gonadotropin salınımından sorumlu olabileceğini destekler (39,40,41). PKOS'ta artmış insülin ayrıca 17 α -hidroksilaz, 17-20 liyaz, sitokrom p450scc enzimleri üzerindeki direk etkisiyle hiperandrojenemiye tetikler.

Sürekli anovülatuar hastalarda, LH bağımlı günlük androjen ve östrojen üretimi artmıştır. Dolaşımda artmış testosteron, androstendion, DHEA, DHEAS, 17-hidroksiprogesteron, estron düzeyleri ile karşımıza çıkmaktadır (42,43). Testosteron, androstendion ve DHEA direk olarak overlerden salınırken, DHEAS üretiminin tamamına yakını adrenal bezlerden yapılır. Overler PKOS'ta hiperandrojeneminin primer kaynağıdır. Over kateterizasyon ve GnRH ile yapılan over steroidogenez uyarı çalışmalarında da PKOS'ta androjen kaynağının overler olduğu gösterilmiştir (44). Overde androjen sentezi esas olarak interstisyel teka hücrelerinde gerçekleşmektedir ve PKOS'ta teka hücrelerinin aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (45).

Polikistik overlerden salınan androstendion düzeyi oldukça yüksektir. Androstendion cilt ve subkütan dokuda aromataz enzimiyle estron'a dönüşür, estron daha sonra 17-betahidroksisteroid dehidrojenaz enzimiyle estradiole (E2) dönüşür. Bu şekilde artmış androstendion düzeyleri PKOS'lu hastalarda artmış E2 düzeylerine neden olur. PKOS'ta granüloza hücrelerinden salgılanan 'inhibin'lerin de parakrin olarak intraovaryen androjen sentezini etkilediği gösterilmiştir (46).

Androstendion PKOS'lu hastalarda en göze çarpan düzeyde artış gösteren steroid hormondur. Androstendion biyolojik olarak aktif değildir, ancak hem androjen (testosteron ve dihidrotestoren) hem de östrojen (estron ve E2) için dual prekürsördür (47). Androstendion'un %1,3'ü estron'a, %5'i testosterona dönüşür. Androstendion 17 β -hidroksisteroid dehidrojenaz (17 β -HSD) enzimi aracılığıyla testosterona dönüşür; testosteron da 5 α -redüktaz enzimi aracılığıyla dihidrotestosterona dönüşür. PKOS'ta çok yüksek androstendion düzeyleri önemli oranda testosteron oluşumuna yol açar. PKOS'ta, testosterona dönüşümü sağlayan 17 β -HSD enzim aktivitesi etkilenmemiştir, ancak prekürsör miktarı arttığı için testosteron seviyesi yükselmektedir (48).

PKOS'ta androjen ve östrojen üretimi net olarak artmıştır. Bununla birlikte azalmış 'seks hormon bağlayıcı globülin' (SHBG) üretimi, E2 ve testosteronun biyolojik aktif miktarının artışına neden olur. Testosteron ve insülin karaciğerde SHBG üretimini azaltırken, östrojen ve T4 üretimi stimüle eder. PKOS'lu kadınlarda SHBG düzeyi %50 oranında azalmıştır, bu azalma artmış testosteron ve insülinin sonucudur (49). Testosteron SHBG üretimini azaltır, SHBG düzeyi azaldığında serbest testosteron artar ve bu bir kısır döngü haline gelir. PKOS'ta artmış insülin düzeyi hem SHBG üretimini baskılayarak hem de overden androstendion sekresyonunu arttırarak bu kısır döngüye katkıda bulunur.

PKOS'ta pitüiter bez tarafından artmış LH azalmış FSH salınımı, karaciğerde azalmış SHBG üretimi (artmış insülin ve testosteronun etkisiyle), artmış adrenal DHEAS sekresyonu ve overden artmış androstendion sekresyonu birlikte ileri-beslenme siklusuyla PKOS'ta anovülasyonu ve androjen fazlalığı durumunu idame ettirir (1).

Düşük fakat sabit seviyedeki FSH etkisi altında, tam matürasyon ve ovülasyona ulaşmasa da foliküler büyüme ve gelişim sürekli stimüle olur (50). Bu durum multipl foliküler kistlerin oluşumuyla sonlanır. PKOS'ta foliküllerin çapları genellikle 2-10 mm arasındadır, bazen 15 mm kadar büyük olabilir. Çeşitli aşamalarda gelişimleri duran foliküller birikir ve stabil seviyedeki gonadotropinlere cevap olarak sabit bir steroid üretimine olanak sağlarlar. Hiperplastik teka hücreleri ile çevrili foliküller atreziye maruz kalırlar, atretik doku over stromasına katkıda bulunur. Stromal doku artmış LH stimülasyonu altında önemli oranda androstendion sekrete eder. Androstendion yukarıda bahsedilen mekanizmalarla artmış serbest testosteron ve E2 seviyelerine yol açar. Steroid üretimi açısından bakıldığında PKOS, birçok negatif ve pozitif geribildirim mekanizmalarını içeren kompleks bir kısır döngünün sonucunda ortaya çıkar (1). İnsülin ve FSH arasındaki sinerji insülin direnci varlığında ortadan kalkar ve over foliküllerinde, granüloza hücresi seviyesinde, FSH'ye relatif direnç vardır. Bu yüzden clomiphene citrate veya rekombinan FSH ovülasyonu sağlamak için tedavide kullanılan ajanlardandır.

Genetik Faktörler

Aile çalışmaları PKOS'lu kadınların aile bireylerinde PKOS sıklığının normal popülasyona göre daha fazla olduğunu göstermiştir (51,52). PKOS'un ailelerde yoğunlaşma eğilimi altta yatan genetik temeli destekler (53,54). PKOS'lu kardeşlerde hiperandrojeneminin ailesel eğilimi genetik bir özelliğe işaret etmektedir. PKOS'lu kadınların erkek kardeşlerinde de DHEAS düzeyinin arttığı gösterilmiştir (27). PKOS'lu kadınların kızlarında hiperinsülinizmin bulunması yine genetik geçişin olduğuna işaret eder (55). PKOS'lu kadınların aile bireylerinde insülin direnci normal popülasyona göre daha sık saptanmıştır (56). PKOS fenotipi genlerin ve çevrenin ortak sonucu oluşur. Sağlıksız yaşam stiliyle ilişkili obezite genetik zemini mevcut bir kadında PKOS fenotipini alevlendirmektedir.

Farklı PKOS fenotiplerinin varlığı ve patogenezin tam olarak anlaşılammış olması PKOS'taki genetik çalışmaları ayrıca zorlaştırmaktadır. PKOS fenotipiyle ilişkili öne sürülen çeşitli genomik lokuslar: insülin geni, follistatin geni, CYP11A1 şeklindedir. Ancak bu lokuslara ilişkin inandırıcı kanıtlar mevcut değildir. Günümüzde PKOS'ta genom taraması yapılamamaktadır.

Polikistik Over Sendromuna Eşlik Eden Metabolik Bozukluklar

İnsülin Direnci, Obezite, Metabolik Sendrom, Hipertansiyon, Dislipidemi

İnsülin direnci, insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus (DM) gelişiminde majör faktördür. İnsülin direnci, endojen veya ekzojen insülinin, dokulara glukoz alımını arttırma kapasitesinin azalması olarak tanımlanabilir. İnsülin direnci çeşitli metodlarla ölçülebilir. İndirek metodlar arasında açlık insülin düzeyi, açlık insülin/glukoz oranı, OGTT; direk metodlar arasında 'homeostasis model assessment' (HOMA), insülin tolerans testi, hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT) sayılabilir. İnsülin direnci PKOS'lu hastaların %50-70'inde saptanmıştır (24). İnsülin direnci PKOS'lu normal kilolu ve obez kadınlarda sıklıkla gözlenir. Ancak obez PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ve glukoz intoleransı daha ciddidir ve daha yaygındır. İlk kez 1921'de Archard ve Thiers tarafından, androjen fazlalığı ve karbonhidrat metabolizma bozukluğu arasında ilişki kurulmuştur. O zamandan beri insülin direnci veya bozulmuş glukoz toleransı ile PKOS arasındaki ilişki iyi bir şekilde tanımlanmıştır (1).

İnsülin direnci ve androjen fazlalığı sıklıkla acanthosis nigricans ile ilişkilidir. Acanthosis nigricans genellikle boyun, kasık, aksilla bölgelerinde ve meme altlarında görülen gri-kahverengi diskolorasyondur. Acanthosis nigricans insülin rezistansı için bir belirteçtir ancak spesifik değildir. Çünkü insülin direncinin ve androjen fazlalığının olmadığı durumlarda da acanthosis nigricans görülebilir. Acanthosis nigricansın histolojik karakteristikleri hiperkeratosis ve papillomatosisdir. Hiperandrojenik kadında acanthosis nigricans hiperinsülinemi ve insülin direnci varlığı ve ciddiyetine bağlıdır (57).

İnsülin direnci belirli insülin miktarına bozulmuş glukoz cevabıdır. Altta yatan bozukluğun üstesinden gelmek amacıyla bu hastaların çoğunda insülin düzeyleri artmıştır. PKOS'lu hastalarda insülin rezistansının, bozulmuş glukoz toleransından aşikâr tip2 DM'ye kadar değişen bir spektrumda kendini gösterebilir.

İnsülin direncinin erken döneminde, pankreas dokularındaki insülin rezistansını kompanze etmek amacıyla daha çok insülin sekrete eder. Bu dönemde tek metabolik anormallik hiperinsülinemidir. İnsülin rezistansı giderilmedikçe, zaman içinde pankreas beta hücreleri insülin rezistansını giderecek insülin sekresyonunu gerçekleştiremez hâle gelir. İnsülin seviyesi azalır, önce bozulmuş glukoz toleransı ortaya çıkar. Takip eden sürede aşikâr diyabet ortaya çıkar. PKOS'lu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı meydana gelmeden önce beta hücre disfonksiyonu gösterilmiştir (58).

İnsülin direncinin çeşitli mekanizmaları yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. İnsülin reseptörlerine karşı gelişen otoantikolar, postreseptör defektler, hedef dokulardaki insülin reseptör bölgelerinde azalmalar gibi mekanizmalar rezistans gelişiminde rol oynar. Postreseptör defekt saptanan PKOS'lu hastalardaki en önemli defekt insülin reseptörünün serin fosforilasyonunda artıştır (59). PKOS'lu hastaların çoğunda ise reseptöre karşı antikor oluşumunda, reseptör kalitesinde veya sayısında bir anormallik gösterilememiştir. PKOS'lu hastaların çoğunda insülin rezistansının doğası net olarak anlaşılamamıştır.

İnsülin direnci olmasa da endojen hiperinsülineminin PKOS nedeni olabileceği öne sürülmüştür. İnsülinomalı bir hastada, beraberinde ortaya çıkan PKOS, tümörün cerrahi olarak rezeksiyonu sonrasında gerilemiştir (60). Sağlıklı kadınlarda akut insülin uygulamalarının dolaşımdaki androjen seviyesini arttırmadığı gösterilmiştir. Ancak tip1 DM tanılı hastalarda suprafizyolojik dozlarda insülin uygulamasının androjen salınımında artışa neden olabileceği gösterilmiştir (61).

Hiperinsülineminin hiperandrojenemiye arttırdığı bilindiği gibi, artmış androjen seviyesi de insülin direncini tetikleyebilir. Yüksek androjen seviyeleri lipolizi artırarak serbest yağ asitlerini arttırırlar ve insülin direncine katkıda bulunurlar.

Obez PKOS hastalarında insülin direnci ve hiperinsülinemi daha belirgindir. Normal kilolu PKOS tanılı kadınlarda yapılan çalışmalarda abdominal yağ dokusunun daha fazla olduğu gösterilmiştir. Normal kilolu PKOS tanılı hastalarda insülin direnci artmış abdominal yağ dokusuyla ilişkilendirilmiştir.

Artmış vücut kitle indeksi ile birlikte artmış 'bel/kalça oranı' genellikle erişkin erkeklerde görüldüğünden, 'android obezite' olarak isimlendirilir. Anovülatuar androjen fazlalığı olan kilolu kadınların vücut yağ dağılımları genellikle bu şekildedir (62). Android obezite abdominal duvarda ve visseral mezenterik bölgede yağ depolanmasının sonucudur. Bu yağ dokusu metabolik olarak daha aktif, katekolaminlere daha duyarlı, insüline daha az sensitiftir. Android obezite insülin direnci, glukoz intoleransı, diabetes mellitus ve artmış androjen üretim hızı ile ilişkilidir. SHBG düzeyinde azalma, serbest testosteron ve E2 düzeylerinde artış ile sonuçlanır. Android obezite ile hipertansiyon ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri ve kötü prognozlu meme kanseri arasında ilişki kurulmuştur. Ancak PKOS ile meme kanseri arasında direk bir ilişki rapor edilmemiştir (63,64,65). Android tip obezitesi olan kadınlar android tip olmayan obez kadınlara göre insülin rezistansı ve androjen fazlalığı ile daha yakından ilişkilidir. Genel obezitenin aksine, android tip obezite PKOS için daha spesifik bir risk faktörüdür.

PKOS'lu hastalardaki obezite oranı etnik farklılıklara göre de değişiklik göstermektedir. Asyalı PKOS hastalarında, Amerikalı PKOS hastalarına göre daha düşük obezite prevalansı bildirilmiştir (66). Obez PKOS hastalarında LH, DHEAS, SHBG, dihidrotestosteron, HDL seviyeleri obez olmayanlara göre daha düşük, LDL ve serbest testosteron seviyeleri daha yüksek saptanmıştır (67). Bunun sonucunda klinik hiperandrojenizm bulguları (örn; hirsütizm, akne) obez PKOS hastalarında daha belirgin olmaktadır. Obez PKOS hastalarında obez olmayanlara göre insülin direnci daha belirgin olduğu gibi, insülinin anabolik etkisi nedeniyle hiperinsülinemi bu hastalardaki obeziteye katkıda bulunmaktadır.

Genel popülasyonda insülin aracılı dokulara glukoz alımına direnç olarak bilinen ve sık görülen fenomen 'sendrom X' veya 'dismetabolik sendrom'dur. Metabolik sendromlu hastalarda aynı zamanda hipertansiyon, dislipidemi ve artmış kardiyovasküler hastalık riski mevcuttur. Benzer şekilde PKOS'lu hastalarda da kardiyovasküler risk ve dislipidemi insidansı artmıştır (68,69). PKOS'lu tüm hastalarda lipid profili görülmelidir. Metabolik sendrom ile PKOS arasında klinik ve patolojik olarak önemli bir örtüşme vardır (70). PKOS öyküsü olan hastalarda menopoiz sonrasında artmış hipertansiyon insidansı gösterilmiştir. PKOS'lu hastalarda metabolik sendrom sıklığı %40 civarında saptanmıştır. PKOS'lu hastalarda en sık rastlanan metabolik sendrom kriterleri HDL düşüklüğü ve vücut kitle indeksinde artıştır. Metabolik sendromlu PKOS tanılı hastalarda, metabolik sendrom kriterlerini karşılamayan PKOS tanılı hastalara göre daha sıklıkla acanthosis nigricans ve hirsutizm gözlenmiştir. Metabolik anormallikler PKOS fenotipine, hastanın yaşına ve etnik kökene göre farklılık gösterse de, PKOS'lu kadınların glukoz toleransı, lipid profili ve kardiyovasküler risk faktörleri yönünden değerlendirilmesi önerilmektedir. Özellikle artmış serbest androjen indeksi ve bel çevresine sahip hastaların taranması önem taşımaktadır.

PKOS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda kan basıncı ölçümlerinin, aynı yaş grubundaki kontrol grubuna oranla daha yüksek saptandığı gösterilmiştir. Özellikle gece uykuda izlenmesi gereken kan basıncı düşüşleri bu hastalarda gözlenmemiştir ve bu artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Bu hastalarda artmış serum testosteron seviyeleri diğer parametrelerden bağımsız olarak artmış kan basıncı ile ilişkilidir. Ayrıca bu hastalarda ileri yaşlarda ortaya çıkacak hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık ile de ilişkilidir (24).

PKOS'lu hastalarda görülen dislipidemi HDL düşüklüğü, LDL yüksekliği, hipertrigliseridemi olarak izlenir. İnsülin direnci ve hiperandrojenizm bu tabloya yol açar. PKOS'lu hastalarda görülen dislipidemi obez hastalarda daha siktir ve aterojenik etkiye sahiptir.

Polikistik Over Sendromunun Uzun Dönem Etkileri

PKOS'un uzun dönem sonuçları irregüler uterus kanamaları, anovülatuar infertilite, androjen fazlalığı, uzun süreli yüksek serbest östrojen düzeyleri ile ilişkili endometrium kanseri, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus gibi hastalıkları içermektedir (1). PKOS ile bu bozukluklar arasındaki ilişki giderek belirginleşmiştir. PKOS yalnızca reproduktif ve kozmetik sorunlara yol açan akut bir hastalık olmaktan çok, uzun süreli takip gerektiren kronik metabolik bir hastalık olarak ele alınmalıdır (24). Tedavi sağlıklı bir yaşam stilinin elde edilmesi, normal vücut ağırlığının sağlanması ve idâmesi, karşılanmamış östrojenin etkilerinden korunma ve testosteron seviyesinin azaltılmasına yönelik olmalıdır.

PKOS'lu tüm kadınlar sağlıklı bir yaşam stili sürdürmelidir. Obez PKOS'lu kadınlarda yaşam stili modifikasyonu, kısa dönem ve uzun dönem etkileri en aza indirmek için alınacak primer önleyici girişim olarak vurgulanmalıdır. Bu hastalarda günlük kalori alımını 500 kcal azaltmak ve 6 aylık süreyle günde 30 dk orta ağırlıklı egzersiz yapmak, hiperandrojenemi ve diyastolik kan basıncını azaltabilir (71). PKOS'lu hastalarda insülin direnci, anormal lipid profili ve artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunur; bu yüzden kilolu hastalarda kilo verme daha önceliklidir (72). Bu hastalarda %5'lik bir kilo kaybı ile insülin direnci ve androjen fazlalığı azaltılabilir (73,74). Ciddi kilo kaybı birçok PKOS'lu hastada ovülasyonun ve gebeliğin gelişmesini sağlar (75). Nütrisyonel danışmanlık ve yaşam stili değişiklikleri PKOS yönetiminin vazgeçilmezleridir.

PKOS'lu hastalar ileri dönemde artmış diabetes mellitus riski yönünden bilgilendirilmelidir. Bu hastalarda DM başlangıç yaşı genel popülasyondan daha düşüktür. PKOS'lu hastalarda kombine bozulmuş glukoz toleransı ve tip2 DM prevalansı %35-40 arasında bulunmuştur. Erken dönemde hiperinsülinemi, insülin direncini kompanze etmek amacıyla ortaya çıkar. Takip eden dönemde beta hücre fonksiyon yetersizliği oluşur. Bu hastaların plazma glukoz seviyesindeki osilasyonlara verdikleri cevap ve birinci faz insülin salınımı bozuktur (76,77,78). Uzun dönemli takiplerde aşırı DM riski yüksektir.

PKOS hastaları DM açısından periyodik olarak değerlendirilmelidir. Yıllık açlık kan şekeri ve 75 gr oral glukoz yüklemesinden sonra bakılan kan şekeri düzeyleri ile taranmalıdır. Obez PKOS'lu hastalarda DM gelişme riski daha yüksektir. PKOS'lu hastalarda ayrıca gestasyonel DM gelişme riski normal popülasyona göre daha yüksektir.

LDL yüksekliği, HDL düşüklüğü, hipertansiyon, DM gibi kardiyovasküler risk faktörleri PKOS'lu hastalarda daha fazla bulunmaktadır. Bu faktörlerin hepsi PKOS'lu hastalarda artmış kardiyovasküler riske işaret etmektedir. Ayrıca doğurganlık çağında meydana gelen menstrüel düzensizliklerin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir (79). Bir başka çalışmada PKOS'lu kadınlarda postmenopozal dönemde artmış iskemi riski ve kardiyovasküler olaylara bağlı sağkalımda kötüleşme gösterilmiştir (80).

PKOS'lu hastalarda kronik anovülasyon, kronik karşılanmamış östrojen, LH hipersekresyonu, obezite, hiperinsülinemi gibi faktörler endometrial hiperplazi ve adenokarsinom riskini arttırabilecek özelliklerdir. Kronik karşılanmamış östrojen, endometrial hücrelerde mitotik aktivitenin artmasına, DNA replikasyon hatalarının artmasına yol açar. İnsülin serbest östrojen düzeyini ve lokal östrojen üretimini arttırarak endometrial proliferasyonu hızlandırır. Obezitede endometrium kanseri riskinin artışı esas olarak dolaşımda artmış östrojen düzeyi ile ilişkilidir. Ramzy ve Nisker 40 yaşından genç endometrium kanserli hastaların %11,1'inde PKOS varlığını göstermişlerdir (81). Gallup ve Stock 111 endometrial kanser olgusunun %31'inde PKOS varlığını göstermişlerdir (82). Gebelik istemeyen hastalarda, endometrium üzerinde karşılanmamış östrojenin etkisini engellemek amacıyla, medikal tedavi başlanmalıdır. Progesteron yokluğunda karşılanmamış dalgalı E2 seviyeleri, irregüler kanama, amenore, infertilite ve artmış endometrial kanser riskiyle sonuçlanır. Anovülatuar kadınlarda yirmili yaşlarda bile endometrial kanser ortaya çıkabilir (83). Tedavi edilmemiş PKOS'lu hastalarda yaştan bağımsız olarak endometrial biyopsi belirli aralıklarla yapılmalıdır. Bu hastalarda endometrial neoplazi gelişimini belirleyen kritik faktör, anovülasyonun ve karşılanmamış östrojen maruziyetinin süresidir. Progestinle veya oral kontraseptifle uzun dönem tedavi endometrial kanser riskini azaltmaktadır.

PKOS'lu hastalarda dolaşımda artmış serbest östrojen düzeyleri, özellikle obez hastalarda, meme kanserine artmış eğilimi açıklayabilir. Ancak, meme kanseri ile PKOS arasındaki doğrudan ilişkiyi dair literatür verileri oldukça çelişkilidir.

Polikistik Overli Hastaların Yönetimi

Polikistik over sendromlu hastalarda yaşam stili değişiklikleri insülin direnci, kardiyovasküler risk, hiperandrojenemi ve kan basıncı yüksekliği gibi faktörlere etki ederek kısa ve uzun dönem yarar sağlamaktadır. Yaşam stili değişikliklerinden yukarıda bahsedilmiştir.

PKOS'lu hastalarda gebelik istenmiyorsa, kronik karşılanmamış östrojen etkisinin bloke edilmesine yönelik medikal tedavi başlanmalıdır. Bu hastalara uzun dönem progestin verilmesi endometrium kanseri riskini azaltır. Uzun dönem progestin vermenin en etkili yolu oral kontraseptif ajan vermektir. Oral kontraseptifler ayrıca kontrasepsiyon sağlayarak ve androjen fazlalığını azaltarak ek yararlı etkiler gösterirler. Oral kontraseptifler LH salınımını baskılayarak ve SHBG stimülasyonu yaparak antiandrojen etki gösterirler ve hiperandrojenik hastalarda hirsütizmi azalttıkları gösterilmiştir (13). Hiperandrojenik kadınlarda hiperinsülinemiyi ve anovülasyonu tedavi etmede kullanılan oral kontraseptifler kardiyovasküler riskleri arttırmamaktadır (84,85,86). Hirsütizm yakınması olmayan, irregüler anovülatuar kanamaları olan kadınlarda tek progestin oral kontraseptif yerine kullanılabilir. MPA 5mg/gün 10 gün boyunca verilip kesildikten sonra çekilme kanaması oluşturulabilir ve endometrial hiperplazi engellenebilir. Ancak bu tedavi androjen fazlalığını ortadan kaldırmaz ve kontrasepsiyon sağlamaz. Over kökenli androjen fazlalığını baskıladığı, insülin direncini arttırmadığı ve kontrasepsiyon sağladığı için düşük doz oral kontraseptif sigara içmeyen PKOS'lu hastalarda seçilecek tedavidir. Hirsütizm yakınması olan hastalarda tedaviye spironolakton eklenebilir. Spironolakton bu hastalarda insülin sensitivitesini etkilemez. Oral kontraseptife dirençli ciddi PKOS vakalarında tedavide GnRH agonistleri kullanılabilir.

Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Ovülasyon İndüksiyonu

Gebelik planlayan PKOS'lu hastalarda medikal ovülasyon indüksiyonu yapılmalıdır. PKOS'lu hastalarda gebelik gerçekleştiğinde spontan abortus riski genel popülasyona göre yüksektir. Bu durum kısmen LH yüksekliğinin oosit ve endometrium için uygunsuz bir mikroçevreye yol açması ile açıklanabilir. Ovülasyon indüklenmeden önce LH seviyeleri oral kontraseptiflerle baskılanabilir.

Anovülasyona neden olan over defektinin üstesinden gelmek için gerekli FSH düzeyleri rekombinant FSH veya 'clomiphene citrate' ile sağlanabilir. Clomiphene östrojen reseptörleri üzerinde mikst agonist-antagonist etkisi olan nonsteroidal bir ajandır. Hipotalamik östrojen reseptörlerinden östrojeni ayırır, negatif geri bildirim etkisini ortadan kaldırır. Böylece pulsatil GnRH, LH, FSH salınımı normalize olur. Clomiphene ile ovülasyon indüksiyonu öncesinde gebelik testi yapılmalıdır. 3 ayrı siklusta clomiphene uygulanmasına rağmen başarısızlık varsa, diğer infertilite çalışmaları yapılmalıdır. Clomiphene ile ovülasyon sağlanamayan hastalarda düşük doz gonadotropin uygulanabilir. Bu amaçla menstrüel kanamanın 3. gününden itibaren rekombinant FSH enjeksiyonu uygulanır. PKOS'lu hastalarda gonadotropin tedavisinin over hiperstimülasyon sendromu, multipl gebelik, spontan düşük gibi komplikasyonları olabilmektedir.

Randomize çalışmalarda ovülasyon indüksiyonu ve canlı doğuma ulaşma bağlamında clomiphene citrate ile indüksiyonun metformine üstün olduğu gösterilmiştir (87). Ancak PKOS'lu hastalarda metformin eklenmesiyle elde edilen insülin sekresyonunda azalma clomiphene citrate indüksiyonuna ovülatuar cevabı arttırmıştır (88,89).

Aromataz inhibitörleri hipotalamik-pitüiter östrojen geri bildirimini azaltır ve GnRH sekresyonunu artırır. Artmış GnRH sekresyonu LH ve FSH düzeylerini ve dolayısıyla premenopozal kadında foliküler gelişimi artırır. Letrozol ve anastrozol bu grup ajanlara örnek olarak verilebilir.

OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI

Otoimmün tiroid disfonksiyonları hem hipotiroidizm hem de tirotoksikoz ile ilişkili bazı klinik durumları içerir. Tirotoksikoz ile ilişkili klinik vakaların %50-80'inde sebep Graves hastalığıdır. Hipotiroidizmin en sık sebebi ise Hashimoto tiroiditidir. Otoimmün tiroid hastalığının toplam prevalansı DM prevalansını geçmektedir (1).

Otoimmün tiroid hastalığının gelişiminde çeşitli mekanizmalar ortaya atılmıştır. T hücre sitokinleri aracılığıyla, MHC ('major histocompatibility complex') sınıf 2 antijen ekspresyonuna yol açan bir başlatıcı faktörün otoimmün hastalığı başlatabileceği öne sürülmüştür. T hücrelerinin, özellikle Th17 alt tipinin, aktivasyonuna yol açacak tiroid bezi enfeksiyonu veya tiroid bezine gerçekleşen travmanın bu başlatıcı faktör olabileceği düşünülmektedir (90,91). Ayrıca lokal, antijene spesifik olan veya olmayan T hücrelerinin, farklı enfeksiyonlarla aktivasyonu sonucu, otoimmüniteyi başlatabileceği gösterilmiştir (92,93). Bu T hücreleri sitokinler aracılığıyla tiroid bezine özgül olan ve olmayan diğer T hücrelerini aktive edebilir. Bu olaylar silsilesi, immün repertuarı uygun olan bireylerde gerçekleşir.

Farklı antijenler arasındaki sekans veya şekil olarak konformasyonel veya yapısal benzerlikler, özgüllüğün benzetilmesine yol açabilir. Bu teori 'moleküler benzeşme' ('molecular mimicry') teorisi olarak adlandırılır (94). Bakteri ve virüslerle insan proteinleri arasında benzerlik bulunmuştur (95). Normal tiroid epitel hücreleri HLA ('human leukocyte antigen') sınıf 2 antijenleri eksprese etmezken, otoimmün tiroid hastalığı bulunan hastaların tiroid bezlerinde yüksek oranda HLA sınıf 2 antijen ekspresyonu mevcuttur (96). Tiroid bezi enfeksiyonu veya travması inflamatuvar infiltrata yol açarak HLA 2 ekspresyonunu indükleyebilir. Bu durum tiroid otoantijenlerinin prezentasyonuna ve otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonuna yol açabilir. HLA aşırı ekspresyonu durumunda, normalde 'self-tolerans'tan kaçan 'kriptik epitop'lar, prezente edilirler ve otoreaktif T hücre aktivasyonuna yol açarlar.

Graves hastalığı, ilk kez 1825'te Robert Graves tarafından tanımlanmıştır. Prevalansı kadınlarda %1-2 civarındadır; erkeklerde 10'da biri kadardır. Diffüz guatr ve tirotoksikozla karakterize bir hastalıktır. İnfiltratif orbitopati, oftamopati ve bazen infiltratif dermopati eşlik edebilir. Tiroid hastalığı ve infiltratif fenomen tek başına veya birlikte olabilir. Ancak bu iki durumun seyri farklıdır. Histoloji, lenfositik infiltratın varlığı ile birlikte otoimmün tiroidit ile yakından ilişkilidir. Graves hastalığında belirli derecede kronik tiroiditin varlığında hipertiroidizm görülür; uzun dönemde klinik tablo tiroid hipofonksiyonu ile sonuçlanabilir. Otoimmün tiroid hastalığı TPO (tiroid peroksidaz), Tg (tiroglobülin), TSHR (TSH reseptör) gibi belirteçlere karşı oluşan antikorların varlığı ile karakterizedir. Otoimmün tiroid hastalığı aynı zamanda tiroid bezinde lenfositik infiltrasyonla karakterizedir; bu infiltrasyon otoimmün tiroiditte yoğun Graves hastalığında heterojendir. Graves hastalarında ve akrabalarında DM, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, idiyopatik trombositopenik purpura, romatoid artrit, myasthenia gravis gibi otoimmün hastalıkların sıklığı artmıştır. Hipertiroid Graves hastalarına özgü TSHR'ye karşı gelişen otoantikorlar TRAb (tirotropin reseptör antikorları) olarak adlandırılır, bunlar tiroid stimüle edici antikor olarak görev yaparlar. Otoimmün tiroiditli hastaların serumlarında TSHR'ye karşı gelişen, TSH ile yarışan ancak inhibitör özelliği olan otoantikorlar mevcuttur.

Dünyada diyetle iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde hipotiroidizmin en sık sebebi Hashimoto hastalığıdır. Hipotiroidizmin klinik bulguları tanı koymada rol oynar. Hashimoto ve Graves hastalığında tiroidit mevcuttur; tiroid bezinde lenfositik hücre infiltrasyonu vardır. Otoimmün tiroidit terimi, foliküler destrüksiyon ile ilişkili geçici veya kronik inflamasyon ile eş anlamlı kullanılır. Klasik Hashimoto tiroiditinde diffüz guatr görülebilmekle birlikte, TSH antagonisti gibi davranan TSHR otoantikorlarının varlığında Hashimoto hastalığının atrofik formu görülebilir. Hem Graves hastalığı hem de Hashimoto hastalığı aynı ailede görülebilir, benzer HLA ve benzer genetik yatkınlık haplotiplerini taşıyabilir. Her iki hastalıkta da TSHR, Tg, TPO'ya karşı otoantikorlar gelişebilir. Graves'te tiroid disfonksiyonu gelişebildiği gibi, Hashimoto tiroiditi tanılı bazı hastalarda oftalmopati ve hipertiroidizm gelişebilir. Bu yüzden otoimmün tiroid hastalığı, hipertiroidizmden hipotiroidizme kadar değişebilen bir spektrumda değerlendirilmelidir.

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZM

Subklinik hipotiroidizm düşük-normal serbest T4 seviyeleri ve artmış TSH düzeylerinin birlikteliği ile karakterizedir. Erken tiroid yetersizliği, azalmış tiroid rezervi, hafif hipotiroidizm gibi terimler de kullanılmaktadır. TSH düzeyleri genellikle 4-15 mU/L arasındadır. Bu sendrom en sık erken Hashimoto tiroiditi mevcut hastalarda gözlenmektedir. Yaşlı kadınların %7-10'unda gözlenen sık rastlanan bir fenomendir. Genel popülasyonda sıklığı %4-10 arasında saptanmıştır ve doğurganlık çağındaki kadınlarda sıklık %2 civarındadır.

Subklinik hipotiroidizm bazı çalışmalarda artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda tiroid hormon tedavisinin etkisine yönelik çalışmalarda, tedavinin genel parametrelerde iyileşmeyi sağladığı gösterilmiştir; ancak aterosklerotik kalp hastalığını azalttığına yönelik henüz yeterli veri yoktur. TSH düzeyi > 10mU/L olan ve TPO antikoru pozitifliği olan hastalarda aşikâr hipotiroidizme gidişin daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir.

POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE TİROİD HASTALIKLARI

PKOS üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkileyen, bu yaş grubundaki kadınlarda en sık endokrin bozukluktur (1,2,3). Kadınlarda en sık görülen otoimmün hastalık olan otoimmün tiroiditlerin (OİT) prevalansı %4-21 arasındadır (101). Yaş, genetik farklılıklar, iyot alımı gibi faktörlere göre prevalans değişmektedir. Hipotiroidizimli hastalarda PKOS'lu hastalarda görülen klinik tabloya benzer şekilde, lipid metabolizmasında değişiklikler, arteryel hipertansiyon ve endotel disfonksiyonu bulguları görülebilmektedir. Ayrıca hipotiroidizm PKOS benzeri fenotipe yol açabilmektedir. Jüvenil otoimmün tiroiditli, ötiroid adölesan kızlarda yapılan bir çalışmada PKOS prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (102). Bu durum PKOS ve OİT arasında tiroid hipofonksiyonundan çok otoimmünite ilişkili bir bağ olduğunu düşündürmektedir.

Bu sebeplerle, kadınlarda en sık görülen hastalıklardan olan PKOS ve OİT arasındaki ilişkiyi anlamaya yönelik ve ortak bir patojenik faktörün varlığına ilişkin çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Bu amaçla yapılmış bir çalışmada PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek AntiTPO antikor düzeyi saptandığı gösterilmiştir (103). Aynı çalışmada guatr prevalansı da PKOS'lu hastalarda daha yüksek saptanmış, ancak AntiTg antikorları arasında fark saptanmamıştır. Janssen ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çok merkezli, prospektif çalışmada, PKOS'lu hastalarda, AntiTPO antikoru, AntiTg antikoru, tiroid ultrasonografisinde hipoeoik görünüm bulguları daha sık saptanmıştır (104).

POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE OTOİMMÜNİTE

Endokrin sistem ve immün sistem, over fonksiyonlarını düzenlemek için birlikte çalışırlar. Bu sebeple yalnız steroid hormonlarındaki dengesizlikler değil, immün sistemin disregülasyonu da over hastalıklarına yol açabilir. Prematür over yetmezliği ve otoimmün ooforit gibi PKOS'un da otoimmün kökenli bir over hastalığı olduğu ileri sürülmüştür. Polikistik over sendromunun patogenezinde hem hücre aracılı hem de hümorale immün mekanizmalar rol oynamaktadır (97). Patojenik T hücreleri, immün hücrelerden salınan sitokinler over steroidogenezi bozan faktörlerdendir.

Polikistik over sendromu doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatilerden biridir. Yukarıda da bahsedildiği gibi çeşitli endokrin ve metabolik bozukluklar ile yakından ilişkilidir. Bilimsel çalışmaların sonuçlarının gösterdiği gibi polikistik over sendromu muhtemelen bazı otoimmün hastalıklarla da ilişkilidir (98).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki polikistik over sendromlu hastalarda organa özgü olmayan otoantikorların (örn; anti-histon, anti-dsDNA) daha yüksek oranda pozitif olduğu gösterilmiştir. Ancak bu otoantikor pozitifliğinin PKOS'lu hastalarda klinik önemi henüz bilinmemektedir. Organla özgü olan ve olmayan otoantikorların PKOS'lu hastalarda klinik rollerini saptamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (98).

PKOS'ta otoimmün süreçlerin rolünü destekleyen başka bir çalışmada PKOS tanılı hastalar kontrol grubuyla otoimmün parametreler yönünden karşılaştırılmıştır (99). PKOS'lu hastalarda anti-histon ve anti-dsDNA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır.

PKOS ile ilgili yapılan genetik çalışmalarda bazı genotiplerin otoimmüniteye daha çok eğilim yarattığı gösterilmiştir; örneğin, FMR1 subgenotipi otoimmüniteye zemin hazırlamaktadır (100).

Sonuç olarak, PKOS patogenezinde otoimmüitenin yer aldığı bir hastalık olup, PKOS'lu hastalarda artmış otoantikor düzeyi gösterilmiştir. Ancak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

3.MATERYAL VE METOD

2010 Ocak ve 2013 Kasım tarihleri arasında T.C.S.B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, PKOS tanısı alan 347 hastanın ve idiopatik hirsütizm nedeniyle başvurmuş 226 hastanın bilgisayar kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir.

PKOS grubuna, Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan, vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut ağırlığı (VA) verisi olan, tiroid otoantikörleri, tiroid fonksiyon testleri çalışılmış olan ve tiroid ultrasonografisi yapılmış olan kadın hastalar alındı. Bu hasta grubundan tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri, FSH, LH, testosteron, açlık kan şekeri, açlık insülini, E2, PRL, DHEAS tetkikleri; tiroid ve suprapubik pelvik ultrasonografisi eksik olanlar ve karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, hiperprolaktinemi, diabetes mellitus, nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, aşikar hipotiroidizm veya hipertiroidizm gibi hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır. Bunun sonucunda 217 PKOS'lu hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubuna hirsütizm nedeniyle başvuran, VKİ ve VA verisi olan, PKOS tanısı olmayan ve dışlanan, tiroid disfonksiyonu tanısı olmayan, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri çalışılmış, tiroid ultrasonografisi yapılmış hastalar alınmıştır. Tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri, FSH, LH, testosteron, açlık kan şekeri, açlık insülini, E2, PRL, DHEAS tetkikleri; tiroid ve suprapubik pelvik ultrasonografisi eksik olanlar ve karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, hiperprolaktinemi, diabetes mellitus, nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, tiroid disfonksiyonu tanıları olanlar çalışmaya alınmadı. Böylece kontrol grubu olarak çalışmaya 131 hasta alındı. Çalışmamızda otoimmün tiroid hastalığı kriteri olarak AntiTPO pozitifliği alındı. AntiTPO değeri üst sınırın üstünde olan hastalar pozitif kabul edildi.

Hastaların VA ve VKİ özellikleri kaydedilmiştir. PKOS ve kontrol grupları VKİ özelliklerine göre ikişer alt gruba ayrıldı: fazla kilolu veya obez (VKİ \geq 25) PKOS grubu (n=122), normal kilolu (VKİ <25) PKOS grubu (n=95); fazla kilolu veya obez kontrol grubu (n=65), normal kilolu kontrol grubu (n=66). Laboratuvar değerlerinden açlık kan şekeri (74-106 mg/dL), açlık insülin düzeyi(0-29,1 μ IU/mL) , prolaktin (1,9-25 ng/mL), estradiol(0-84 pg/mL), dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEAS; 35-430 ug/dL), testosteron (0-73 ng/dL), FSH (2,8-11,3 mIU/mL), LH (1,1-11,6 mIU/mL), sT3(1,57-5,10 pg/mL), sT4(0,8-1,48

ng/dL), TSH(0,4-4,0 µIU/mL) ve tiroid otoantikörleri (AntiTPO:0-35 IU/mL, AntiTg:0-40 IU/mL) düzeyleri değerlendirmeye alınmıştır. Açlık insülini, prolaktin, estradiol, DHEAS, testosteron, FSH, LH, TSH, sT3, sT4, AntiTPO, AntiTg düzeyleri İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında, Immulite 2000 otoanalizöründe kemiluminesans yöntemiyle çalışılmıştır. Açlık kan glukozu düzeyleri İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında, Olympus AO5800 otoanalizöründe enzimatik metod ile ölçülmüştür. Hastaların insülin direnci, HOMA-IR (açlık kan şekeri(mg/dL)×açlık insülini(µIU/mL)/405) formülüne göre hesaplanıp değerlendirmeye alınmıştır.

PKOS tanısı alan hastaların suprapubik pelvik ultrasonografi sonuçları kaydedilmiştir. Suprapubik pelvik ultrasonografi verileri, polikistik overlerin varlığı ve yokluğu şeklinde kaydedilmiştir. PKOS tanısı alan hastalardan tiroid ultrasonografi verileri olan hastalar çalışma grubuna alınmıştır. Tiroid USG’de tiroid volümü, nodül varlığı ve nodül volümü kriter olarak ayrı ayrı kaydedilmiştir. Hastaların tiroid USG ve suprapubik pelvik USG tetkikleri, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümü’nde yapılmıştır.

Sonuçlar ortalama + SD (standart deviasyon) olarak tanımlanmıştır. İstatistik analizler SPSS 16.0 paket bilgisayar programı kullanılarak yapılmıştır. Bağımsız değişkenler, subklinik hipotiroidi varlığı veya yokluğu ve tiroid otoantikörleri varlığı veya yokluğuna göre, student-t testi ve Mann-Whitney testi ile değerlendirilmiştir. TSH ve tiroid otoantikörleri ile bağımsız değişkenler arasındaki korelasyon Spearman korelasyon testi ile belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 kabul edilmiştir.

Polikistik over sendromunun otoimmün bir kökene sahip olabileceği ve otoimmün tiroidit gibi otoimmün kökenli hastalıklarla aynı patogeneze sahip olabileceği düşüncesine dayanarak, çalışmamızda polikistik over sendromlu hastalarda, otoimmün tiroid hastalığı ve subklinik hipotiroidizm sıklığını araştırmak amaçlanmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmamıza PKOS tanılı 217 hasta alındı ve PKOS grubu oluşturuldu. Kontrol grubuna 131 hasta alındı. PKOS grubu ve kontrol grubundaki hastalar vücut kitle indeksi verilerine göre altgruplara ayrıldılar. Çalışma gruplarına ait bilgiler aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 3, Tablo 4). Hastaların genel bilgileri Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 3. Çalışma grupları

	Sayı	Yüzde
Kontrol	131	37,6
PKOS	217	62,4
Toplam	348	100,0

Tablo 4. Çalışma altgrupları

	Sayı	Yüzde
Normal kilolu kontrol	66	19,0
Fazla kilolu veya obez kontrol	65	18,7
Normal kilolu PKOS	95	27,3
Fazla kilolu veya obez PKOS	122	35,1
Toplam	348	100,0

Tablo 5. Hastaların genel bilgileri

	n (%)	
Pelvik USG: PKO görünümü	160 (46,4)	
Tiroid USG: nodül varlığı	72 (20,7)	
AntiTPO	Normal seviyede Yüksek seviyede	266 (81,1) 62 (18,9)
Vücut ağırlığı(VA)	72,94±19,26	
VKİ	27,84±6,94	
Açlık kan şekeri (AKŞ)	87,61±11,88	
Tokluk kan şekeri (TKŞ)	105,66±35,48	
Açlık insülini	15,68±21,3	
Tokluk insülini	70,96±51,77	
HOMA	3,57±5,45	
FSH	5,76±3,47	
LH	7,62±6,78	
E2	77,87±63,25	
Testosteron	38,13±22,08	
PRL	12,87±13,09	
DHEAS	258,64±120	
Ferriman-Gallwey skoru	8,06±3,42	
Nodül hacmi	1,35±2,98	
TSH	2,63±4,59	
sT3	3,97±0,90	
sT4	1,05±0,17	
AntiTg	77,6±326,91	
AntiTPO	82,19±213,54	
Tiroid bezi hacmi	15,53±2,83	

PKOS grubunda kontrol grubuna göre VA ($p=0,008$), VKİ ($p=0,027$), açlık insülini ($p<0,001$), HOMA ($p<0,001$), testosteron ($p=0,001$), LH ($p<0,001$), Ferriman-Gallwey ($p<0,001$) skorlarının ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı yüksek; tiroid bezi hacmi ortalaması ise istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,045$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta gruplarının karşılaştırmalı değerlendirilmesi

	Kontrol	PKOS	P
Tiroid USG: nodül varlığı	30 (22,9)	42 (19,4)	0,429
AntiTPO	102 (82,3)	164 (80,4)	0,676
Yüksek	22 (17,7)	40 (19,6)	
VA	69,66±18,34	74,92±19,57	0,008
VKİ	26,84±6,74	28,45±7,01	0,027
AKŞ	87,4±9,51	87,74±13,1	0,752
TKŞ	106,52±47,73	105,27±28,9	0,571
Açlık insülini	14,86±28,6	16,16±15,48	<0,001
Tokluk insülini	58,64±36,1	77,62±57,89	0,186
HOMA	3,48±7,18	3,63±4,11	<0,001
FSH	5,74±4,4	5,77±2,76	0,156
LH	6,35±5,96	8,39±7,13	<0,001
E2	84,48±68,12	73,8±59,87	0,405
Testosteron	33,01±18,39	41,3±23,56	0,001
PRL	12,79±12,81	12,92±13,28	0,763
DHEAS	250,35±112,44	263,98±124,62	0,564
Ferriman-Gallwey skoru	6,44±3,51	9,01±2,98	<0,001
Nodül hacmi	1,17±2,12	1,48±3,47	0,708
TSH	2,83±6,66	2,51±2,69	0,573
sT3	4,01±1,01	3,94±0,83	0,796
sT4	1,05±0,17	1,05±0,16	0,682
AntiTg	55±207,63	90,64±378,94	0,449
AntiTPO	65,08±170,72	92,68±235,76	0,298
Tiroid bezi hacmi	15,85±2,60	15,34±2,95	0,045

Hasta alt grupları arasında vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülini, HOMA, LH, testosteron, Ferriman-Gallwey skoru ve tiroid hacmi açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı. TSH, tiroid otoantikörleri yüksekliği, tiroid nodülü varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta altgruplarının karşılaştırmalı analizi

	Normal kilolu kontrol	Fazla kilolu veya obez kontrol	Normal kilolu PKOS	Fazla kilolu veya obez PKOS	P
Tiroid USG: nodül varlığı	14 (21,2)	16 (24,6)	18 (18,9)	24 (19,7)	0,832
AntiTPO normal	53 (81,5)	49 (83,1)	77 (86,5)	87 (75,7)	0,252
AntiTPO yüksek	12 (18,5)	10 (16,9)	12 (13,5)	28 (24,3)	
Kilo	55,77±6,68 ^{bd}	83,77±15,4 ^{ac}	57,86±6,10 ^{bd}	88,2±15,76 ^{ac}	<0,001
VKİ	21,47±1,97 ^{bd}	32,31±5,31 ^{ac}	21,96±1,7 ^{bd}	33,5±5,16 ^{ac}	<0,001
AKŞ	84,65±8,00 ^b	90,27±10,2 ^{ac}	84,92±8,99 ^b	89,93±15,24	0,006
TKŞ	92,14±10,85	112,81±56,17	106,27±20,93	104,86±31,9	0,622
Açlık insülini	9,86±8,15 ^{bd}	20,1±39,55 ^{ad}	11,81±9,28 ^d	19,56±18,3 ^{abc}	<0,001
Tokluk insülini	37,34±11,96	72,83±40,13	82,98±48,64	75,35±62,14	0,059
HOMA	2,07±1,66 ^{bd}	4,96±9,96 ^{ad}	2,46±1,86 ^d	4,53±5,06 ^{abc}	<0,001
FSH	5,86±3,95	5,62±4,86	5,61±2,51	5,89±2,95	0,342
LH	6,43±5,8	6,26±6,16 ^{cd}	9,61±8,99 ^b	7,42±5,04 ^b	0,002
E2	74,31±57,75	95,72±76,94	75,12±64,03	72,76±56,66	0,141
Testosteron	32,01±14,44 ^d	33,99±21,66	40,28±23,33	42,09±23,8 ^a	0,009
PRL	12,43±9,44	13,21±15,93	13,79±14,72	12,24±12,04	0,261
DHEAS	265,08±104,5	235,4±118,92	276,18±139	254,65±112,1	0,235
Ferriman-Gallwey	5,83±2,75 ^{cd}	7,1±4,11 ^{cd}	9,09±3,04 ^{ab}	8,95±2,94 ^{ab}	<0,001
Nodül hacmi	1,22±2,49	1,12±1,8	1,73±4,39	1,27±2,55	0,768
TSH	2±1,42	3,7±9,38	2,25±1,64	2,71±3,27	0,188
sT3	4,03±1,16	3,98±0,81	3,85±0,95	4,01±0,73	0,754
sT4	1,07±0,17	1,02±0,17	1,04±0,17	1,05±0,16	0,640
AntiTg	30,73±48,19	85,93±307,32	107,1±451,92	77,56±310,53	0,761
AntiTPO	57,92±158,28	72,84±184,28	56,64±185,87	120,56±265,5	0,158
Tiroid bezi hacmi	16,17±2,44 ^d	15,55±2,73	15,94±2,9	14,88±2,92 ^a	0,011

*a:Normal kilolu kontrol grubundan farklı; b: Fazla kilolu veya obez kontrol grubundan farklı, c:Normal kilolu PKOS grubundan farklı, d:Fazla kilolu veya obez PKOS grubundan farklı.

Kontrol grubunda TSH ile VKİ ve PRL arasında istatistiksel anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı (sırasıyla p=0,022; p=0,001). TSH ile HOMA, açlık insülini, testosteron veya DHEAS arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 8).

PKOS grubunda, TSH ile PRL arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir ilişki saptandı (p=0,001). TSH ile DHEAS, testosteron, LH, açlık insülini, VKİ arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. AntiTPO ile diğer parametreler arasında istatistiksel

anlamli ilişki saptanmadı (Tablo 9). Kontrol grubu ve PKOS grubunda lipid profili ile TSH arasında istatistiksel olarak anlamli bir korelasyon izlenmemiştir (sırasıyla $p=0,853$; $p=0,233$). Kontrol grubu ve PKOS grubunda lipid profili ile AntiTPO arasında istatistiksel olarak anlamli bir korelasyon saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,124$; $p=0,077$).

Tablo 8. Kontrol grubunda tiroid parametrelerinin analizi

	Tiroid hacmi		sT4		TSH		AntiTPO	
	rho	p	rho	p	rho	P	Rho	p
VA	-0,003	0,977	-0,051	0,574	0,15	0,091	-0,041	0,654
VKi	-0,015	0,869	-0,029	0,750	0,201	0,022	-0,035	0,701
AKŖ	-0,065	0,473	0,008	0,931	0,087	0,329	0,023	0,801
TKŖ	0,126	0,567	0,006	0,979	0,168	0,454	0,337	0,125
Açlık insülini	0,045	0,614	0,052	0,568	0,025	0,777	-0,007	0,941
Tokluk insülini	0,302	0,196	-0,182	0,442	0,181	0,446	0,084	0,726
HOMA	0,018	0,845	0,038	0,675	0,038	0,669	0,022	0,808
FSH	-0,01	0,912	-0,103	0,261	0,198	0,027	0,09	0,322
LH	0,122	0,178	-0,111	0,222	0,013	0,886	0,044	0,629
E2	-0,006	0,945	-0,069	0,457	0,055	0,550	0,051	0,582
Testosteron	-0,018	0,837	0,008	0,929	-0,089	0,322	0,008	0,933
PRL	-0,044	0,636	-0,16	0,081	0,294	0,001	0,074	0,423
DHEAS	0,028	0,753	0,172	0,056	-0,098	0,269	0,091	0,315
Ferriman-Gallwey	0,012	0,897	-0,059	0,521	0,096	0,286	0,049	0,591

Tablo 9. PKOS grubunda tiroid parametrelerinin analizi

	Tiroid hacmi		sT4		TSH		AntiTPO	
	rho	p	rho	p	rho	P	rho	p
VA	-0,076	0,266	0,097	0,163	0,088	0,198	0,117	0,095
VKi	-0,071	0,302	0,069	0,321	0,076	0,264	0,122	0,081
AKŖ	0,003	0,966	0,107	0,124	-0,051	0,458	0,007	0,919
Açlık insülini	-0,091	0,184	-0,007	0,920	0,057	0,408	0,042	0,556
Tokluk insülini	0,026	0,879	-0,113	0,511	0,058	0,732	-0,247	0,146
HOMA	-0,081	0,237	-0,002	0,982	0,046	0,505	0,039	0,577
FSH	0,001	0,989	-0,021	0,762	0,051	0,462	-0,038	0,591
LH	0,039	0,577	-0,005	0,944	-0,034	0,630	-0,029	0,686
E2	0,014	0,841	0,023	0,752	-0,047	0,510	-0,073	0,316
Testosteron	0,037	0,592	0,067	0,344	-0,033	0,636	0,012	0,865
PRL	-0,078	0,265	-0,029	0,681	0,24	0,001	-0,138	0,054
DHEAS	0,075	0,290	0,097	0,176	-0,132	0,062	0,086	0,233
Ferriman-Gallwey	0,016	0,810	-0,029	0,676	-0,048	0,483	0,111	0,115

Tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri ve tiroid USG ile ilgili bulguların gruplara göre dağılımı aşağıdaki tablolarda belirtilmiştir. Kontrol ve PKOS grubu arasında TSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Mann Whitney U Testi, $p=0,573$). Altgruplar arasında TSH dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Kruskal Wallis Testi, $p=0,188$). Bulgular Tablo 10 ve 11’de özetlenmiştir.

Tablo 10. Gruplara göre TSH değerlerinin dağılımı

Çalışma Grubu	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	Ortanca
Kontrol	129	2,83	6,66	0,1	75	1,89
PKOS	216	2,51	2,69	0	29,7	1,87
Toplam	345	2,63	4,59	0	75	1,87
Test					P	
Mann Whitney U Test					0,573	

Tablo 11. TSH değerlerinin altgruplara göre dağılımı

Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	Ortanca
Normal kilolu kontrol	66	2,00	1,42	0,1	7,8	1,68
Fazla kilolu veya obez kontrol	63	3,70	9,38	0,1	75	2,02
Normal kilolu PKOS	94	2,25	1,64	0,1	7,8	1,79
Fazla kilolu veya obez PKOS	122	2,71	3,27	0	29,7	1,98
Toplam	345	2,63	4,59	0	75	1,87
Test					P	
Kruskal Wallis Test					0,188	

AntiTg ve AntiTPO değerlerinin gruplara göre dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Mann Whitney U Testi, sırasıyla, $p=0,449$; $p=0,298$). AntiTg ve AntiTPO değerlerinin altgruplara göre dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Kruskal Wallis testi, sırasıyla, $p=0,761$; $p=0,158$). Bulgular Tablo 12, 13, 14 ve 15’de özetlenmiştir.

Tablo 12. Gruplara göre AntiTg değerlerinin dağılımı

Çalışma Grubu	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	Ortanca
Kontrol	116	55,00	207,63	8,85	2007	20
PKOS	201	90,64	378,94	10	3000	20
Toplam	317	77,60	326,91	8,85	3000	20
Test					P	
Mann Whitney U Test					0,449	

Tablo 13. Altgruplara göre AntiTg değerlerinin dağılımı

Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	Ortanca
Normal kilolu kontrol	65	30,73	48,19	20	382	20
Fazla kilolu veya obez kontrol	51	85,93	307,32	8,85	2007	20
Normal kilolu PKOS	89	107,10	451,92	20	3000	20
Fazla kilolu veya obez PKOS	112	77,56	310,53	10	3000	20
Toplam	317	77,60	326,91	8,85	3000	20
Test					P	
Kruskal Wallis Test					0,761	

Tablo 14. Gruplara göre AntiTPO değerlerinin dağılımı

Çalışma Grubu	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	Ortanca
Kontrol	125	65,08	170,72	10	1000	10,7
PKOS	204	92,68	235,76	0,3	1000	12,65
Toplam	329	82,19	213,54	0,3	1000	11,7
Test					P	
Mann Whitney U Test					0,298	

Tablo 15. Altgruplara göre AntiTPO değerlerinin dağılımı

Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	Ortanca
Normal kilolu kontrol	65	57,92	158,28	10	1000	13,2
Fazla kilolu veya obez kontrol	60	72,84	184,28	10	1000	10,35
Normal kilolu PKOS	89	56,64	185,87	10	1000	11,3
Fazla kilolu veya obez PKOS	115	120,56	265,54	0,3	1000	14,8
Toplam	329	82,19	213,54	0,3	1000	11,7
Test					P	
Kruskal Wallis Test					0,158	

Tiroid bezi hacminin gruplar ve altgruplar arasındaki dağılımı aşağıda verilmiştir (Tablo 16, 17, 18). PKOS grubu ve kontrol grubu arasında tiroid bezi hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır, PKOS grubunda tiroid bezi hacmi daha düşük saptanmıştır (Mann Whitney U test, $p=0,045$). Fazla kilolu veya obez PKOS ve normal kilolu kontrol grubu arasında tiroid bezi hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U test, $p=0,002$). En düşük tiroid bezi hacmi fazla kilolu veya obez PKOS grubunda saptanmıştır. Fazla kilolu veya obez PKOS grubuyla normal kilolu PKOS grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U test, $p=0,016$). Fazla kilolu veya obez kontrol grubuyla normal kilolu kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U test, $p=0,219$).

Tablo 16. Gruplara göre tiroid bezi hacmi değerlerinin dağılımı

Çalışma Grubu	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	Ortanca
Kontrol	128	15,85	2,60	8,82	21,68	16,4
PKOS	216	15,34	2,95	7,49	24,68	15,915
Toplam	344	15,53	2,83	7,49	24,68	16,105
Test					P	
Mann Whitney U Test					0,045	

Tablo 17. Altgruplara göre tiroid bezi hacmi değerlerinin dağılımı

Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	Ortanca
Normal kilolu kontrol	63	16,17	2,44	8,94	21,03	16,48
Fazla kilolu veya obez kontrol	65	15,55	2,73	8,82	21,68	16,29
Normal kilolu PKOS	94	15,94	2,90	9,45	24,68	16,335
Fazla kilolu veya obez PKOS	122	14,88	2,92	7,49	21,68	15,52
Toplam	344	15,53	2,83	7,49	24,68	16,105
Test					P	
Kruskal Wallis Test					0,011	

Tablo 18. Altgruplara göre tiroid bezi hacmi dağılımının analizi

	Normal kilolu kontrol	Fazla kilolu veya obez kontrol	Normal kilolu PKOS
Fazla kilolu veya obez kontrol	0,219		
Normal kilolu PKOS	0,397	0,688	
Fazla kilolu veya obez PKOS	0,002	0,079	0,016

* Bonferroni düzeltmesi ile Mann Whitney U test istatistiği kullanıldı (p<0,008)

Tiroid ultrasonografisine göre nodül varlığı açısından irdelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Pearson Chi-Square, p=0,429). Altgruplar arasında da nodül varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Pearson Chi-Square, p=0,832).

Çalışmamızda otoimmün tiroid hastalığı kriteri olarak AntiTPO pozitifliği alındı. AntiTPO değeri üst sınırın üstünde olan hastalar pozitif kabul edildi. AntiTPO yüksekliğinin gruplara ve altgruplara göre dağılımı incelendi; gruplar arasında ve altgruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Pearson Chi-Square Testi, sırasıyla, p=0,676; p=0,252). Bulgular Tablo 19 ve 20’de özetlenmiştir.

Tablo 19. AntiTPO yüksekliğinin gruplara göre dağılımı

		Kontrol	PKOS	Toplam
AntiTPO normal	Sayı	102	164	266
	Satır %	38,3	61,7	100,0
	Sütun %	82,3	80,4	81,1
AntiTPO yüksek	Sayı	22	40	62
	Satır %	35,5	64,5	100,0
	Sütun %	17,7	19,6	18,9
Toplam	Sayı	124	204	328
	Satır %	37,8	62,2	100,0
	Sütun %	100,0	100,0	100,0
Test		p		
Pearson Chi-Square		0,676		

Tablo 20. AntiTPO yüksekliğinin altgruplara göre dağılımı

		Normal kilolu kontrol	Kilolu kontrol	Normal kilolu PKOS	Kilolu PKOS	Toplam
AntiTPO normal	Sayı	53	49	77	87	266
	Satır %	19,9	18,4	28,9	32,7	100,0
	Sütun %	81,5	83,1	86,5	75,7	81,1
AntiTPO yüksek	Sayı	12	10	12	28	62
	Satır %	19,4	16,1	19,4	45,2	100,0
	Sütun %	18,5	16,9	13,5	24,3	18,9
Toplam	Sayı	65	59	89	115	328
	Satır %	19,8	18,0	27,1	35,1	100,0
	Sütun %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Test		P				
Pearson Chi-Square		0,252				

Subklinik hipotiroidizm sıklığı kontrol grubunda %12,2, PKOS grubunda %13,3 saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Mann Whitney U test, p=0,603). Subklinik hipotiroidizm sıklığının altgruplara göre dağılımı incelendiğinde de gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Kruskal Wallis Test, p=0,588). Bulgular Tablo 21 ve 22’de özetlenmiştir.

Tablo 21. Subklinik hipotiroidizm sıklığının gruplara göre dağılımı

Çalışma Grubu	N	Subklinik Hipotiroidizm	%
Kontrol	131	16	12,2
PKOS	217	29	13,3
Toplam	348	45	12,9
Test			P
Mann Whitney U			0,603

Tablo 22. Subklinik hipotiroidizm sıklığının altgruplara göre dağılımı

Çalışma grubu	N	Subklinik hipotiroidizm	%
Normal kilolu kontrol	66	6	9
Fazla kilolu veya obez kontrol	65	10	15
Normal kilolu PKOS	95	14	14,7
Fazla kilolu veya obez PKOS	122	15	12,2
Toplam	348	45	12,9
Test			P
Kruskal Wallis			0,588

5.TARTIŞMA

PKOS üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkileyen, bu yaş grubunda en sık görülen endokrin bozukluktur (1). Kadınlarda en sık görülen otoimmün hastalık olan otoimmün tiroiditlerin (OİT) prevalansı %4-21 arasındadır (101). Otoimmün tiroid hastalıklarıyla, otoimmün kökeni olduğu düşünülen PKOS arasındaki bağlantıyı açıklamaya yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bizim çalışmamızda PKOS ve otoimmün tiroid hastalıkları arasında ortak bir patogeneze olabileceği düşüncesiyle, PKOS'lu hasta grubunda ve kontrol grubunda otoimmün tiroid hastalıkları ve subklinik hipotiroidizm sıklığını araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre PKOS grubunun % 19,6'sında AntiTPO yüksekliği ve otoimmün tiroid hastalığı saptanmıştır. Kontrol grubunun %17,7'sinde AntiTPO yüksekliği (pozitif AntiTPO) saptanmış olup, PKOS ve kontrol grubu arasında otoimmün tiroid hastalığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubunda ortalama AntiTg=55,00, ortalama AntiTPO=65,08; PKOS grubunda, ortalama AntiTg=90,64 ortalama AntiTPO=92,68 saptanmıştır; iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır . Çalışmamızda AntiTPO yüksekliğinin (pozitif AntiTPO) altgruplara göre dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Garelli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 113 PKOS tanılı hasta ve kontrol grubu (n=100) otoimmün tiroid hastalığı açısından karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızın aksine, PKOS'lu hastaların %27'sinde OİT saptanırken, kontrol grubunda bu oran %8 bulunmuş ve istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001) (105). Janssen ve arkadaşlarının PKOS'lu hastalarda OİT prevalansını ortaya koymak için yaptıkları çalışmada, PKOS grubu kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. PKOS grubunda OİT sıklığı kontrol grubuna göre 3 kat yüksek saptanmıştır (104). Kachuei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PKOS grubu ve kontrol grubu otoimmün tiroidit açısından karşılaştırılmıştır. PKOS grubunda ortalama AntiTPO değerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,040). Bu çalışmada AntiTg antikor seviyelerinin dağılımına bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde AntiTg antikor ve AntiTPO antikor pozitifliği bakımından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (103).

Çalışmamızda AntiTPO değerlerinin dağılımıyla, VKİ, HOMA, PKOS ile ilişkili hormonal parametreler ve Ferriman-Gallwey skoru arasında, hem kontrol hem PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. Ancak kontrol ve PKOS grubunda AntiTPO seviyesi ile testosteron ve DHEAS arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. Garelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da otoimmün tiroid hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında PKOS ile ilişkili klinik ve hormonal özellikler ve VKİ açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (105). Janssen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde, PKOS grubunda otoantikör pozitifliği saptanan grupta HOMA, testosteron, LH, FSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (104). Buna karşın, bizim çalışmamıza benzer şekilde, Ganie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AntiTPO düzeyi ile serum total testosteron düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (102).

Obezitenin PKOS'lu kadınlarda insülin rezistansından sorumlu faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Obezite PKOS'ta klinik tabloyu ağırlaştırır. Obez PKOS'lu kadınlarda, normal kilolu PKOS'lu kadınlara göre daha ciddi hiperandrojenizm, daha yüksek seviyede insülin rezistansı ve daha ciddi klinik tablo (anovülasyon, hirsütizm) ortaya çıkmaktadır (67). Bizim çalışmamızda, fazla kilolu veya obez PKOS grubunda, normal kilolu PKOS grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde, daha yüksek HOMA skoru ve açlık insülin düzeyleri saptanmıştır ($p<0,001$). Ancak LH, DHEAS, testosteron ve Ferriman-Gallwey skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda PKOS grubunda subklinik hipotiroidizm (SH) sıklığı %13,3, kontrol grubunda %12,2 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında ve altgruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubunda TSH ortalaması 2,83, PKOS grubunda TSH ortalaması 2,51 saptanmıştır; gruplar arasında ve altgruplar arasında TSH dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde, Kachuei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PKOS grubu ve kontrol grubu arasında TSH düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (103). Genel popülasyonda subklinik hipotiroidizm prevalansı %4-10 civarındayken, doğurganlık çağındaki kadınlarda prevalans %2 civarında saptanmıştır (106,107). Bu verilere göre bizim PKOS'lu hasta grubumuzda subklinik hipotiroidizm sıklığı, o yaştaki kadın popülasyona göre artmıştır. Ancak kontrol grubunda da benzer oranda subklinik

hipotiroidizm saptamamız nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Benetti-Pinto ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel kohort çalışmada, PKOS tanılı 168 kadın hasta çalışmaya alınmış ve subklinik hipotiroidizm açısından incelenmiştir. Bu çalışmada PKOS'lu hasta grubunda, bizim çalışmamıza benzer şekilde, %11,3 sıklıkta subklinik hipotiroidizm saptanmıştır (108). Bu bulgular tiroid disfonksiyonuyla PKOS arasında etiyolojik bir bağ olduğunu düşündürmektedir. Ancak hangisinin ilk etiyolojik faktör olduğu henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Bizim çalışmamızda PKOS grubu ve kontrol grubu arasında lipid profili açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Lipid profili ile otoimmün tiroidit varlığı veya subklinik hipotiroidizm varlığı arasında korelasyon izlenmemiştir. Benetti-Pinto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidizm mevcut olan PKOS tanılı hastalarda LDL-kolesterol seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PKOS ve SH tanılı hasta grubu, PKOS'lu hasta grubu ve kontrol grubu arasında kolesterol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (109). Ganie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PKOS tanılı hastalar arasında subklinik hipotiroidizmi olan hasta grubunda trigliserid düzeylerinin daha yüksek olduğu ve iki grupta total kolesterol düzeylerinin benzer olduğu gösterilmiştir (110).

Janssen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PKOS'lu hastalar ile kontrol grubu hastaları arasında tiroid bezi hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (104). Bizim çalışmamızda PKOS ve kontrol grubu arasında tiroid bezi hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı; altgruplara bakıldığında normal kilolu kontrol grubu ile fazla kilolu veya obez PKOS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ve fazla kilolu veya obez PKOS grubunda tiroid bezi hacmi ortalaması daha düşük saptandı.

Hipotiroidizmli hastalarda artmış TRH aracılığıyla, prolaktin (PRL) seviyesinde artma gözlenmektedir. Çalışmamızda hem PKOS grubunda hem de kontrol grubunda TSH seviyeleri ile PRL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$). Benzer şekilde Benetti-Pinto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, SH saptanan PKOS grubunda, SH saptanmayan gruba göre, istatistiksel olarak anlamlı olacak

şekilde, daha yüksek PRL seviyeleri saptanmıştır (108). Yüksek prolaktin seviyesinin PKOS hastalarındaki infertiliteye katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubunda TSH düzeylerinin dağılımıyla VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı, olumlu yönde bir ilişki saptanmıştır; PKOS grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Benetti-Pinto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde, vücut kitle indeksi açısından subklinik hipotiroidizmi olan ve olmayan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yine bu çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde PKOS'lu hasta grubunda TSH düzeylerinin dağılımıyla hirsütizm arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır (108).

Subklinik hipotiroidizm tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda, bu hastalarda açlık insülin düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (112, 113). Çalışmamızda kontrol grubunda ve PKOS grubunda, TSH dağılımıyla HOMA ve açlık insülini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Benetti-Pinto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PKOS'lu hasta grubunda SH olan ve olmayanlar arasında, HOMA açısından anlamlı fark bulunamamıştır (108). Bu bulgular, PKOS ile insülin rezistansı arasındaki ilişkinin TSH'den bağımsız olduğunu göstermektedir. Ganie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PKOS ve SH tanılı hastalarla, PKOS tanılı hasta grubu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada insülin rezistans indeksleri PKOS ve SH tanılı hastalarda daha yüksek olma eğiliminde görünse de, iki grup arasında, açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyi, HOMA açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışma göstermiştir ki PKOS'lu hastalarda artan TSH seviyelerinin metabolik ve hormonal sonuçları olmamaktadır (110).

Hipotiroidizm, kas ve yağ dokusunda insülin rezistansı yaratan bir durumdur. Bu durum hipotiroidizmi hastalarda hiperinsülinemi gelişmesine yol açar. Hipotiroidizmi hastalarda bu klinik tablo iyi bir şekilde tanımlanmışken, SH'de yeterli ve sağlam kanıtlar mevcut değildir. Dolayısıyla PKOS ve SH birlikteliğinde, SH'nin hiperinsülinemi ve insülin rezistansına ne kadar katkıda bulunacağı tartışmalıdır. Çelik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PKOS ve SH tanılı, PKOS'lu ve normal tiroid fonksiyonuna sahip hasta grupları ve kontrol grubu açlık insülin düzeyi ve insülin direnci açısından karşılaştırılmıştır. Açlık insülin düzeyleri ve insülin direnci (HOMA), PKOS ve SH tanılı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha

yüksek bulunmuştur. Ancak ANCOVA analizi, bel-kalça oranı ve vücut kitle indeksine göre düzeltme yapılması sonrasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (109). Müeller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 337 PKOS hastası insülin direnci ve TSH arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla incelenmiştir. TSH seviyesi arttıkça insülin rezistansının arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada TSH eşik değeri bulunmaya çalışılmıştır ve $TSH \geq 2 \mu IU/mL$ olanların, $TSH < 2 \mu IU/mL$ olan gruba göre daha yüksek VKİ ve insülin direncine sahip olduğu gösterilmiştir. TSH eşik değeri $2 \mu IU/mL$ olarak alındığında en yüksek sensitivite ve spesifiteye ulaşılmıştır (114).

PKOS'lu hastalarda otoimmün tiroid hastalığı sıklığının yüksek olması bu iki durum arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Bu sebeple kronik lenfositik tiroiditli hastalarda PKOS sıklığının artmış olabileceği düşünülmüştür. Ganie ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kronik lenfositik tiroiditli hastalar, kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kronik lenfositik tiroidit grubunda istatistiksel olarak daha yüksek oranda PKOS saptanmıştır. Yine bu çalışmada, açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyi, HOMA ve serum kolesterol seviyesi kronik lenfositik tiroidit grubunda daha yüksek saptanmıştır. Kronik lenfositik tiroidit grubu kendi içinde PKOS olanlar ve olmayanlar olarak iki altgruba ayrılmış, bu iki altgrupta da HOMA ve açlık insülin düzeyi yüksek saptanmıştır. Bu bulgu insülin rezistansı ile otoimmünite arasındaki bağlantıya işaret edebilir. Aynı çalışmada kronik lenfositik tiroiditli PKOS olmayan altgruptaki hastalarda serum testosteron seviyesi ve açlık kan glukoz seviyesi kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (102). Bu durum, PKOS negatif kronik lenfositik tiroidit vakalarının, PKOS vakalarının patofizyolojik eşdeğeri olabileceği ve sonunda PKOS'a ilerleyeceği görüşünü güçlendirmiştir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada PKOS'lu hastalarda otoimmün tiroidit ve subklinik hipotiroidizm sıklığının normal popülasyona göre daha yüksek olup olmadığını göstermek amaçlanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar şöyledir:

- 1) AntiTPO ve AntiTg ortalamaları ve AntiTPO pozitifliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. PKOS'lu hastalarda artmış otoimmün tiroidit frekansına işaret eden önceki çalışmaların aksine çalışmamızda kontrol grubuna benzer otoimmün tiroidit sıklığı saptanmıştır.
- 2) Çalışmamızda, önceki çalışmaların bulgularına benzer şekilde, AntiTPO pozitifliği ile HOMA, VKİ, PKOS'un hormonal parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- 3) Subklinik hipotiroidizm sıklığı çalışmamızda PKOS'lu hasta grubunda genel popülasyona göre daha yüksek saptanmıştır. Ancak kontrol grubuyla arasında anlamlı fark izlenmemiştir.
- 4) TSH düzeyleri ile HOMA, açlık insülini, VKİ arasında istatistiksel anlamlı ilişki gösterilememiştir.

PKOS patogenezinin genetik temelleri bazı çalışmalarla ortaya koyulmuştur. Suçlanan genlerin birbiriyle ve çevresel faktörlerle etkileşimi çeşitli PKOS fenotiplerinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. PKOS'ta otoimmün hastalıkların ve belirteçlerin sıklığını belirlemeye yönelik bazı çalışmalarda, PKOS'lu hastalarda daha yüksek ANA, ASMA düzeyleri ve anti-over antikor düzeyleri gösterilmiştir (115,116). Bu çalışmalarda düşük oranda tiroid otoantikor pozitifliği saptanmıştır. Daha sonra otoimmün tiroid hastalıklarının PKOS'ta daha sık görülebileceği düşüncesiyle, PKOS'lu hastalarda ilk defa Janssen ve arkadaşları tarafından yapılan geniş çok merkezli, prospektif çalışmada OİT sıklığı araştırılmıştır (104). Bu çalışmada OİT sıklığı kontrol grubuna göre 3 kat yüksek saptanmıştır.

Arkasından diğer çalışmalar yapılmıştır.

PKOS'lu hastalarda östrojen progesteron dengesizliğinin OİT patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir (104). Gelişen tiroid disfonksiyonunun da over fonksiyon bozukluğu yaratarak infertiliteye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu bir kısır döngüyü andırmaktadır. Bu durum PKOS'lu hastalarda tiroid disfonksiyonunun daha erken saptanması ve erken müdahale edilmesi gerekliliği düşüncesini ortaya çıkarmıştır. PKOS'lu hastalarda TSH eşik değeri çalışmalarının daha çok yapılması ileride PKOS'lu hastaların yönetiminde yenilikleri (örneğin; normal popülasyona göre daha düşük TSH seviyelerinde L-tiroksin tedavisine başlanması) ortaya çıkarabilir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda OİT ve sublinik hipotiroidizm sıklığının PKOS'lu hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiş olsa da, bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Bu konuda daha büyük hasta serilerinde, çok merkezli, prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir. Yapılmış çalışmaların ışığında PKOS'lu hastaların takiplerinde tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikör düzeylerinin en az bir defa görülmesi gereklidir.

ÖZET

Çalışmamızda ‘Polikistik Over Sendromu’ (PKOS) tanılı hastalarda ‘Otoimmün Tiroid Hastalığı’ (OİT) ve ‘Subklinik Hipotiroidizm’ (SH) prevalansını araştırmak amaçlanmıştır.

2010 Ocak ve 2013 Kasım tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ne başvuran çalışmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar bilgisayar kayıtları geriye dönük incelenerek çalışmaya alınmıştır. Rotterdam (2003) kriterlerine göre PKOS tanısı koyulan hastalar (n=217) PKOS grubunu; PKOS ve tiroid disfonksiyonu tanısı ve bulgusu olmayan idiopatik hirsütizm ile başvurmuş kontrol grubu hastaları (n=131) kontrol grubunu oluşturmuştur. PKOS grubu hastalarından ve kontrol grubundan kronik hastalık öyküsü olanlar dışlanmıştır.

PKOS grubunda, kontrol grubuna göre vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), HOMA, açlık insülin düzeyi, LH ve testosteron düzeyleri, Ferriman-Gallwey skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

PKOS grubu ve kontrol grubu arasında TSH, tiroid otoantikörlerinin yüksekliği ve tiroid ultrasonografisinde nodül varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tiroid bezi hacmi PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük saptandı. İki grup arasında OİT sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,676). Çalışmamızda PKOS grubunda SH sıklığı %13,3, kontrol grubunda SH sıklığı %12,2 saptanmış olup 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,603).

Sonuç olarak, bu retrospektif çalışmada, OİT ve SH prevalansı açısından PKOS grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Daha geniş, prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

In our study, the aim is to seek the prevalence of 'Autoimmune Thyroid Disease' (AIT) and 'Subclinical Hypothyroidism' (SH) in patients with 'Polycystic Ovary Syndrome' (PCOS).

The patients who applied for İzmir Tepecik Training and Research Hospital between January 2010 and November 2013 were included in the study according to the inclusion criteria by analyzing retrospectively on computer data. The PCOS group (n=217) has comprised of patients diagnosed with PCOS according to Rotterdam criteria (2003). The control group (n=131) has comprised of patients who had no signs or diagnosis of PCOS or thyroid dysfunction. The patients who had chronic disorders were excluded from control group and PCOS group.

In PCOS group, in comparison to control group, body weight, body mass index (BMI), HOMA, fasting insulin levels, LH and testosterone levels, Ferriman-Gallwey score were significantly high.

There was no statistically significant difference between two groups in regard to TSH levels, thyroid autoantibody levels, nodule presence on thyroid sonography. Thyroid volume was significantly smaller in PCOS group. There was no statistically significant difference between two groups in regard to prevalence of AIT ($p=0,676$). In our study, the frequency of SH was 13,3 % in PCOS group, 12,2 % in control group; and there was no significant difference between the groups ($p=0,603$).

As a result, in this retrospective study, we have determined no significant difference between PCOS group and control group in regard to the prevalence of AIT or SH. It is still a necessity to do large, prospective, multicenter studies.

KAYNAKLAR

1. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders 2011;17:622-632, 13:417-431, 12:366-373.
2. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774-800.
3. Homburg R. What is polycystic ovarian syndrome? A proposal for a consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2002;17:2495-2499.
4. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill 2012;49:380-384.
5. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:165-169.
6. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, et al. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:8573-8578.
7. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:14956-14960.
8. Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-191.
9. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. 2014; 141-148.
10. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:113-116.
11. Özata M. Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet. İstanbul Tıp Kitabevi 2011; 5.4:365-369.
12. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevleri 2012; 12:2209-2214.

13. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev.* 2000;21:347-362.
14. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. McGraw-Hill 2011; 13:445-451.
15. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. Elsevier 2012; 243:1533-1534.
16. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, et al, eds. *Polycystic Ovary Syndrome.* 1992:377-384.
17. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19-25.
18. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome—the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:781-785.
19. Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;687:60-64.
20. Hoffman D, Klove K, Lobo R. The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril.* 1980;42:853-861.
21. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1995;333:853-861.
22. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med.* 1992;327:157-162.
23. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1:870-872.
24. Türkiye Klinikleri Hirsutizm ve Polikistik Over Sendromu Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji* 2009;cilt:2 sayı:2; 17-89.
25. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology* 1994;5:247-250.
26. Franks S, Mason H, White D, Willis D. Etiology of anovulation in polycystic ovary syndrome. *Steroids* 1998;63:306-307.

27. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2128-2133.
28. Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet* 1997;350:1131-1135.
29. Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod.* 2003;18:2289-2293.
30. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Hum Reprod Update* 2005;11:631-643.
31. Kletzky OA, Davajan V, Nakamura RM, et al. Clinical categorization of patients with secondary amenorrhea using progesterone-induced uterine bleeding and measurement of serum gonadotropin levels. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;121:695-703.
32. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, prolactin, oestradiol, oestrone, and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;28:93-107.
33. Imse V, Holzapfel G, Hinney B, et al. Comparison of luteinizing hormone pulsatility in the serum of women suffering from polycystic ovarian disease using a bioassay and five different immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:1053-1061.
34. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, et al. Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2343-2349.
35. Barnes RB, Lobo RA. Central opioid activity in polycystic ovary syndrome with and without dopaminergic modulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:779-782.
36. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, et al. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2854-2864.
37. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2248-2256.
38. Nagamani M, Van Dinh T, Kelver ME. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154:384-389.

39. Dorn C, Mouillet JF, Yan X, et al. Insulin enhances the transcription of luteinizing hormone-beta gene. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:132-137.
40. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology.* 1981;108:1441-1449.
41. Lawson M, Jain S, Sun S, et al. Evidence for insulin suppression of baseline luteinizing hormone in women with polycystic ovarian syndrome and normal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2089-2096.
42. Chang RJ. Ovarian steroid secretion in polycystic ovarian disease. *Semin Reprod Endocrinol.* 1984;2:244.
43. Wajchenberg BL, Achando SS, Mathor MM, et al. The source(s) of estrogen production in hirsute women with polycystic ovarian disease as determined by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization. *Fertil Steril.* 1988;49:56-61.
44. Barnes RB. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: lessons from ovarian stimulation studies. *J Endocrinol Invest.* 1998;21:567-579.
45. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1158-1165.
46. Magoffin DA, Weitsman SR. Insulin-like growth factor-I regulation of luteinizing hormone (LH) receptor Messenger ribonucleic acid expression and LH-stimulated signal transduction in rat ovarian theca-interstitial cells. *Biol Reprod.* 1994;51:766-775.
47. Hemsell DL, Grodin JM, Brenner PF, et al. Plasma precursors of estrogen: II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;38:476-479.
48. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2745-2749.
49. Nestler JE. Obesity, insulin, sex steroids and ovulation. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(suppl 2):S71-S73.
50. Fauser BC. Observations in favor of normal early follicle development and disturbed dominant follicle selection in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 1994;8:75-82.

51. Legro RS, Strauss JF. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002;78:569-576.
52. Unluhizarci K, Ozocak M, Tanriverdi F, Atmaca H, Kelestimur F. Investigation of hypothalamus-pituitary-gonadal axis and glucose intolerance among the first-degree female relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2007;87:1377-1382.
53. Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, et al. Hereditary factors in the Stein-Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1968;100:371-387.
54. Ferriman D, Purdie AW. The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1979;11:291-300.
55. Kent S, Gnatuk C, Kunselman A, et al. Hyperandrogenism and hyperinsulinism in children of women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1662-1669.
56. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2031-2036.
57. Dunaif A, Green G, Phelps RG, et al. Acanthosis nigricans, insulin action, and hyperandrogenism: clinical, histological, and biochemical findings. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73:590-595.
58. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:942-947.
59. Galluzzo A, Amato MC, Giordano C. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(7):511-518.
60. Murray RD, Davison RM, Russell RC, Conway GS. Clinical presentation of PCOS following development of an insulinoma: case report. *Hum Reprod*. 2000;15(1):86-88.
61. Codner E, Iniguez G, Villarroel C, Lopez P, Soto N, Sir-Petermann T, et al. Hormonal profile in women with polycystic ovarian syndrome with or without type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4742-4746.
62. Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, et al. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:473-479.

63. Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH, et al. Abdominal obesity and breast cancer risk. *Ann Intern Med.* 1990;112:182-186.
64. Kumar NB, Cantor A, Allen K, et al. Android obesity at diagnosis and breast carcinoma survival: evaluation of the effects of anthropometric variables at diagnosis, including body composition and body fat distribution and weight gain during life span, and survival from breast carcinoma. *Cancer.* 2000;88:2751-2757.
65. Anderson KE, Sellers TA, Chen PL, et al. Association of Stein-Leventhal syndrome with the incidence of postmenopausal breast carcinoma in a large prospective study of women in Iowa. *Cancer.* 1997;79:494-499.
66. Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. Obesity in polycystic ovary syndrome: two diseases or one? *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2003;4:149-157.
67. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4682-4688.
68. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril.* 2000;73:150-156.
69. Talbott E, Guzick D, Clerici A, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:821-826.
70. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:48-53.
71. Hoeger K, Davidson K, Kochman L, et al. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4299-4306.
72. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women: I. The association with insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1191-1196; discussion 1196-1197.

73. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36:105-111.
74. Guzick DS, Wing R, Smith D, et al. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril*. 1994;61:598-604.
75. Clark AM, Ledger W, Galletly C, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod*. 1995;10:2705-2712.
76. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome: Relationship to insulin sensitivity and family history of noninsulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1995;96:520-527.
77. O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfield RL, Polonsky KS. Defects in beta cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:1241-1247.
78. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, Sangtong S, Chuangsoongnoen N, Rojanasakul A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;75:177-184.
79. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2013-2017.
80. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: Results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1276-1284.
81. Ramzy I, Nisker JA. Histologic study of ovaries from young women with endometrial adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1979;71(3):253-256.
82. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol*. 1984;64:417-420.

83. Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, et al. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol.* 1995;85:504-508.
84. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, et al. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA.* 1998;280:533-538.
85. Garg SK, Chase HP, Marshall G, et al. Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA.* 1994;271:1099-1102.
86. Petersen KR, Skouby SO, Sidemann J, et al. Effects of contraceptive steroids on cardiovascular risk factors in women with insulin-independent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:400-405.
87. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356:551-566.
88. Dunaif A, Scott D, Finegood D, et al. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3299-3306.
89. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2108-2116.
90. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease and autoimmunity. *Endocr Rev.* 1993;14:107-120.
91. Rapoport B, Aalsabeh R, Aftergood D, et al. Elephantiasic pretibial myxedema: insight into (and a hypothesis regarding) the pathogenesis of the extrathyroidal manifestations of Graves' disease. *Thyroid.* 2000;10:685-692.
92. Horwitz MS, Bradley LM, Harbertson J, et al. Diabetes induced by Coxsackie virus: initiation by bystander damage and not molecular mimicry [see comments]. *Nat Med.* 1998;4:781-785.
93. Wen L, Wong FS. How can the innate immune system influence autoimmunity in type 1 diabetes and other autoimmune disorders? *Crit Rev Immunol.* 2005;25:225-250.
94. Wickham S, Carr DJ. Molecular mimicry versus bystander activation: herpetic stromal keratitis. *Autoimmunity.* 2004;37:393-397.

95. Srinivasappa J, Saegusa J, Prabhakar BS, et al. Molecular mimicry: frequency of reactivity of monoclonal antiviral antibodies with normal tissues. *J Virol.* 1986;57:397-401.
96. Mirakian R, Hammond LJ, Bottazzo GF. Pathogenesis of thyroid autoimmunity: the Bottazzo-Feldmann hypothesis. *Immunol Today.* 1998;19:97-98.
97. Nandedkar TD, Wadia P. Autoimmune disorders of the ovary. *Indian J Exp Biol.* 1998;36(5):433-436.
98. Petrikova J, Lazurova I. Polycystic ovary syndrome and autoimmune diseases. *Vnitr Lek.* 2010;56(5):414-417.
99. Hefler-Frischmuth K, Walch K, Huebl W, Baumuehlnr K, Tempfer C, Hefler L. Serologic markers of autoimmunity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2010;93(7):2291-2294.
100. Gleicher N, Weghofer A, Lee IH, Barad DH. FMR1 genotype with autoimmunity-associated polycystic ovary-like phenotype and decreased pregnancy chance. *Plos One.* 2010;5(12):e15303.
101. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of Internal Medicine.* 2000;160:526–534.
102. 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. *European Journal of Endocrinology.* 2010;162:1117–1122.
103. Kachuei M, Jafari F, Kachuei A, Keshteli AH. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285:853–856.
104. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gartner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology.* 2004;150:363–369.
105. Garelli S, Masiero S, Plebani M, Chen S, Furmaniak J, Armanini D, Betterle C. High prevalence of chronic thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2013;169:248–251.
106. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345:260–5.
107. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population

- (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489–99.
108. Benetti-Pinto CL, Piccolo VR, Garmes HM, Juliato CR. Subclinical hypothyroidism in young women with polycystic ovary syndrome: an analysis of clinical, hormonal, and metabolic parameters. *Fertil Steril*. 2013;99:588-592.
109. Celik C, Abali R, Tasdemir N, Guzel S, Yuksel A, Aksu E, Yılmaz M. Is subclinical hypothyroidism contributing dyslipidemia and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome? *Gynecological Endocrinology*, 2012;28(8):615–618.
110. Ganie MA, Laway BA, Wani TA, Zargar MA, Nisar S, Ahamed F, Khurana ML, Ahmed S. Association of subclinical hypothyroidism and phenotype, insulin resistance, and lipid parameters in young women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011;95:2039-2043.
111. Taghavi SM, Rokni H, Fatemi S. Metformin decreases thyrotropin in overweight women with polycystic ovarian syndrome and hypothyroidism. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2011;8:47-48.
112. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive C-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocrine J*. 2005;52:89–94.
113. Al Sayed A, Al Ali N, Bo Abbas Y, Alfadhli E. Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. *Endocr J*. 2006;53:653–7.
114. Mueller A, Schofl C, Dittrich R, Cupisti S, Oppelt PG, Schild RL, Beckmann MW, Haberle L. Thyroid-stimulating hormone is associated with insulin resistance independently of body mass index and age in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2009;24:2924-2930.
115. Reimand K, Talja I, Metskula K, Kadastik U, Matt K & Uibo R. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure. *Journal of Reproductive Immunology*. 2001;51:167–176.
116. Fenichel P, Gobert B, Carre Y, Barbarino-Monnier P & Hieronimus S. Polycystic ovary syndrome in autoimmune disease. *Lancet*. 1999;353:2210.