



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

REPRODÜKTİF ÇAğDA OTOİMMÜN HİPERTİROİDİNİN AMH
DÜZEYİNİ ETKİLEMESİ VE AMH DÜZEYLERİNİN KONTROL
GRUBU İLE KIYASLANMASI

Dr. Birsu Us

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**REPRODÜKTİF ÇAĞDA OTOİMMÜN HİPERTİROİDİNİN AMH
DÜZEYİNİ ETKİLEMESİ VE AMH DÜZEYLERİNİN KONTROL
GRUBU İLE KIYASLANMASI**

Dr. Birsu Us

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Evrim Çakır

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda bana danışmanlık eden, akademik bilgi ve tecrübesiyle tezimin yönlendirilmesi ve araştırılmasında bana yardımcı olan değerli tez danışman hocam **Prof. Dr. Evrim Çakır'a**,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübelerini aktararak yol gösteren, asistanlığa başladığım servisimizde hekimlik adına birçok şey öğrenmemi sağlayan değerli hocalarım **Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu'na ve Uzm. Dr. Namık Yiğit'e**,

Asistanlık dönemini geçirdiğim süre boyunca bizleri her zaman akademik bilgi ve deneyimleri ile aydınlatan, ihtiyacımız olduğunda desteğini esirgemeyen, her zaman çok saygı duyduğum değerli hocalarım **Prof. Dr. Esra Ataoğlu ve Doç. Dr. Egemen Cebeci'ye**,

Asistanlık sürecimde tanıştığım ve hayatıma giren, bu uzun ve yorucu süreçte desteklerini hiç esirgemeyen, sevincimi ve üzüntümü paylaşan, beni her zaman dinleyen ve sevgilerini hissettiren çok sevdiğim dostlarım **Uzm. Dr. Edibe Sevede Eker ve Dr. Gizem Pınar Şirin'e**,

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım ve vakit geçirdiğim, bu süreci güzel geçirmemi sağlayan sevgili uzman, asistan, hemşire ve tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca ilgilerini ve desteklerini hep hissettiğim, bana her zaman yol gösteren, benim üzerimde çok emeği olan sevgili ailem **Mustafa Us ve Esra Us'a**, çok sevdiğim canım kardeşim **Göktaş Us'a** ve sevgisini her zaman hissettiren canım anneannem **Müzehher Hasceylan'a**

Hayatımda önemli bir yere sahip olan, bana her zaman sevgi ve samimiyetle yaklaşan, neşeleriyle ve destekleriyle beni sarıp sarmalayan sevgili gönül kardeşlerim **Dr. Sıla Yılmaz ve Kudret Fatih Kalkan'a**,

Çok teşekkür ederim

Dr. Birsu Us

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar VE GRAFİK LİSTESİ	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİROİD BEZİ VE TİROİD HORMONU	3
2.2. HİPERTİROİDİ TANIMI	4
2.3. HİPERTİROİDİNİN ETİYOLOJİSİ	4
2.4. HİPERTİROİDİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	5
2.5. OTOİMMÜN HİPERTİROİDİNİN PATOGENEZİ.....	5
2.6. HİPERTİROİDİNİN KLİNİK BULGULARI.....	6
2.7. HİPERTİROİDİNİN TANISI.....	7
2.8. HİPERTİROİDİNİN TEDAVİSİ.....	8
2.8.1. Antitiroid ilaçlar	8
2.8.2. Radyoaktif İyot Tedavisi.....	9
2.8.3. Cerrahi Tedavi.....	10
2.9. HİPERTİROİDİNİN PROGNOZU VE KOMPLİKASYONLARI	11
2.10. ANTİ-MÜLLERİAN HORMON (AMH).....	11
2.11. TİROİD BOZUKLUKLARI, OVER REZERVİ VE AMH.....	12

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ.....	15
3.2. KATILIMCI SEÇİMİ	15
3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri.....	15
3.2.2. Dışlama Kriterleri.....	16
3.3. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ.....	16
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ.....	16
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ.....	31
7. KAYNAKLAR.....	32

KISALTMALAR

AMH: Anti-Müllerian Hormon

Anti-TG: Anti-Tiroglobulin Antikoru

Anti-TPO: Anti-Tiroperoksidaz Antikoru

ATİ: Anti Tiroid İlaç

FSH: Folikül Stimüle edici Hormon

GH: Graves Hastalığı

PTU: Propiltiourasil

RAI: Radyoaktif İyot

RAIU: Radyoaktif İyot Uptake

sT3: Serbest T3

sT4: Serbest T4

T3: Triiyodotironin

T4: Tetraiyodotironin (Tiroksin)

TA: Toksik Adenom

TBG: Tiroid Bağlayıcı Globulin

TGF-β: Transforming Growth Factor β

TMNG: Toksik Multinodüler Guatr

TRAb: TSH Reseptör Antikoru

TRH: Tirotropin Relasing Hormon

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TSH-R: TSH Reseptör

USG: Ultrasonografi

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunda demografik veriler.....	18
Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunda tiroid testleri, tiroid antikorları ve AMH düzeyi analizi.....	19
Tablo 3. Hasta grubunda bulguların sıklığı.....	20
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda diğer değişkenlerin analizi.....	21
Tablo 5. AMH ile toplam grupta ve hasta grubunda korelasyon.....	24
Tablo 6. AMH ile Anti-TPO ve oftalmopati ilişkisi.....	25
Tablo 7. Lineer Regresyon analizi.....	26

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No:

Grafik 1: Hasta ve kontrol grubunda AMH'ın dağılımı.....	19
Grafik 2: Hasta ve kontrol grubunda kreatininin dağılımı.....	22
Grafik 3: Hasta ve kontrol grubunda AST'nin dağılımı.....	22
Grafik 4: Hasta ve kontrol grubunda ALT'nin dağılımı.....	23
Grafik 5: AMH ve TRAb arasındaki ilişki grafiği.....	24

ÖZET

Amaç: Tiroid otoimmünitesi, reproduktif yaştaki kadınlarda yaygın görülen bir endokrinopatidir. Hipertiroidizm artan tiroid hormon seviyeleri ve farklı dokularda artan tiroid hormon aktivitesi ile karakterize bir klinik durumu tanımlar. Otoimmün hipertiroidi (Graves hastalığı) erken yaşta hipertiroidinin en yaygın nedenidir, kadınlarda daha sık görülür. Graves hastalığı, TSH reseptörüne karşı gelişen otoantikörlerin (TRAb) TSH reseptörünü uyararak tiroid hormon üretimini arttırdığı otoimmün bozukluktur. Graves hastalığının önemli klinik özellikleri hipertiroidi, oftalmopati ve nadiren dermopati. Anti-Müllerian hormon (AMH) günümüzde ovaryan rezervin en önemli belirteci. AMH oositleri içeren preovulatar foliküllerin granüloza hücrelerinden yüksek miktarda sekrete edilmektedir. Tiroid fonksiyon bozukluklarının foliküler süreci etkileyerek over rezervi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda otoimmün hipotiroidi hastalığının tanı ve tedavisiyle AMH seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. Ancak otoimmün hipertiroidi ile AMH arasındaki veriler, bu konuda yapılan çalışmalar az olduğu için daha kısıtlı kalmaktadır. Bu çalışmada Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran reproduktif yaşta otoimmün hipertiroidi tanısı alan kadın hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda, tiroid hormon testleri ve otoantikör düzeyleriyle AMH düzeyi arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, prospektif kesitsel çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden tez onamı ve etik kurul onamı alınarak başlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 18-49 yaş arasında Otoimmün Hipertiroidi tanısı alan 20 kadın hasta ve kontrol grubu olarak da 18-49 yaş arasında 20 sağlıklı kadın dahil edilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grupta analizleri normal dağılım koşulu sağlandığında Student t Test ile normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi.

Belirleyici faktörler Lineer Regresyon Analizi ile incelendi. Alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hasta grubunun ortalama yaşı $29,85 \pm 6,47$ (19-39) iken kontrol grubunun ortalama yaşı $29,90 \pm 3,82$ (24-38) olarak saptanmış olup, gruplar yaş ortalaması açısından benzerdi ($p=0,976$). Çalışmadaki hasta grubunda kontrol grubuna göre ortalama AMH düzeyi düşük bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,256$). AMH düzeyi ile toplam çalışma grubumuzda yaş, fT4 ve GGT düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,015$ $p=0,037$ $p=0,040$). Hasta grubunda AMH düzeyi ile yaş ve TRAb değeri arasında negatif, hemogloblin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,021$ $p=0,046$ $p=0,045$). Çalışmadaki hasta grubunda Anti-TPO negatif ve pozitif hastaların, oftalmopati olan ve olmayan hastaların AMH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,552$ $p=0,369$). Hasta grubunda forward metot ile yapılan Lineer regresyon analizinde yaş, Anti-TPO, ALT en anlamlı faktörler olarak saptandı (sırasıyla $p=0,002$ $p=0,003$ $p=0,041$; R Square 0,773)

Sonuç: Yapılan bu çalışma otoimmün hipertiroidi olan hastalarda TRAb değeri arttıkça ve toplam grubumuzdaki kadınlarda sT4 düzeyi arttıkça AMH düzeyinin azaldığını tespit etmiştir. Yani bu çalışma kadınlarda AMH düzeyinin hem tiroid disfonksiyonu hem de tiroid otoimmünitesi ile ilişkili olduğunu ve olumsuz etkilendiğini göstermiştir. Sağlıklı kontrol grubuna göre hasta grubumuzun ortalama AMH düzeyi düşük gibi gözükse de bu farkın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmaması, çalışmamızdaki toplam katılımın az olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidi, Graves hastalığı, Anti-Müllerian hormon, tiroid reseptör antikor

ABSTRACT

Aim: Thyroid autoimmunity is a common endocrinopathy in women of reproductive age. Hyperthyroidism describes a clinical condition characterized by increased thyroid hormone levels and increased thyroid hormone activity in different tissues. Autoimmune hyperthyroidism (Graves' disease) is the most common cause of hyperthyroidism in early life, more common in women. Graves' disease is an autoimmune disorder in which autoantibodies developed against the TSH receptor (TRAb) increase thyroid hormone production by stimulating the TSH receptor. The important clinical features of Graves' disease are hyperthyroidism, ophthalmopathy and rarely dermopathy. Anti-Mullerian hormone (AMH) is the most important marker of ovarian reserve today. AMH is secreted in high amounts from the granulosa cells of preovulatory follicles containing oocytes. Thyroid dysfunction has been suggested to be associated with ovarian reserve by affecting the follicular process. Studies have shown that AMH levels increase with the diagnosis and treatment of autoimmune hypothyroidism. However, the data between autoimmune hyperthyroidism and AMH remains more limited because the studies on this subject are few. In this study, it was aimed to evaluate whether there is a correlation between AMH level and thyroid hormone tests and autoantibody levels in reproductive age female patients diagnosed with autoimmune hyperthyroidism and in healthy control subjects who applied to the Endocrinology and Metabolic Diseases Outpatient Clinic.

Materials and Methods: Our single-center, prospective cross-sectional study was initiated with the approval of the thesis and ethics committee approval from the University of Health Sciences. Twenty female patients between the ages of 18-49 who were diagnosed with Autoimmune Hyperthyroidism, who applied to the Health Sciences University Haseki Training and Research Hospital Endocrinology and Metabolic Diseases Outpatient Clinic, and 20 healthy women between the ages of 18-49 were included as the control group. SPSS 15.0 for Windows program was used for statistical analysis. The analyzes of numerical variables in two independent groups were performed with the Student t Test when the normal distribution condition was met, and with the Mann Whitney U test when the normal distribution condition was not met. The relationships between numerical variables were analyzed

by Spearman Correlation Analysis, since the parametric test condition was not met. Determining factors were analyzed by Linear Regression Analysis. Alpha significance level was accepted as $p < 0,05$.

Results: The mean age of the patient group participating in the study was 29.85 ± 6.47 (19-39), while the mean age of the control group was 29.90 ± 3.82 (24-38), and the groups were similar in terms of mean age ($p=0.976$). The mean AMH level was found to be lower in the patient group in the study compared to the control group, but this difference did not reach statistical significance ($p=0.256$). A negative correlation was found between AMH level and age, fT4 and GGT levels in our total study group ($p=0.015$ $p=0.037$ $p=0.040$, respectively). In the patient group, there was a negative correlation between AMH level and age and TRAb value, and a positive correlation between hemoglobin level ($p=0.021$ $p=0.046$ $p=0.045$, respectively). In the patient group in the study, no statistically significant difference was found in the AMH levels of anti-TPO negative and positive patients, and patients with and without ophthalmopathy ($p=0.552$ $p=0.369$, respectively). In the linear regression analysis performed with the forward method in the patient group, age, Anti-TPO, and ALT were found to be the most significant factors ($p=0.002$ $p=0.003$ $p=0.041$, respectively; R Square 0.773).

Conclusion: This study determined that as TRAb value increases in patients with autoimmune hyperthyroidism and as fT4 level increases in women in our total group, AMH level decreases. In other words, this study showed that AMH level in women is associated with both thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity and is negatively affected. Although the mean AMH level of our patient group seems to be lower compared to the healthy control group, it was thought that this difference did not reach statistical significance and was due to the low total participation in our study.

Key Words: Hyperthyroidism, Graves' disease, Anti-Mullerian hormone, TSH Receptor Stimulating Antibody

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormonu vücuttaki hemen hemen her doku ve organ sistemini etkiler.¹ Tiroid hormonları büyüme, nöronal gelişim, üreme ve enerji metabolizmasının düzenlenmesi için gereklidir. Hipotiroidizm ve hipertiroidizm dünya çapında tüm popülasyonları etkileyen potansiyel olarak kötü sağlık sonuçları olan yaygın hastalıklardır.² Hipertiroidi prevalansı %1,2-1,6 olan yaygın bir durumdur.^{3,4} Hipertiroidizm artan tiroid hormon seviyeleri ve farklı dokularda artan tiroid hormon aktivitesi ile karakterize bir klinik durumu tanımlar.⁵ Hipertiroidizm biyokimyasal şiddetine bağlı olarak aşikâr veya subklinik olabilir. Tiroid hormon yüksekliğinin derecesi ile klinik belirtiler ve semptomlar arasında yalnızca orta düzeyde bir korelasyon vardır.⁴ Hipertiroidizm, kısa ve uzun vadeli morbidite ile ilişkilidir, bu yüzden erken tanı konulması ve uygun tedavinin zamanında başlanması önemlidir.⁶

Otoimmün tiroid hastalığının tüm tipleri kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek insidans oranlarında bulunmuştur.⁷ Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi tiroid hastalığının iki otoimmün spektrumudur.⁸ Hipertiroidinin en yaygın nedenleri arasında Graves hipertiroidizmi (%70), toksik multinodüler guatr, toksik adenom ve ilaçlar bulunur.^{1,9} Graves hastalığı erken yaşta hipertiroidinin en yaygın nedenidir.¹⁰ Graves hastalığı, TSH reseptörüne karşı gelişen otoantikorların (TRAb) TSH reseptörünü uyararak tiroid hormon üretimini arttırdığı bir otoimmün bozukluktur.¹ Tiroid bezini hedef alan bu otoimmün olayların sebebi tam olarak bilinemese de genetik ve çevresel çeşitli faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.¹⁰ Graves hastalığının önemli klinik özellikleri hipertiroidi, oftalmopati ve nadiren dermopati.^{10,11} Anti-Müllerian hormonun (AMH) günümüzde ovaryan rezervin en önemli belirteçlerinden biri olduğu ve yumurtalık foliküler gelişimi ile yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir. AMH oositleri içeren preovulatuvar foliküllerin granüloza hücrelerinden yüksek miktarda sekrete edilmektedir.¹²

Tiroid fonksiyon bozuklarının kadınlarda menstrüel bozukluklar, anovulatuvar siklus ve infertilite gibi üreme fonksiyonları üzerinde olumsuz etkileri olduğu

bildirilmiştir.¹³⁻¹⁸ Tiroid fonksiyon bozukluklarının, foliküler süreci etkileyerek yumurtalık rezervi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.¹⁹ Bu sebeple tiroid fonksiyon bozukluğu kadınlarda infertilite için de önemli bir risk faktörüdür.^{18,20} Fonksiyonel over rezervi azaldığında AMH seviyesinde düşüş meydana gelir. Kadında yaşın artmasıyla folikül sayısında azalma olur bununla birlikte AMH düzeyi de düşmeye başlar.²¹

Otoimmün tiroid hastalığı olarak, Graves hastalığı nüfusun yaklaşık %1'ini etkilerken Hashimoto tiroiditi yaklaşık %3'ünü etkiler.²² Bu hastalıkların her ikisi de ovulasyon mekanizmalarına ve seks hormonu metabolizmasına müdahale edebilen, fertilitiyi etkileyen, gebelik oluştursa erken gebelik kayıplarının insidansını artıran hastalıklardır.^{14,23-25} Yapılan çalışmalarda otoimmün hipotiroidi hastalığının tanı ve tedavisiyle AMH seviyelerinin arttığı gözlenmiştir.²⁶ Ancak otoimmün hipertiroidi ile AMH arasındaki veriler, bu konuda yapılan çalışmalar az olduğu için daha kısıtlı kalmaktadır. Çalışmalarda otoimmün tiroid hastalığının erken azalmış yumurtalık rezervi ve hatta erken yumurtalık yetmezliği ile yüksek oranda ilişkili olduğu gözlenmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı tanısı anında yumurtalık rezervi normal ise yumurtalık rezervinin yakın takibi tavsiye edilmektedir.²⁷

Reprodüktif yaşta otoimmün hipertiroidi olan kadın hastalarda tiroid hormon bozukluğunun ve antikorların, AMH testi düzeyini etkileyebileceğini düşündük. Literatüre bakıldığında otoimmün hipotiroidi olan hastalarda AMH ile ilgili yapılan çalışma sayısı çok fazlayken, Otoimmün Hipertiroidi hastalarında bu konuda yapılan çalışma fazla yoktur. Çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran reprodüktif yaşta otoimmün hipertiroidi tanısı alan kadın hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda, tiroid hormon testleri ve otoantikor düzeyleriyle AMH düzeyi arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmek amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ VE TİROİD HORMONU

Tiroid bezi boynun ön kısmında orta hatta krikoid kıkırdağın hemen altında bulunan kelebek şeklinde hormon üreten endokrin bir bezdir. Sağ ve sol olmak üzere iki lobdan oluşan ve bir ara yapı olan isthmus ile birbirine bağlanan bir bezdir. Loblar, tiroid kıkırdağının ortasından beşinci trakeal halkaya kadar uzanır. Tiroid bezi kadınlarda biraz daha büyük ve ağırdır. Gebelikte ve menstrüasyonda tiroid bezi biraz daha büyüme göstermektedir.²⁸ Tiroid bezi, bağ dokusundan oluşan bir kapsül ile çevrilidir. Bu kapsül bezin parankimasına uzantılar göndererek septalarla bezi lobüllere ayırır.²⁹ Tiroid lobülleri, lümeni kolloid adı verilen jelatinöz bir madde içeren tiroid foliküllerinden oluşur.²⁹ Tiroid folikülleri tiroid bezinin yapısal ve fonksiyonel birimleridir. Kolloidin ana bileşeni, tiroid hormonlarını kapsayan asidofilik salgı glikoproteini olan tiroglobulindir. Tiroid folikülleri küresel yapıdadır ve duvarı çok sayıda kübik hücreden, foliküler hücrelerden oluşur.²⁸ Tiroid foliküllerinin morfolojik görünümü, bezin bölgesine ve işlevsel aktivitesine göre değişkenlik göstermektedir.²⁹

Foliküler hücreler endodermin türevleridir ve tiroid hormonu salgırlar. Bu hormonun dolaşımdaki formu az miktarda biyoaktif hormon olan triiyodotironin (T3) ile birlikte biyolojik olarak inaktif prohormon tetraiyodotironin (T4) olan tiroksindir. T4'ün çoğu daha sonra daha aktif olan T3 formuna dönüşse de her ikisi de değişen derecelerde stimülasyonla hedef hücreleri etkiler. Tiroid kandaki iyodu alıp tiroglobulin biçiminde kolloid içinde depolar. Tiroglobulin proteolitik enzimler vasıtası ile hidrolize uğrar T4 ve T3 ortaya çıkar. Hipofiz bezinden salgılanan tiroid stimülan hormonun (TSH) tiroid bezini uyarması ile T3 ve T4 salgılanır.²⁸ Bu hormonlar vücudun bazal metabolizma hızını düzenlemeye yardımcı olur.²⁹ Tiroid hormon üretimi aslında karmaşık bir pozitif ve negatif düzenleme mekanizması tarafından kontrol edilir. Hipotalamustan salınan Tirotropin relasing hormon (TRH), ön hipofizden TSH salgılanmasını uyarır. TSH daha sonra tiroid hormonu sentezini başlatır ve tiroid bezinden salınır. TRH ve TSH alt birim genlerinin sentezi, transkripsiyonel seviyede tiroid hormonları tarafından inhibe edilir ve bu aynı

zamanda TSH salınımını da inhibe eder. Yani hem tiroid hormon sentezi hem de tiroid hormonunun dolaşıma salınması, hipofiz bezi kaynaklı TSH tarafından klasik bir negatif feedback döngüsünde yürütülür. Bu, işlevsel bir hipotalamik-hipofiz eksenini varlığında neden hipotiroidi TSH düzeylerinin artmasına sebep olurken hipertiroidide bunun tersi olarak TSH düzeylerinin azalmasına meydana geldiğini açıklar.³⁰

Tiroid bezi vücuttaki metabolizmayı, büyümeyi, gelişmeyi, üremeyi, tiroid hormonlarının sentezi, depolanması ve salgılanmasını sağlayan endokrin sistemin önemli bir organıdır. Kalsiyum metabolizmasında önemli bir rol oynar ve bazal metabolizma hızının düzenler. Genital bezlerin de çalışmasında önemli rol oynar. Tiroid hormonları fertilitiyi, ovulasyonu ve menstrüasyonu etkiler.^{28,29,31}

2.2. HİPERTİROİDİ TANIMI

Hipertiroidi altta yatan birçok etiyolojiye sahip yaygın bir tiroid hastalığıdır. Bu hastalık aşırı tiroid hormonu üretimi ile karakterizedir. Hipertiroidi biyokimyasal şiddetine bağlı olarak aşikâr veya subklinik olabilir. Hipertiroidi tirotoksikozu yol açabilse ve bazen birbirlerinin yerine kullanılabilse de tirotoksikoz ve hipertiroidi terimleri aslında eş anlamlı değildir.^{4,6} Tirotoksikoz, kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığı ve dokulara aşırı tiroid hormonu maruziyetini ifade eden genel bir terimdir.⁴ Hipertiroidi ise tiroid bezinden artmış hormon sentezinden kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder. Graves hastalığı tiroid antijenine özgü T hücrelerinin tiroid uyarıcı hormon reseptörü (TSH-R) eksprese eden dokulara infiltrasyonu ile karakterize sistemik bir otoimmün hastalıktır.³

2.3.HİPERTİROİDİNİN ETİYOLOJİSİ

Hipertiroidinin en sık görülen üç etiyolojisi:

1. Graves hastalığı (GH)
2. Toksik multinodüler guatr (TMNG)
3. Toksik adenom (TA)⁴

Hipertiroidinin diğer daha az görülen etiyolojileri; iyota bağlı tirotoksikoz, gestasyonel hipertiroidizm, TSH salgılayan hipofiz adenomları, trofoblastik hastalıklar, sessiz tiroidit, subakut tiroidit, akut tiroidit, ilaca bağlı tiroidit, faktisyöz tirotoksikoz (aşırı eksojen tiroid hormonu alımı), struma ovarii'deki ektopik hipertiroidizm, metastatik tiroid kanserleridir.^{6,10}

Otoimmün Graves hastalığı, çoğu batı ülkesinde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde hipertiroidinin en yaygın nedenidir.³² Graves hastalığı otoimmün olduğu için daha genç popülasyonlarda kendini gösterme eğilimindedir. Yaşlı erişkinlerde ve iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan insanlarda ise toksik multinodüler guatr hipertiroidinin en yaygın nedenidir.^{33,34}

2.4. HİPERTİROİDİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Hipertiroidi prevalansı %1,2-1,6 (0,5-0,6 aşıkâr ve %0,7-1 subklinik) olan yaygın bir durumdur.^{3,4} Hipertiroidi prevalansı, diyetteki iyot içeriğine bağlı olarak dünya çapında değişir.³⁵ Hipertiroidi kadınlarda erkeklerden 5-10 kat daha fazla görülür. En sık nedenleri Graves hastalığı ve toksik multinodüler guatrdır. Graves hastalığı, hipertiroidinin en yaygın nedenidir ve her 100.000 kişide yıllık 20-30 vaka görülür.³² Graves hastalığı, kadınlarda daha sık görülür ve toplumdaki yaygınlığı %1-1,5 arasındadır. Kadınların yaklaşık %3'ünde ve erkeklerin %0,5'inde yaşamları boyunca Graves hastalığı gelişmektedir.³⁶ Graves hastalığının en yüksek insidansı 30-50 yaş grubunda görülür.

2.5. OTOİMMÜN HİPERTİROİDİNİN (GRAVES) PATOGENEZİ

Graves hastalığı, TSH reseptörüne karşı gelişen otoantikorların TSH reseptörünü uyararak tiroid hormon üretimini ve salınımının arttırdığı bir otoimmün bozukluktur.¹ Genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim bu otoimmün süreci etkiler.⁶ Graves hastalığı tiroid uyarıcı hormon reseptörünü uyararak hipertiroidi ile guatra yol açan otoantikorlar (Ab) nedeniyle ortaya çıkan organa özgü bir hastalıktır. TSH-R uyarıcı otoantikor ağırlıklı olarak IgG1 izotipindedir ve TSH-R ekstraselüler alanının lösin bakımından zengin alanındaki bir epitopa bağlanır.^{37,38} TSH-R ayrıca tiroisitlerin yüzeyindeki ve orbital fibroblastlardaki IGF1 reseptörleri

(IGF1R) ile etkileşime girer ve TSH-R ile TSH-R-Ab etkileşimi hem IGF1R aşağı akış yollarını hem de TSH-R sinyalini aktive eder.³⁹ TSH-R'ye bağlanan dolaşımdaki uyarıcı TSH-R-Ab, hücre içi siklik AMP üretimini artırarak tiroid hormonunun salınımına ve tiroisit büyümesine yol açar. Graves hastalarının yaklaşık %30'unun aile bireylerinde de Graves hastalığı veya Hashimoto tiroiditi vardır. İkiz çalışmaları Graves hastalığına yatkınlığın %80'inin genetik olduğunu göstermiştir.⁴⁰ Tiroid bezinde incelemelerde T lenfositlerin oluşturduğu lenfositik infiltrasyon görülür.¹⁰ Tiroid üzerindeki trofik etkiler aynı zamanda tiroid bezinin büyümesine de yol açar.³²

2.6. HİPERTİROİDİNİN KLİNİK BULGULARI

Hipertiroidinin bulguları çoklu organ sistemlerinden gelen belirtileri içerir. Tiroid hormon yüksekliğinin derecesi ile klinik belirtiler ve semptomlar arasında yalnızca orta düzeyde bir korelasyon vardır.⁴ Klinik belirtiler hiperadrenerjik ve hipermetabolik bir durumla ilişkilidir. Yaygın belirtileri arasında istemsiz kilo kaybı, sinirlilik, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, çarpıntı, tremor, ısı intoleransı, eforla nefes darlığı, artan kaygı, bağırsak hareketlerinin sıklığında artış yer alır. Ayrıca saç dökülmesi, libido kaybı ve kadınlarda oligomenore veya amenore olabilir.^{1,32} Graves hastalığında tiroidin diffüz, nodüler olmayan bir büyümesi görülür. Toksik multinodüler guatrda diffüz simetrik olmayan nodüler genişleme görülebilir ve toksik adenom vakalarında tek bir büyük nodül palpe edilebilir. Subakut tiroiditte son derece hassas ve ağrılı bir tiroid görülebilir.⁴¹

Graves hastalığının başlıca klinik özellikleri hipertiroidi, oftalmopatidir ve nadiren dermopatidir (pretibial miksödem).^{10,11} Hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda Graves orbitopatisi gelişebilir. Graves hastalığının en sık görülen tiroid dışı bulgusu tiroid ilişkili oftalmopatidir bazen ötiroidi olan hastalarda da ortaya çıkabilir.^{10,42} Tiroid ilişkili oftalmopati patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da tiroid ve orbita tarafından paylaşıldığı varsayılan antiijenlere karşı otoimmünite patogeneizde rol oynar. Ekstraoküler kasların, orbital bağ ve yağ dokularının hacminde artış vardır. Klinik bulguları yumuşak doku tutulumu, göz kapağı retraksiyonu, proptozis, kompresif optik nöropati ve restriktif miyopatidir.⁴²

Diğer spesifik fiziksel bulgular Graves hastalığı ile ilişkili pretibial miksödem (kalın, pullu deri plakları ve alt bacakların ön tarafını tutan şişlik) ve akropakidir (ellerde ve ayaklarda yumuşak doku şişmesi ve parmaklarda çomaklaşma).⁴³⁻⁴⁵ Tiroid dermati lezyonları genellikle asemptomatiktir. Hemen hemen tüm tiroid dermati vakaları, nispeten şiddetli oftalmopati ile ilişkilidir.⁴⁴

2.7. HİPERTİROİDİNİN TANISI

Tanıya öncelikle fizik muayene ve ayrıntılı anamnez ile başlanır. Hipertiroidi belirti ve bulguları olan hastanın tanısını kesinleştirebilmek için ilk yapılacak laboratuvar tahlilleri TSH ve serbest T4 testleridir.⁴⁶ Serum TSH ölçümü, şüpheli hipertiroidinin değerlendirilmesinde kullanılan tek bir kan testinin en yüksek duyarlılığına ve özgüllüğüne sahiptir ve başlangıçta tarama testi olarak kullanılabilir.^{47,48} Bununla birlikte, hipertiroididen güçlü bir şekilde şüphelenildiğinde, hem serum TSH hem de serbest T4 değerlendirildiğinde tanısal doğruluk artar.³

Aşikâr hipertiroidi olan hastalarda baskılanmış (düşük) TSH (<0,4 mU/mL) seviyeleri ile yüksek serbest T4 ve T3 seviyeleri görülür. Subklinik (hafif) hipertiroidi olan hastalarda ise normal serbest T4 ve T3 seviyeleri ile baskılanmış TSH seviyeleri görülür.⁶ Tanı konulduktan sonra ultrasonografi, tiroid otoantikorları ve Radyoaktif İyot Uptake (RAIU) testi gibi nedenlere yönelik tetkikler yapılmalıdır. Hastada tipik klinik ve laboratuvar bulguları varsa, ultrasonografideki bulgular da tanıyı destekliyorsa (tiroid parankimindeki heterojen görünümle birlikte artmış vaskülarizasyon ve diffüz büyüme) ayrıca göz bulguları da mevcutsa sintigrafi bakılmadan da Otoimmün Hipertiroidi (Graves) tanısı konulabilir.⁴⁶ Renkli doppler ile yapılan tiroid ultrasonografisi, altta yatan etiyolojiyi belirlemeye yardımcı olabilecek önemli bir testtir ve intratiroidal arteriyel akım hızlarını ölçer. Graves hastalığında artmış akım görülür, tiroiditte ise düşük akım görülür.^{3,49,50}

Hipertiroidinin tanısı doğrulandıktan sonra hipertiroidi etiyolojisini belirlemede başlangıç testi olarak tirotropin reseptör antikor (TRAb) düzeylerinin ölçülmesinin tanıya kadar geçen süreyi kısalttığı ve daha uygun maliyetli olduğu gösterilmiştir.⁵¹ Graves hastalığında yüksek serbest tiroid hormon seviyeleri ve

baskılanmış TSH seviyelerine ek olarak, serum antitiroglobulin (anti-TG), antitiroid peroksidaz antikorları (anti-TPO) ve TRAb seviyeleri yükselir.⁴² TRAb seviyelerinin yüksekliği Graves hastalığı tanısını doğrular.⁶ Hastaların %95'inde TRAb pozitifliği bulunur.¹⁰ TRAb seviyeleri, tiotropin bağlayıcı inhibe edici veya tiotropin bağlayıcı inhibitör immünoglobulin (TBI veya TBII) testleri ve tiroid uyarıcı immünoglobulin (TSI) testleri kullanılarak ölçülür. TRAb düzeyleri normalse, hastaya radyoaktif iyot alımı (İyot- 131 izotopu kullanılarak) tarama yapılmalıdır.⁶ Graves hastalığında radyoaktif iyot alımı artmıştır.¹⁰

2.8. HİPERTİROİDİNİN TEDAVİSİ

Hipertiroidi tedavisi altta yatan etiyolojiye bağlıdır. Graves hipertiroidisinde tedavide radyoaktif iyot tedavi, antitiroid ilaç ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur.⁴⁶ Tedavi yönteminin seçimi etiyolojiye, komorbiditelere ve hasta tercihlerine bağlıdır.⁵² Antitiroid ilaçlar, diğer birçok ülkede ve özellikle Avrupa'da Graves hastalığı için ilk tercih edilen tedavi olmuştur.⁴

Çarpıntı, anksiyete, titreme gibi hipertiroidizm bulguları var ve semptomatikse bir beta-adrenerjik antagonist ile kontrol edilebilir. Beta blokerler hipertiroidi semptomlarını kontrol etmek için yardımcı tedavi olarak kullanılırlar. Beta-adrenerjik blokaj, semptomatik tiroksikozlu tüm hastalarda, özellikle yaşlı hastalarda ve istirahat kalp hızı dakikada 90 atımdan fazla olan veya eşlik eden kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda önerilir.^{4,6}

2.8.1. Antitiroid ilaçlar (ATİ)

Hipertiroidide kullanılan antitiroid ilaçlar metimazol, karbimazol (metimazolün öncüsü) ve propiltiourasili (PTU) içerir. Bu ilaçlar tiroid peroksidaz enziminin rekabetçi inhibitörleridir ve tiroid hormonu sentezini bloke etme yetenekleri vardır. Tiroid peroksidaz, diyetle alınan iyodun iyodüre dönüştürülmesinden sorumlu enzimdir. Propiltiourasil ayrıca T4'ün T3'e ekstratiroidal dönüşümünü bloke ederek aktif tiroid hormonuna periferik doku maruziyetini azaltır. Bu tedavilerin tiroid fonksiyonu üzerinde kalıcı bir etkisi yoktur ve tedavisini kesen hastalarda hipertiroidinin remisyonu yaygındır.⁶

Metimazol ve propiltiourasil eşit derecede etkili olmasına rağmen, günde bir kez dozlanabilmesi ve nispeten daha iyi güvenlik profili sebebiyle metimazol tercih edilir. Metimazol, artmış konjenital defekt riski ile ilişkilidir ve bu nedenle gebelik sırasında hipertiroidi yönetiminde PTU tercih edilir.⁶ Metimazolün başlangıç dozu, hipertiroidizmin şiddetine bağlı olarak genellikle günde bir kez 10-40 mg'dır.⁴ Tedaviye başladıktan 3-4 hafta sonra tiroid fonksiyon testleri gözden geçirilir ve doz serbest T4 ve T3 seviyelerine göre titre edilir.

Graves hastalığı olan hastalarda TSH düzeyleri genellikle birkaç ay boyunca baskılanmış durumda kalır, bu yüzden erken tedavi yanıtı için hassas bir indeks sağlamaz.³ Takipte bu nedenle serbest T4 ve/veya T3 düzeylerinin değerlendirilmesi her 4 ila 6 haftada bir yapılmalıdır. Bu ilaçlara en az 12-18 ay devam edilmelidir. Remisyonu değerlendirmek için TRAb o sırada değerlendirilmelidir. TRAb seviyeleri hala yüksekse ve ilaç kesilirse, hasta nüksetme açısından yüksek risk altında olur. ⁶ Tedavi kesildikten sonraki ilk 6-12 ay içinde hastalığın nüksetme olasılığı yüksektir, ancak yıllar sonra da ortaya çıkabilir.³

Antitiroid ilaçların yaygın yan etkileri döküntü, ürtiker ve artraljidir (%1-5).⁵³ Nadir fakat majör yan etkiler, vakaların %0,1-1'inde görülen hepatit, lupus benzeri bir sendrom ve agranülositozdur. Agranülositoz, tedavinin başlamasından sonraki 3 ay içinde aniden ortaya çıkma eğilimindedir. ^{54,55} Metimazol özellikle doza bağımlı bir şekilde artan hepatit ve kolestaz riski ile ilişkilendirilmiştir. Antitiroid tedavi durdurulur ve hastada majör yan etkiler gelişirse yeniden başlanmaz.^{3,53}

2.8.2. Radyoaktif İyot (RAI) Tedavisi

Radyoaktif iyot (RAI) tedavisi cerrahi için yüksek risk taşıyan, kesin tedaviye ihtiyaç duyan ve yüksek riskli komorbiditeleri olanlarda tercih edilen tedavidir.⁶ Antitiroid ilaç kullanımı için kontrendikasyonları olan veya antitiroid ilaç tedavisi sırasında ötiroidiye ulaşamayan hastalara da radyoaktif iyot tedavisi uygulanabilir.⁴ Radyoaktif iyot-131 tiroid folikül hücrelerinin tahrip olmasına yol açar, hamile ve emziren kadınlarda kontrendikedir. Fetüste hipotiroidi indüklemeye riski nedeniyle altı ay içinde gebelik planlayan hastalarda bu işlemten kaçınılmalıdır. Gebe kalma tedaviden en az 6 ay sonrasına kadar ertelenmelidir.^{3,6} Orta ile şiddetli Graves oftalmopati öyküsü olan hastalarda göz hastalığının kötüleşme riski nedeniyle RAI

ile tedavi edilmesi genellikle önerilmemektedir. Altta yatan tiroid malignitesi veya şüphesi olan hastalara radyoaktif iyot tedavisi uygulanmamalıdır. Metimazol veya propiltiourasil alan hastalarda, bu ilaçlar RAI tedavisinin terapötik yararına müdahale edebileceğinden, RAI tedavisinden yaklaşık bir hafta önce ve sonra bu tedavi geçici olarak durdurulmalıdır. Ötiroidi durumuna ulaşmak için RAI tedavisi sonrası birkaç aya ihtiyaç vardır.⁶

Graves hastalığında RAI tedavisi hipertiroidinin geçici olarak şiddetlenmesine neden olabileceğinden, hipertiroidinin kötüleşmesi nedeniyle komplikasyon riski yüksek olan asemptomatik hastalarda bile β -adrenerjik blokaj düşünülmelidir. Beta-adrenerjik blokaja ek olarak komplikasyon riski yüksek olan Graves hastalarında RAI tedavisinden önce metimazol ile ön tedavi düşünülmelidir. Ama RAI tedavisinden 2-3 gün önce metimazol kesilmelidir. Komplikasyon riski yüksek olan hastalarda, RAI uygulamasından 3-7 gün sonra metimazole devam edilmesi düşünülebilir ve tiroid fonksiyonu normale döndükçe dozu azaltılabilir.⁴

Radyoaktif iyot tedavisinden bir süre sonra hipotiroidi gelişebilir. Hipotiroidi başladıktan sonra antitiroid ilaç azaltılır ve kesilir. Kalıcı hipotiroidi oluşursa levotiroksin tedaviye eklenir.⁴⁶ Tiroid fonksiyonu, hastaların %50-90'ında RAI tedavisinden sonraki 3-12 ay içinde normale döner.⁵⁶ RAI tedavisinden sonra ötiroidiye ulaşılamaması, RAI tedavisinin tekrarlanması (semptomatik hipertiroidi devam ediyorsa) veya tiroksin tedavisinin (hipotiroidi geliyorsa) başlanması gerektiğine işaret edebilir.⁶ RAI tedavisinden 6 ay sonra Graves'e bağlı hipertiroidi devam ederse, RAI ile yeniden tedavi düşünülebilir.⁴

2.8.3. Cerrahi Tedavi

Altı aydan daha kısa sürede gebelik planlayan kadınlarda, aktif ciddi Graves oftalmopatisi varlığında, antitiroid ilaç kullanımı ile önemli yan etkiler yaşayan veya uzun süreli antitiroid tedaviye cevap alınamayan hastalarda, tiroid malignitesinden şüphelenildiğinde, bası yapan büyük guatr varlığında ve eşlik eden hiperparatiroidi varlığında tercih edilir. Antitiroid ilaç kullanımı ile ameliyattan önce ötiroidi sağlanmalıdır.⁶ Beş yıl sonra total tiroidektomi ile remisyon veya hastalığın devam etme riski neredeyse %0 iken subtotal tiroidektomi ile %8'dir.^{57,58} Hastalar totale yakın veya total tiroidektomi geçirdikten sonra, levotiroksin replasman tedavisine

başlanmalıdır.⁶ Total tiroidektomi sonrası en sık görülen komplikasyonlar arasında vakaların %2'sinden azında hipoparatiroidiye bağlı hipokalsemi, rekürren veya superior laringeal sinir felci, kanama ve anesteziye bağlı komplikasyonlar yer alır.^{59,60}

2.9. HİPERTİROİDİNİN PROGNOZU VE KOMPLİKASYONLARI

Hipertiroidi kısa vadeli ve uzun vadeli morbidite ve komplikasyonlarla ilişkilidir, bu yüzden erken tanı konulması ve uygun tedavinin zamanında başlanması önemlidir. Graves hastalığına veya toksik multinodüler guatra sekonder hipertiroidi, kesin tedavinin yüksek başarı oranları ve semptom yönetiminin etkinliği nedeniyle genel olarak iyi sonuçlara sahiptir.⁶ Uzun süreli tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş hipertiroidi akut kardiyovasküler olaylar, atriyal fibrilasyon, iskemik inme, osteoporoz, adet döngüsü anormallikleri, infertilite ve mortalite riskinde artış ile ilişkilidir.⁶¹⁻⁶⁵

2.10. ANTİ-MÜLLERİAN HORMON (AMH)

Anti-Müllerian hormon, kadında yumurtalıkta gelişmekte olan pre-antral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinden üretilen, 5 ila 8 mm büyüklüğünde dimerik bir glikoproteindir.⁶⁶ AMH hücrelerin büyümesi ve farklılaşmasında görev alan Transforming Growth Factor β (TGF- β) ailesinin bir üyesidir.⁶⁷ Anti-Müllerian Hormon, üreme gelişimi ve düzenlenmesinde kritik rolleri olan bir hormondur. TGF- β ailesinin üyeleriyle kimyasal ve mekanik benzerlikleri dolayısıyla bu sinyal ailesine yerleştirilmiştir.⁶⁸ Puberteden sonra menstrüel döngünün başlamasıyla serum AMH düzeyi giderek azalır, kadında menopoz ile birlikte neredeyse tespit edilemez olur.⁶⁹ Seviyesi menstrüel siklus boyunca yaklaşık olarak sabittir bu sebeple menstrüel siklusun herhangi bir gününde ölçülebilir ve yetersiz ovaryan yanıtı saptamak için yüksek özgüllüğe sahiptir.⁷⁰

Yapılan çalışmalar AMH'nin overyan aktiviteyi düzenleyici etkisi olduğunu, foliküler hormon yapımında etkili olduğunu ve folikülogenez sırasında <8 mm pre-antral ve antral foliküllerden salındığını göstermiştir.^{71,72} Normalde AMH primer foliküllerde düşük seviyelerde eksprese edilir, büyük preantral ve küçük antral

foliküllerde maksimal konsantrasyonlara çıkar ve daha sonra folikül büyüdükçe azalır. Çalışmalar folikül stimüle edici hormona (FSH) bağlı folikül büyümesi ile seçilimindeki rolü nedeniyle AMH'nın folikülogenezde çok önemli bir faktör olduğunu göstermiştir.^{12,73} Serum AMH seviyeleri büyüyen foliküllerin sayısı ile da güçlü bir şekilde ilişkilidir ve over rezervini erken dönemlerde gösteren iyi bir biyobelirteçtir.^{19,72} AMH yalnızca büyüyen yumurtalık foliküllerinde üretildiğinden, yumurtalık folikül havuzunun miktarını ve kalitesini temsil eden fonksiyonel yumurtalık rezervi için güvenilir bir belirteç olarak kullanılabilir.⁷¹ AMH fonksiyonel over rezervini değerlendirmek için ölçüldüğünden infertilite için de önemli bir gösterge olarak kullanılan bir testtir.⁷² Fonksiyonel over rezervi azaldığında AMH seviyesinde düşüş meydana gelir. Kadında yaşı artmasıyla folikül sayısında azalma olur bu azalmayla birlikte AMH düzeyi de düşmeye başlar.²¹

AMH'nın primordial foliküllerin alınmasını ve FSH'a bağlı büyümeyi baskıladığı gösterilmiştir. AMH'nın bu işlevi folikülün aşırı büyümesinin önlenmesinde rol oynar.⁷⁴ Büyüyen folikül havuzundaki artış, daha sonra foliküllerin olası tükenmesine ve AMH seviyelerinde bir düşüşe neden olur. Primordial foliküllerin sürekli aktivasyonu sonunda folikül tükenmesine yol açtığı için buna "tükenme" teorisi adı verilmektedir ve yumurtalık yetmezliğinde de gösterilmiştir. Bu durum tiroid otoimmünitesinin de neden olduğu folikül kaybında yavaş bir "tükenmenin" rol oynayabileceğini düşündürmektedir.⁷⁵

Yapılan çalışmalarda Sistemik lupus eritematozus, Otoimmün tiroid hastalığı, Romatoid artrit, Juvenil idiyopatik artrit, Behçet hastalığı, Tip 1 diyabet gibi bazı otoimmün ve romatolojik hastalıkları olan kadınlarda serum AMH düzeylerinin etkilendiği ve hatta daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır.⁷⁶⁻⁸² Otoimmün hastalıkları olan kadınlar erken yaşta düşük over rezervi, infertilite ve erken menopoza açısından risk altındadır ve bu yüzden bu konuda birçok araştırma yapılmaya devam edilmektedir.

2.11. TİROİD BOZUKLUKLARI, OVER REZERVİ VE AMH

Tiroid fonksiyon bozukluklarının kadınlarda menstrüel bozukluklar, anovulatuvar siklus ve infertilite gibi üreme fonksiyonları üzerinde olumsuz etkileri

olduğu bildirilmiştir.¹³⁻¹⁸ Yumurtalık folikülleri, gonadotropinler ve büyüme faktörleri gibi hayatta kalma sinyallerine bağlı olarak ya preantralden antral foliküle büyümeye devam eder ya da atreziye uğrar. Yumurtalık foliküllerinin durumu hormonların ve büyüme faktörlerinin hassas bir dengesine bağlıdır. İnsanlarda tiroid hormonu üretimindeki bozukluklar, hipotalamus-hipofiz-gonadal eksenin düzensizliğinden sorumludur ve menstrüel bozukluklar ile ilişkilidir.¹⁴ Foliküler sıvının bileşimi, gelişmekte olan oositler için önemli olabilir ve oosit kalitesinde önemli bir rol oynayabilir. Hem T3 hem de T4, insanların foliküler sıvısında bulunur. TSH-R insan oositinde eksprese edilir ve dolayısıyla tiroid hormonu oositi doğrudan etkileyebilir.⁸³

Tiroid bozukluklarının foliküler süreci etkileyerek yumurtalık rezervi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.¹⁹ Yapılan çalışmalar oositler, granüloza hücreleri ve epitel dahil olmak üzere yumurtalıktaki farklı hücrelerin tiroid hormonu reseptörlerini eksprese ettiğini göstermektedir. TSH, granüloza hücrelerinin proliferasyonunu desteklemede ve arttırmada FSH ile sinerjistik bir etkiye sahiptir.⁸⁴ Öte yandan, çalışmalar tiroid hormonlarının foliküllerde FSH stimülasyonunu düzenlediğini ve granüloza hücre apoptozunu önlediğini göstermiştir.⁸⁵ Folikülogenez sürecinde tiroid bağlayıcı globüline bağlı tiroid hormonları artan serum östrojen seviyeleri ile artar, bunun sonucunda serbest tiroksinde azalma ve TSH seviyesinde artma olur.⁸⁶ Tiroid hormonu folikül gelişimi sürecinde önemli bir rol oynar ve düzensizliği foliküler gelişimi bozabilir.⁸⁵ Çalışmalar göstermiştir ki tiroid hormonu bozuklukları bozulmuş folikülogenez ile ilişkilidir.^{19,84}

Üreme çağındaki kadınlarda tiroid disfonksiyonunun en yaygın nedeni tiroid otoimmünitesidir. Tiroid bezindeki anahtar proteinlerle reaksiyona giren tiroid otoantikorları, tiroid fonksiyonunun yıkımına ve kaybına neden olan kronik bir lenfositik tiroidite neden olabilir.⁸⁴ Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi, tiroid hastalığının iki otoimmün spektrumudur.⁸ Bu hastalıkların her ikisi de ovulasyon mekanizmalarına ve seks hormonu metabolizmasına müdahale edebilen, doğurganlığı etkileyen, gebelik oluştursa erken gebelik kayıplarının insidansını artıran hastalıklardır.^{14,23-25} Yani otoimmün hipertiroidizm ve hipotiroidizm bozulmuş yumurtalık fonksiyonu, adet düzensizlikleri, infertilite ve daha yüksek (tekrarlayan) düşük oranları ile ilişkilendirilmiştir.^{14,87}

Tiroid fonksiyon bozukluğu ve tiroid otoimmünitesi kadınlarda infertilite için de önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.^{18,20} AMH testi fonksiyonel over rezervini değerlendirmek için ölçüldüğünden infertilite için de önemli bir gösterge olarak kullanılan bir testtir.⁷² Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan kadınlarda infertilite prevalansını değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, infertilite prevalansı Graves hastalığında %52,3 ve Hashimoto tiroiditinde %47 olarak bulunmuş. Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan kadınlarda infertilite prevalansının yüksek olduğu ve genç kadınlarda gebelik sayısının etkilendiği tespit edilmiş.²⁵

Çalışmalarda açıklanamayan infertilitede tiroid peroksidaz antikorunun pozitifliği, idiyopatik düşük over rezervi ile anlamlı şekilde ilişkilendirildi.⁸⁸ Yapılan bir çalışmada tiroid peroksidaz antikoru tiroid otoimmünitesine sahip kadınlardan alınan tüm foliküler sıvı numunelerinde ölçülebilen, tiroid otoimmünitesine sahip olmayan kadınlarda yoktu.⁸⁹ Bu sonuç plazma tiroid otoantikorlarının foliküler sıvıya girebileceğini göstermektedir. Bu gözlem ile otoantikorların folikül sıvısında sitotoksik bir reaksiyonla büyüyen foliküller ve oositte hasara yol açarak kalitesini ve gelişme potansiyelini azaltabileceği varsayılabilir. Daha kapsamlı çalışmalarla mekanizmanın doğrulanması gerekmektedir.⁸⁴

Yapılan bazı çalışmalarda otoimmün tiroid hastalığı tanı ve tedavisiyle AMH seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. TSH yüksek ve antikor pozitifliği olan otoimmün hipotiroidi hastalığı olanlarda yapılan bir çalışmada Levotiroksin replasmanı ile AMH seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Hashimoto tiroiditi olan kadınlarda TSH yüksek ise over rezervini arttırmak amaçlı Levotiroksin tedavisi önerilmektedir.^{26,75} Otoimmün tiroid hastalığının erken azalmış yumurtalık rezervi ve hatta erken yumurtalık yetmezliği ile yüksek oranda ilişkili olduğu gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada hem Hashimoto hem de Graves hastalarının daha yüksek amenore riski ve erken yumurtalık yetmezliği riskine sahip olduğu izlenmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı tanısı anında yumurtalık rezervi normal ise yumurtalık rezervinin yakın takibi tavsiye edilmektedir.²⁷

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Tek merkezli, prospektif kesitsel çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden tez onamı ve etik kurul onamı alınarak başlanmıştır.

3.2. KATILIMCI SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran reproduktif yaşta 18-49 yaş arasında Otoimmün Hipertiroidi tanısı alan 20 kadın hasta ve kontrol grubu olarak da 18-49 yaş arasında 20 sağlıklı kadın dahil edilmiştir. İşlemler anlatılarak hastalardan yazılı aydınlatılmış onam belgeleri alınmıştır. Çalışmaya kronik başka bir hastalığı olmayan, yeni tanı alan TSH baskılı/düşük ve T4 yüksek ya da normal olan antitiroid tedavi başlanmamış TRAb pozitif olan hipertiroidi kadın hastalar dahil edilmiştir.

Kontrol grubu polikliniğine başvuran bilinen otoimmün tiroid hastalığı ve kronik başka bir hastalığı olmayan gönüllü kadınlardan oluşturuldu. Çalışmaya bilinen tespit edilmiş infertilitesi olan ve menapozda olan kişiler dahil edilmedi.

3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri

- 18-49 yaş arasında olan kadınlar
- Kronik başka bir hastalığı olmayan kadınlar
- TSH baskılı/düşük ve T4 yüksek ya da normal olan kadın hastalar
- Otoimmün Hipertiroidi tanısı alan tedavi başlanmamış hastalar
- TRAb pozitif olan kadın hastalar
- Düzenli adet gören kadın hastalar

3.2.2. Dışlama Kriterleri

- Kronik başka bir hastalığı olanlar
- 50 yaş ve üzeri olanlar
- Menapozda olan kadınlar
- TRAb negatif olan hastalar
- Bilinen obstetrik ve jinekolojik hastalığı olanlar
- Hamile olan kadın hastalar
- Hastaların çalışmaya katılmak istememesi

3.3. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ

Hastalardan ve hastane otomasyon sisteminden alınan bilgilere göre doğum tarihi ve yaşı, cinsiyeti, mevcut ek hastalık durumu, adet görme düzeni, jinekolojik ve obstetrik öykü, ilk başvuru şekli ile ilgili bilgileri tek bir hekim tarafından kayıt altına alınmıştır.

Hastaların serum TSH, serbest T4 ve T3 düzeyleri, tiroid antikorları (TRAb, Anti-TPO), AMH, kreatinin, üre, GFR, ALT, AST, GGT düzeyleri S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında analiz edilmiştir. Ayrıca hastaların hemoglobin düzeyleri mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılmıştır. TSH, serbest T4, serbest T3, Anti-TPO, AMH, kreatinin, üre, GFR, ALT, AST, GGT Kemilüminesans İmmünölçüm (Chemiluminescence Immunoassay) yöntem ile çalışıldı. TRAb, Sandviç İmmünölçüm (Immunoassay) yöntemi ile çalışıldı. Graves tanısı konulan hastalar S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji bölümünde yapılan tiroid ultrasonografisi ve laboratuvar bulguları birleştirilerek değerlendirildi.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Örneklem büyüklüğü G*Power Version 3.1.6 programı ile hesaplanmıştır. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için

ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grupta analizleri normal dağılım koşulu sağlandığında Student t Test ile normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Belirleyici faktörler Lineer Regresyon Analizi ile incelendi. Alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran reproduktif yaşta Otoimmün Hipertiroidi tanısı alan 20 kadın hasta ve kontrol grubu olarak da 20 sağlıklı kadın dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 40 kişinin tamamı kadındı, ortalama yaş $29,88 \pm 5,24$ (19-39) olarak saptandı.

Çalışmaya katılan hasta grubunun ortalama yaşı $29,85 \pm 6,47$ (19-39) iken kontrol grubunun ortalama yaşı $29,90 \pm 3,82$ (24-38) olarak saptanmış olup, gruplar yaş ortalaması açısından benzerdi ($p=0,976$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda demografik veriler

	Hasta Grup	Kontrol Grup	p
Yaş Ort.±SD (Min-Maks)	$29,85 \pm 6,47$ (19-39)	$29,90 \pm 3,82$ (24-38)	0,976*
Cinsiyet / Kadın n (%)	20 (100)	20 (100)	-

*Student t Test

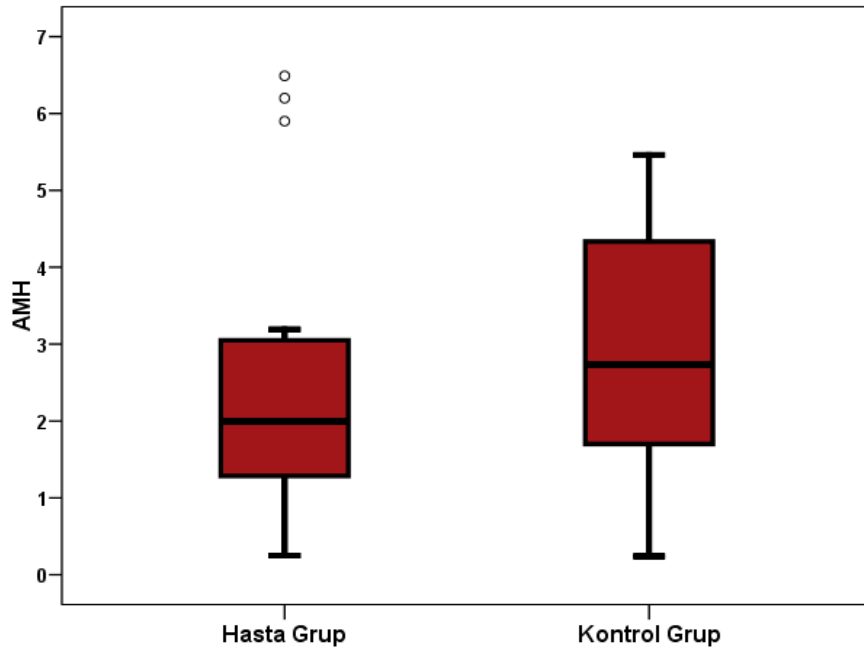
Çalışmaya katılan hasta grubunda kontrol grubuna göre ortalama sT4 ve sT3 değerlerinde anlamlı artış, ortalama TSH değerlerinde anlamlı baskılanma saptandı (Üç değişken için de $p<0,001$) (Tablo 2).

Çalışmaya katılan hasta grubunda ortalama AMH düzeyi $2,46 \pm 1,81$ (0,25-6,49) ng/mL, kontrol grubunun ortalama AMH düzeyi $3,02 \pm 1,60$ (0,24-5,46) ng/mL olarak saptandı. Çalışmadaki hasta grubunda kontrol grubuna göre ortalama AMH düzeyi düşük bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,256$) (Tablo 2). Hasta ve kontrol grubunda AMH düzeyinin dağılımı grafik 1'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda tiroid testleri, tiroid antikorları ve AMH düzeyi analizi

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	
	Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	p
TSH	0,01±0,01 0,005-0,04 (0,01)	1,80±0,61 0,79-2,98 (1,795)	<0,001 [#]
sT4	29,94±17,75 1,75-66 (31,45)	10,14±4,06 1-14 (11,7)	<0,001 [#]
sT3	13,53±8,70 5-32 (10,5)	3,09±0,59 2,44-4,96 (3)	<0,001 [#]
AMH	2,46±1,81 0,25-6,49 (1,995)	3,02±1,60 0,24-5,46 (2,74)	0,256 [#]
TRAb	7,63±7,17 1,51-28,4 (4,28)		
Anti-TPO	268,85±229,56 34-600 (171)		

[#]Mann Whitney U Testi



Grafik 1: Hasta ve kontrol grubunda AMH düzeyinin dağılımı

Çalışmaya sadece TRAb pozitif kadın hastalar dahil edildi o nedenle tüm hasta grubunda TRAb pozitifliği mevcuttu. Hasta grubunda ortalama TRAb düzeyi $7,63 \pm 7,17$ (1,51-28,4) IU/L olarak tespit edildi (Tablo 2). Çalışmaya katılan 20 hastanın tümünde (%100) otoimmün hipertiroidi ile uyumlu tiroid ultrasonografi (USG) bulgusu mevcuttu. Çalışmaya katılan 20 hastanın sadece 4'ünde (%20,0) oftalmopati bulgusu vardı, 16'sında (%80,0) yoktu (Tablo 3).

Hasta grubunun ortalama Anti-TPO değeri $268,85 \pm 229,56$ (34-600) kU/L olarak saptandı (Tablo 2). Çalışmaya katılan hastaların 13'ünde (%65,0) Anti-TPO pozitifliği, hastaların 7'sinde (%35,0) Anti-TPO negatifliği mevcuttu (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta grubunda bulguların sıklığı

		Hasta Grubu
Anti-TPO n (%)	Pozitif	13 (%65,0)
	Negatif	7 (%35,0)
Tiroid USG bulgusu n (%)	Pozitif	20 (%100)
TRAb n (%)	Pozitif	20 (%100)
Oftalmopati n (%)	Var	4 (%20,0)
	Yok	16 (%80,0)

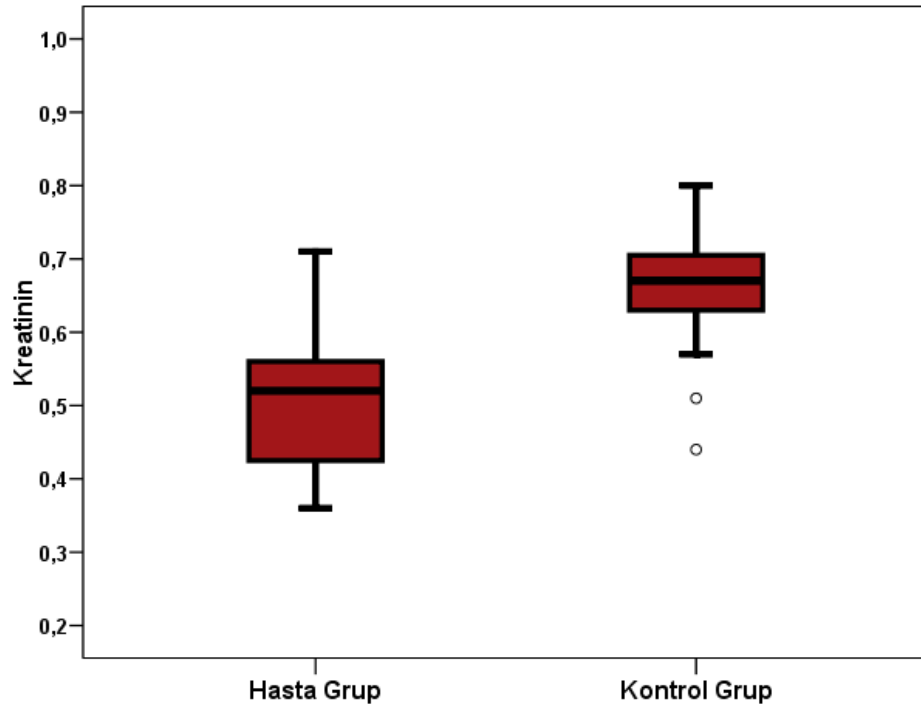
Çalışmadaki hasta grubunda kreatinin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük; AST, ALT ve GFR değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p<0,001$ $p=0,004$ $p=0,003$ $p=0,002$). Gruplar arasında hemoglobin, lökosit, platelet, üre ve GGT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda diğer değişkenlerin analizi

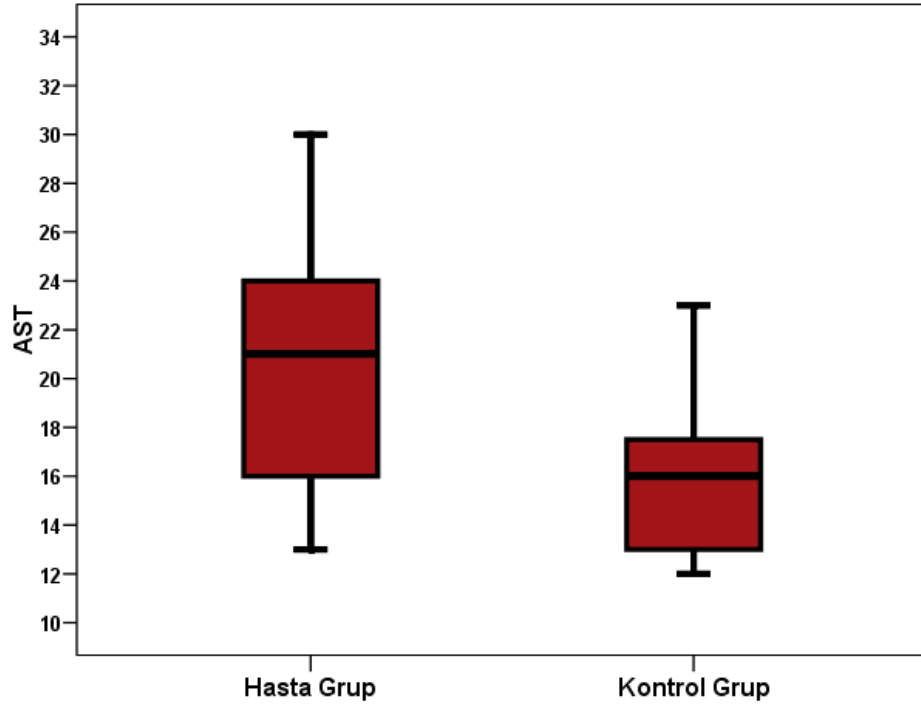
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		
	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	p
Hemoglobin	12,75±1,42	10,1-15,8 (12,75)	12,93±0,98	11,3-14,7 (12,9)	0,644*
Lökosit	6,70±1,83	3,3-11,2 (6,6)	7,30±1,74	3,78-11,3 (7,04)	0,299*
Platelet	275,65±68,6	175-430 (267,5)	249,70±41,91	166-309 (245)	0,157*
Üre	21,31±5,62	15-35 (21)	23,30±6,21	14-38 (21)	0,302#
Kreatinin	0,50±0,10	0,36-0,71 (0,52)	0,66±0,09	0,44-0,8 (0,67)	<0,001*
GFR	130,90±11,2	116-154 (129)	118,45±9,7	96-138 (120)	0,002#
AST	20,60±5,29	13-30 (21)	15,85±3,17	12-23 (16)	0,004#
ALT	21,70±8,76	8-40 (21,5)	14,05±5,89	6-31 (13)	0,003#
GGT	18,95±13,52	7-63 (15)	12,30±4,79	6-27 (11)	0,103#

*Student t Test #Mann Whitney U Testi

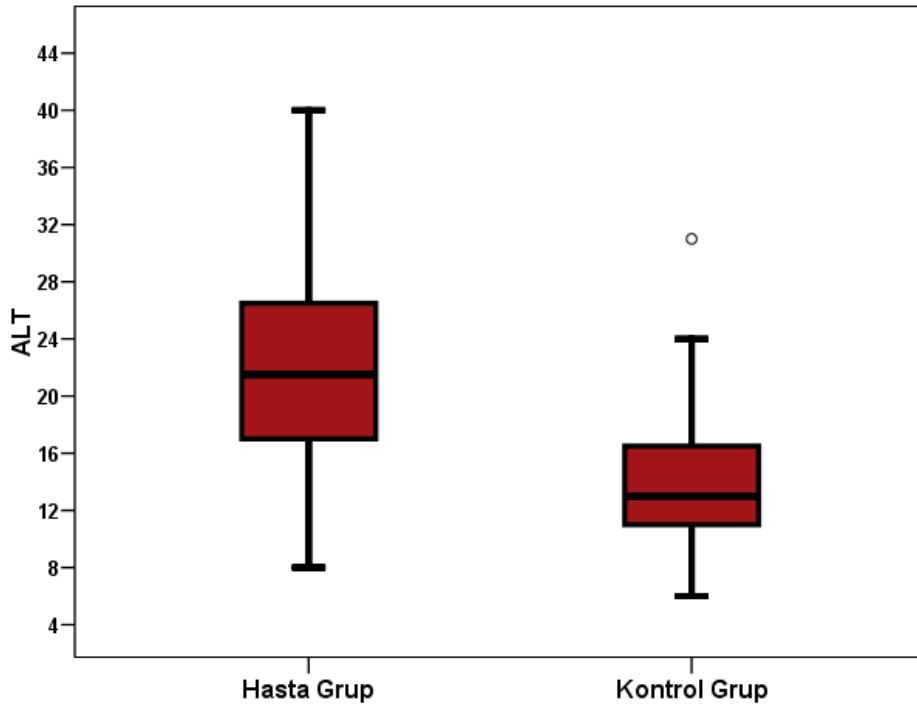
Hasta ve kontrol grubunda kreatinin, AST, ALT değerlerinin dağılımları grafik 2, grafik 3 ve grafik 4'te gösterilmektedir.



Grafik 2: Hasta ve kontrol grubunda kreatininin dağılımı



Grafik 3: Hasta ve kontrol grubunda AST'nin dağılımı



Grafik 4: Hasta ve kontrol grubunda ALT'nin dağılımı

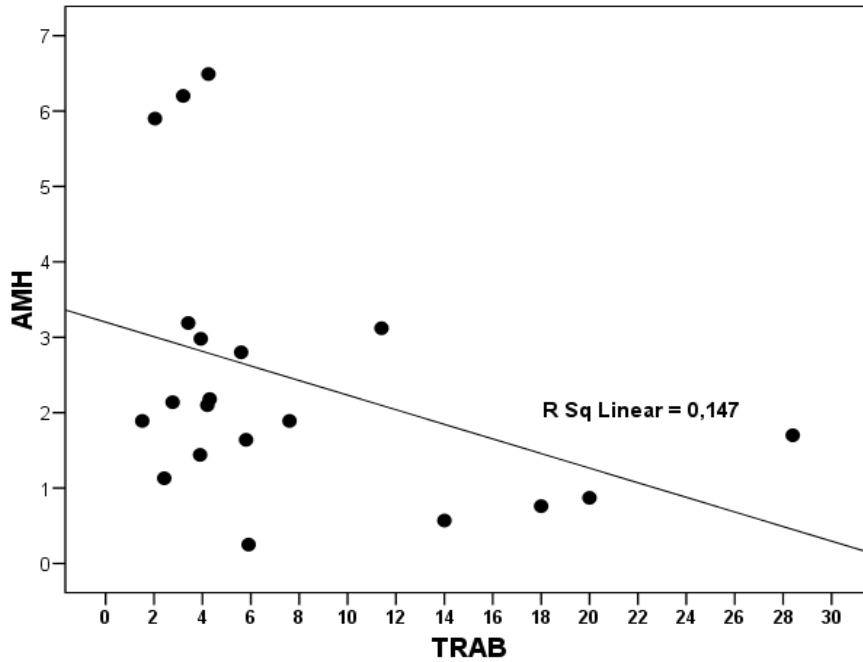
Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. AMH düzeyi ile toplam grubumuzda (hastalar ve sağlıklı kadınlar, 40 kişi) yaş, sT4 ve GGT değerleri arasında negatif bir korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,015$ $p=0,037$ $p=0,040$). Spearman Korelasyon r katsayısı sırasıyla $r=-0,382$ $r=-0,331$ ve $r=-0,327$ 'dir (Tablo 5). Yaş, sT4 ve GGT değeri arttıkça serum AMH düzeyinin azaldığı tespit edildi.

Hasta grubunda AMH düzeyi ile yaş ve TRAb değeri arasında negatif, hemoglobin değeri arasında pozitif bir korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,021$ $p=0,046$ $p=0,045$). Spearman Korelasyon r katsayısı sırasıyla $r=-0,512$ $r=-0,451$ ve $r=0,453$ 'tür (Tablo 5). Yaş ve TRAb değeri arttıkça serum AMH düzeyinin azaldığı, hemoglobin değeri arttıkça AMH düzeyinin arttığı tespit edildi. Hasta grubunda AMH ve TRAb arasındaki ilişki grafik 5'te gösterilmektedir.

Tablo 5. AMH ile toplam grupta ve hasta grubunda korelasyon

	Toplam Grubu		Hasta Grubu	
	AMH		AMH	
	r	p [¥]	r	p [¥]
Yaş	-0,382	0,015	-0,512	0,021
TSH	0,030	0,854	-0,264	0,260
fT4	-0,331	0,037	-0,183	0,440
fT3	-0,193	0,268	0,285	0,223
Hemoglobin	0,179	0,269	0,453	0,045
Lökosit	-0,060	0,714	-0,038	0,872
Platelet	0,090	0,579	0,270	0,250
Üre	-0,057	0,726	0,086	0,718
Kreatinin	0,023	0,888	0,222	0,348
GFR	0,186	0,251	0,079	0,739
AST	0,007	0,965	0,078	0,745
ALT	-0,306	0,055	-0,272	0,246
GGT	-0,327	0,040	-0,221	0,348
TRAb			-0,451	0,046
Anti-TPO			0,391	0,186

[¥]Spearman Korelasyon Analizi



Grafik 5: AMH ve TRAb arasındaki ilişki grafiği

Çalışmadaki hasta grubunda Anti-TPO negatif-pozitif hastaların, oftalmopati olan ve olmayan hastaların AMH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,552 p=0,369) (Tablo 6).

Tablo 6. AMH ile Anti-TPO ve oftalmopati ilişkisi

	AMH				
		Ort.±SD	Min-Maks	Median	p [#]
Anti-TPO	Negatif	2,58±1,74	0,25-5,9	2,18	0,552
	Pozitif	2,40±1,92	0,57-6,49	1,89	
Oftalmopati	Yok	2,27±1,72	0,25-6,2	1,995	0,369
	Var	3,25±2,24	1,64-6,49	2,435	

[#]Mann Whitney U Testi

Hasta grubunda yaş, hemoglobin, TRAb, Anti-TPO, ALT, GGT değerleriyle oluşturulan modelde forward metot ile yapılan Lineer regresyon analizinde yaş, Anti-TPO, ALT en anlamlı faktörler olarak saptandı (sırasıyla p=0,002 p=0,003 p=0,041 R Square 0,773) (Tablo 7).

Tablo 7. Lineer Regresyon analizi

		B	SE	Beta	p	%95 CI B	
Forward Metot	Sabit	5,247	1,299				
	Yaş	-0,227	0,050	-0,858	0,002	-0,341	-0,113
	Anti-TPO	0,006	0,002	0,728	0,003	0,003	0,009
	ALT	0,089	0,037	0,498	0,041	0,005	0,174
A: Dependent Variable: AMH							

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda otoimmün hipertiroidi olan hasta grubumuzda kontrol grubuna göre ortalama AMH düzeyi düşük bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,256$). Bu durumun hasta ve kontrol grubumuzun toplam katılımının az olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Vedantham Haripriya ve arkadaşlarının infertilite ile başvuran 70 kadının katılımı ile yaptığı bir çalışmada hipotiroidizm, katılımcılarda en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğu olarak saptanmış. Aşikâr hipotiroidizm teşhisi konan tüm kadınların serum AMH seviyeleri düşük ve subklinik hipotiroidizmi olan kadınların yarısında da düşük serum AMH seviyeleri bulunmuş. Hipertiroidisi olan kadınların ise AMH düzeyleri normal saptanmış.⁹⁰

İlker Çalıkoğlu ve arkadaşlarının 160 infertil kadın hastanın ve 34 fertil sağlıklı kadının dahil edilmesiyle yaptığı çalışmada infertil hastalarda ve fertil kadınlardaki TSH düzeyi arasında sınırdan anlamlı fark saptanmış ($p=0.05$). Çalışmaya dahil edilen tüm grupta AMH düzeyinin yaş ve TSH düzeyi ile zayıf negatif korelasyonu olduğu görülmüş, yaş ve TSH düzeyi arttıkça AMH düzeyinin azaldığı saptanmış. Sadece infertil kadınlarda korelasyon değerlendirmesi yapıldığında AMH düzeyinin, yine yaş ve TSH düzeyi ile zayıf negatif korelasyonu olduğu görülmüş. Fertil kadınlarda ise AMH düzeyi yaş ile azalırken TSH düzeyi ile bir korelasyon göstermediği saptanmış.¹⁸

Keiji Kuroda ve arkadaşları tarafından yapılan kontrol çalışmasında, tiroid ve yumurtalık fonksiyonları üzerinde etki faktörleri olmayan 30-39 yaş arasında 67 infertil kadın hasta ve 27 normal fertil kadın çalışmaya dahil edilmiş. İnfertil hastalarda hem hasta yaşının hem de TSH düzeylerinin AMH düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuş, ancak normal fertil kadınlarda anlamlı korelasyon bulunmamış. Sonuç olarak, AMH düzeylerinin üreme çağındaki infertil kadınlarda TSH düzeyleri ile ters korelasyon gösterdiğini saptamışlardır.⁷⁷ Yapılan bu çalışmalarda bozulmuş tiroid fonksiyonu ve yaşın AMH düzeyini olumsuz etkilediği sonucuna ulaşılmış. Bizim çalışmamızda da toplam grubumuzda serum AMH düzeyi ile yaş, sT4 ve GGT değerleri arasında negatif bir korelasyon saptandı (sırasıyla

p=0,015 p=0,037 p=0,040). Yaş, sT4 ve GGT değerleri arttıkça serum AMH düzeyinin azaldığı tespit edildi.

Literatürde düşük over rezervi ile tiroid disfonksiyonu ve tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişki üzerine tartışmalı sonuçları olan birçok çalışma bulunmaktadır. Chien-Wen Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşa özel AMH seviyelerine göre sınıflandırılmış düşük, normal ve yüksek yumurtalık rezervine sahip hastalar arasında TSH düzeyi, pozitif Anti-TPO ve pozitif Anti-TG prevalansı karşılaştırılmış. Düşük, normal ve yüksek yumurtalık rezervine sahip hastalar arasında sadece Anti-TPO pozitifliği anlamlı olarak farklı bulunmuş. Anti-TPO seviyeleri, AMH seviyeleri ile önemli ölçüde ilişkili bulunmamış. İnfertil olan alt grup için açıklanamayan infertilitede, Anti-TPO pozitifliği idiyopatik düşük over rezervi ile anlamlı şekilde ilişkili saptanmış. Sonuç olarak kadınlarda idiyopatik düşük yumurtalık rezervi, Anti-TG pozitifliği ve tiroid disfonksiyonundan ziyade daha sık pozitif Anti-TPO ile ilişkilendirilmiş.⁸⁸

Yuko Hasegawa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ötiroid tiroid otoimmünitesi olan erişkinlerde AMH düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptanmış. AMH seviyeleri subklinik hipotiroidizm ve aşikâr hipotiroidizmde kontrol grubuna göre daha düşük olma eğilimindeymiş, ancak farklar anlamlı bulunmamış. Adölesanlarda ötiroid tiroid otoimmünitesi grubunda AMH düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. AMH seviyelerinin tiroid antikörleri olan hasta grubunda ortalama -0,12 farkla düşme eğiliminde olduğunu göstermişler. Yaşa bağlı olarak AMH seviyeleri üzerindeki karşıt etkiler, tiroid otoimmünitesinin ergenlik döneminde ilkel foliküllerin yoğun aktivasyonunu takiben yetişkinlerde foliküllerin tükenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmüştü.⁷⁵

Masako Kuroda ve arkadaşları 2014 ile 2015 yılları arasında infertil kadınlarda tiroid hormonlarını ve serum AMH düzeylerini ölçmüşler. 1431 infertil hastadan 311 hastada TSH düzeyi yüksek saptanmış ($\geq 2,5$ μ IU/mL). Over ve tiroid fonksiyonlarını etkileyen faktörleri olan hastalar hariç 174 infertil hastada Levotiroksin takviyesi sonrasında AMH ve tiroid hormon seviyelerindeki değişiklikleri değerlendirmişler. Levotiroksin takviyesinden sonra, genel olarak ortalama AMH seviyesinde önemli bir değişiklik tespit edilmemiş. Ancak, Hashimoto hastalığı olan 35 hastada AMH seviyesi tedaviden sonra önemli ölçüde

arttığı görülmüş. Tiroglobulin antikoru pozitif ve tiroid peroksidaz antikoru negatif olan hastalardaki AMH seviyesi de Levotiroksin tedavisinden sonra önemli ölçüde arttığı tespit edilmiş ($P = 0,023$).²⁶

Son yıllarda bu çalışmalar gibi daha birçok çalışmada, tiroid hormonları ve tiroid antikorları ile AMH düzeyi arasındaki etkileşim araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar daha çok hipotiroidi hastaları üzerinde yoğunlaşmaktadır ancak otoimmün hipertiroidinin ve TRAb değerinin AMH düzeyine etkisi ile ilgili yapılan çalışma literatürde pek fazla bulunmamaktadır. Keziban Demir ve arkadaşları Graves hastalarında AMH ve TRAb arasında ilişki olup olmadığını araştırmışlardır. Çalışmaya TRAb pozitif, fertilite sorunu olmayan 64 Graves hastası ve kontrol grubu olarak bilinen bir otoimmün bozukluğu olmayan 51 kadın dahil edilmiş. İki grupta da yaş ve AMH arasında anlamlı farklılık saptanmamış. Aynı olarak bakılan hasta grubu ve kontrol grubunda TRAb, sT3, sT4, TSH, Anti-TPO ve Anti-TG değerleri ile AMH düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış.⁹¹

Bizim çalışmamızda yapılan bu çalışmalardan farklı olarak Graves tanısı olan hasta grubumuzda serum AMH düzeyi ile yaş ve TRAb değeri arasında ters bir korelasyon, hemoglobin değeri ile pozitif bir korelasyon saptandı. (sırasıyla $p=0,021$ $p=0,046$ $p=0,045$). Yaş ve TRAb değeri arttıkça serum AMH düzeyinin azaldığı tespit edildi. Ayrıca hasta grubunda Anti-TPO değeri negatif ve pozitif hastaların AMH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,552$). Literatürü incelediğimizde ise kadınlarda AMH düzeyi ile GGT ve hemoglobin arasındaki ilişkiye bakılan ayrıntılı bir çalışma bulamadık, bu saptadığımız sonuçların daha kapsamlı araştırılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki hasta grubunda kreatinin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, GFR düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Bu durumun hipertiroidi hastalarındaki hipermetabolik duruma bağlı istemsiz kilo ve kas kitlesinin kaybı ile ilişkili olduğunu düşündük. Hasta grubunda AST ve ALT düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Perfüzyonun azalmasına bağlı oluşan iskemik durumun buna neden olabileceğini düşündük. Çalışmamızda hasta grubunda forward metot ile yaptığımız Lineer regresyon analizinde bağımsız faktörler arasında yaş, Anti-TPO, ALT en

anlamli faktörler olarak saptandı. (sırasıyla $p=0,002$ $p=0,003$ $p=0,041$ R Square 0,773)

Çalışmamızın başlıca limitasyonu, çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterlerini sağlayan hasta ve sağlıklı kontrol grubumuzun toplam sayısının az olmasıydı. Çalışmamızda AMH düzeyleri ile ilişkili olarak sadece tiroid otoimmünitesi ve antikorları değerlendirilmiş, bilinmeyen başka bir otoimmünite değerlendirilmemiştir. Çalışmamızın diğer kısıtlılığı, sağlıklı kontrol grubumuzun hepsinde tiroid antikorlarının değerlendirilememiş olmasıdır.



6. SONUÇ

Sonuç olarak yapılan bu çalışma otoimmün hipertiroidi olan hastalarda TRAb değeri arttıkça ve toplam popülasyondaki kadınlarda sT4 düzeyi arttıkça AMH düzeyinin azaldığını tespit etmiştir. Yani bu çalışma kadınlarda AMH düzeyinin hem tiroid disfonksiyonu hem de tiroid otoimmünitesi ile ilişkili olduğunu ve olumsuz etkilendiğini göstermiştir. Sağlıklı kontrol grubuna göre hasta grubumuzun ortalama AMH düzeyi düşük gibi gözükse de bu farkın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmaması, çalışmamızdaki toplam katılımın az olmasından ve çalışılan yöntemlerden kaynaklanıyor olabilir. Daha büyük gruplarda çalışıldığında daha anlamlı bulgular tespit edilebilir. Geniş popülasyonlu prospektif karşılaştırma çalışmalarına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. <https://home.liebertpub.com/thy>. 2011;21(6):593-646. doi:10.1089/THY.2010.0417
2. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology* 2018 14:5. 2018;14(5):301-316. doi:10.1038/nrendo.2018.18
3. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167-186. doi:10.1159/000490384
4. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421. doi:10.1089/THY.2016.0229/ASSET/IMAGES/LARGE/FIGURE1.JPEG
5. Ferraz C, Paschke R. Inheritable and sporadic non-autoimmune hyperthyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(2):265-275. doi:10.1016/J.BEEM.2017.04.005
6. Mathew P, Kaur J, Rawla P. Hyperthyroidism. *StatPearls*. Published online March 19, 2023. Accessed May 8, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537053/>
7. McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, De Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: A systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(5):687-696. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03338.x
8. Furqan S, Haque NU, Islam N. Conversion of autoimmune hypothyroidism to hyperthyroidism. *BMC Res Notes*. 2014;7(1). doi:10.1186/1756-0500-7-489
9. Wiersinga WM, Poppe KG, Effraimidis G. Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(4):282-298. doi:10.1016/S2213-8587(23)00005-0
10. İmamoğlu Şazi ECÖ. *Geçmişten Geleceğe Endokrinoloji- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*. Vol 425. Nisan 2019. (İmamoğlu Şazi ECÖ, ed.). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2019. Accessed May 8, 2023. <http://www.temd.org.tr>
11. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between Therapy for Hyperthyroidism and the Course of Graves' Ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(2):73-78. doi:10.1056/nejm199801083380201

12. Kedem-Dickman A, Maman E, Yung Y, et al. Anti-Müllerian hormone is highly expressed and secreted from cumulus granulosa cells of stimulated preovulatory immature and atretic oocytes. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(5):540-546. doi:10.1016/J.RBMO.2012.01.023
13. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(5):655-659. doi:10.1046/J.1365-2265.1999.00719.X
14. Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid Function and Human Reproductive Health. *Endocr Rev*. 2010;31(5):702-755. doi:10.1210/ER.2009-0041
15. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. <http://dx.doi.org/101080/09513590701259542>. 2009;23(5):279-283. doi:10.1080/09513590701259542
16. Lee YJ, Kim CH, Kwack JY, et al. Subclinical hypothyroidism diagnosed by thyrotropin-releasing hormone stimulation test in infertile women with basal thyroid-stimulating hormone levels of 2.5 to 5.0 mIU/L. *Obstet Gynecol Sci*. 2014;57(6):507. doi:10.5468/OGS.2014.57.6.507
17. Poppe K, Glinoer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2003;9(2):149-161. doi:10.1093/HUMUPD/DMG012
18. Çalıkoğlu İ, Yazıcı G, Aykal G, Taşdelen B. Kadın infertilitesinde Tiroid Stimulan Hormon-Anti Müllerian hormon ilişkisi. *Araştırma Makalesi Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg*. 2019;12(2):284-292. doi:10.26559/mersinsbd.558520
19. Kabodmehri R, Sharami SH, Sorouri ZZ, et al. The relationship between thyroid function and ovarian reserve: a prospective cross-sectional study. *Thyroid Res*. 2021;14(1):1-6. doi:10.1186/S13044-021-00112-2/TABLES/3
20. Poppe K, Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18(2):153-165. doi:10.1016/J.BEEM.2004.03.004
21. De Vet A, Laven JSE, De Jong FH, Themmen APN, Fauser BCJM. Antimüllerian hormone serum levels: A putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*. 2002;77(2):357-362. doi:10.1016/S0015-0282(01)02993-4
22. McDermott MT. Thyroid Disease and Reproductive Health. <https://home.liebertpub.com/thy>. 2004;14(SUPPL.1). doi:10.1089/105072504323024534
23. De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, et al. Thyroid function in women found to have early pregnancy loss. *Thyroid*. 2010;20(6):633-637. doi:10.1089/THY.2009.0323
24. Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun*. 2012;38(2-3). doi:10.1016/J.JAUT.2011.11.014

25. Quintino-Moro A, Zantut-Wittmann DE, Tambascia M, MacHado HDC, Fernandes A. High Prevalence of Infertility among Women with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. *Int J Endocrinol*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/982705
26. Kuroda M, Kuroda K, Segawa T, et al. Levothyroxine supplementation improves serum anti-Müllerian hormone levels in infertile patients with Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018;44(4):739-746. doi:10.1111/JOG.13554
27. Hsieh YT, Ho JYP. Thyroid autoimmunity is associated with higher risk of premature ovarian insufficiency—a nationwide Health Insurance Research Database study. *Human Reproduction*. 2021;36(6):1621-1629. doi:10.1093/HUMREP/DEAB025
28. Khan YS, Farhana A. Histology, Thyroid Gland. *StatPearls*. Published online December 5, 2022. Accessed May 9, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/>
29. Emirzeoğlu M, Sancak B A Ondokuz R, Üniversitesi M, Fakültesi T, Dalı AA. Journal of Experimental and Clinical Medicine Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi Derleme / Review Tiroit bezi anatomisi Anatomy of thyroid gland. Published online 2012. doi:10.5835/jecm.omu.29.s4.013
30. Chiamolera MI, Wondisford FE. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology*. 2009;150(3):1091-1096. doi:10.1210/EN.2008-1795
31. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. *StatPearls*. Published online May 8, 2022. Accessed May 10, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
32. Smith TJ, Hegedus L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2016;376(2):184-185.
33. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med*. 1991;229(5):415-420. doi:10.1111/J.1365-2796.1991.TB00368.X
34. Vitti P, Rago T, Tonacchera M, Pinchera A. Toxic multinodular goiter in the elderly. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(10 Suppl):16-18. Accessed May 12, 2023. <https://europepmc.org/article/med/12508907>
35. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301-316. doi:10.1038/NREND0.2018.18

36. Nyström HF, Jansson S, Berg G. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003-2005. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(5):768-776. doi:10.1111/CEN.12060
37. Rapoport B, McLachlan SM. TSH Receptor Cleavage Into Subunits and Shedding of the A-Subunit; A Molecular and Clinical Perspective. *Endocr Rev*. 2016;37(2):114. doi:10.1210/ER.2015-1098
38. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev*. 1998;19(6):673-716. doi:10.1210/EDRV.19.6.0352
39. Smith TJ, Hegedüs L, Douglas RS. Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(3):291-302. doi:10.1016/J.BEEM.2011.10.002
40. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):930-934. doi:10.1210/JCEM.86.2.7242
41. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388(10047):906-918. doi:10.1016/S0140-6736(16)00278-6
42. Şahlı E, Gündüz K. Thyroid-associated Ophthalmopathy. *Turk J Ophthalmol*. 2017;47(2):94-105. doi:10.4274/TJO.80688
43. Jadidi J, Sigari M, Efendizade A, Grigorian A, Lehto SA, Kolla S. Thyroid acropachy: A rare skeletal manifestation of autoimmune thyroid disease. *Radiol Case Rep*. 2019;14(8):917-919. doi:10.1016/J.RADCR.2019.04.021
44. Fatourehchi V. Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(5):295-309. doi:10.2165/00128071-200506050-00003
45. Fatourehchi V, Ahmed DDF, Schwartz KM. Thyroid acropachy: report of 40 patients treated at a single institution in a 26-year period. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5435-5441. doi:10.1210/JC.2002-020746
46. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020, Baskı O. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*. Vol 2912.; 2020.
47. De los Santos ET, Starich GH, Mazzaferri EL. Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients. *Arch Intern Med*. 1989;149(3):526-532. doi:10.1001/ARCHINTE.149.3.526

48. Spencer CA, Lopresti JS, Patel A, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(2):453-460. doi:10.1210/JCEM-70-2-453
49. Chung J, Lee YJ, Choi YJ, et al. Clinical applications of Doppler ultrasonography for thyroid disease: consensus statement by the Korean Society of Thyroid Radiology. *Ultrasonography.* 2020;39(4):315. doi:10.14366/USG.20072
50. Hegedüs L. THYROID ULTRASOUND. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(2):339-360. doi:10.1016/S0889-8529(05)70190-0
51. McKee A, Peyerl F. TSI assay utilization: Impact on costs of Graves' hyperthyroidism diagnosis. *American Journal of Managed Care.* 2012;18(1).
52. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4549-4558. doi:10.1210/JC.2012-2802
53. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 2005;352(9):905-917. doi:10.1056/NEJMRA042972
54. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4776-4783. doi:10.1210/JC.2013-2569
55. Yang J, Zhu YJ, Zhong JJ, et al. Characteristics of Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis in Patients with Hyperthyroidism: A Retrospective Analysis of 114 Cases in a Single Institution in China Involving 9690 Patients Referred for Radioiodine Treatment Over 15 Years. *Thyroid.* 2016;26(5):627-633. doi:10.1089/THY.2015.0439
56. Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev.* 2012;33(6):920-980. doi:10.1210/ER.2012-1030
57. Limonard EJ, Bisschop PH, Fliers E, Nieveen Van Dijkum EJ. Thyroid function after subtotal thyroidectomy in patients with Graves' hyperthyroidism. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012. doi:10.1100/2012/548796
58. Guo Z, Yu P, Liu Z, Si Y, Jin M. Total thyroidectomy vs bilateral subtotal thyroidectomy in patients with Graves' diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(5):739-746. doi:10.1111/CEN.12209
59. Bhattacharyya N, Fried MP. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(4):389-392. doi:10.1001/ARCHOTOL.128.4.389

60. Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg.* 2004;28(3):271-276. doi:10.1007/S00268-003-6903-1
61. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2372-2382. doi:10.1210/JC.2013-4184
62. Siu CW, Pong V, Zhang X, et al. Risk of ischemic stroke after new-onset atrial fibrillation in patients with hyperthyroidism. *Heart Rhythm.* 2009;6(2):169-173. doi:10.1016/J.HRTHM.2008.10.023
63. Mintziori G, Kita M, Duntas L, Goulis DG. Consequences of hyperthyroidism in male and female fertility: pathophysiology and current management. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(8):849-853. doi:10.1007/S40618-016-0452-6
64. Abrahamsen B, Jørgensen HL, Laulund AS, et al. The excess risk of major osteoporotic fractures in hypothyroidism is driven by cumulative hyperthyroid as opposed to hypothyroid time: an observational register-based time-resolved cohort analysis. *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):898-905. doi:10.1002/JBMR.2416
65. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Cannegieter SC, Vandenbroucke JP, Sørensen HT, Jørgensen JOL. Acute cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(1):1-9. doi:10.1530/EJE-16-0576
66. Jeppesen J V., Anderson RA, Kelsey TW, et al. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod.* 2013;19(8):519-527. doi:10.1093/MOLEHR/GAT024
67. Peñarrubia J, Fábregues F, Manau D, et al. Basal and stimulation day 5 anti-Müllerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist–gonadotropin treatment. *Human Reproduction.* 2005;20(4):915-922. doi:10.1093/HUMREP/DEH718
68. Howard JA, Hart KN, Thompson TB. Molecular Mechanisms of AMH Signaling. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.927824
69. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr Rev.* 2001;22(5):657-674. doi:10.1210/EDRV.22.5.0445
70. Morin SJ, Patounakis G, Juneau CR, Neal SA, Scott RT, Seli E. Diminished ovarian reserve and poor response to stimulation in patients <38 years old: a quantitative but not qualitative

- reduction in performance. *Human Reproduction*. 2018;33(8):1489-1498. doi:10.1093/HUMREP/DEY238
71. Van Rooij IAJ, Broekmans FJM, Te Velde ER, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Human Reproduction*. 2002;17(12):3065-3071. doi:10.1093/HUMREP/17.12.3065
 72. Yeniçeri H, Ürünsak İF, Sucu M, Çetin C, Özsürmeli M, Khatib G. Anti-müllerian hormonunun in vitro fertilizasyon hastalarında over rezervini belirlemedeki rolü. *Cukurova Medical Journal*. 2017;42(1):19-26. doi:10.17826/CUTF.270412
 73. Visser J. [Role of anti-Müllerian hormone in follicle recruitment and maturation]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006;35(5 Pt 2).
 74. Durlinger ALL, Gruijters MJG, Kramer P, et al. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology*. 2001;142(11):4891-4899. doi:10.1210/ENDO.142.11.8486
 75. Hasegawa Y, Kitahara Y, Osuka S, Tsukui Y, Kobayashi M, Iwase A. Effect of hypothyroidism and thyroid autoimmunity on the ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Med Biol*. 2021;21(1):e12427. doi:10.1002/RMB2.12427
 76. Zhang XH, Zhang YA, Chen X, Qiao PY, Zhang LY. Assessment of the Ovarian Reserve by Serum Anti-Müllerian Hormone in Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(4):462-469. doi:10.1159/000520133
 77. Kuroda K, Uchida T, Nagai S, et al. Elevated serum thyroid-stimulating hormone is associated with decreased anti-Müllerian hormone in infertile women of reproductive age. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(2):243. doi:10.1007/S10815-014-0397-7
 78. Henes M, Froeschlin J, Taran FA, et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(9):1709-1712. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEV124
 79. Eudy AM, McDaniel G, Hurd WW, Clowse MEB. Fertility and Ovarian Reserve among Women with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2019;46(5):455-459. doi:10.3899/JRHEUM.180176
 80. Luo W, Mao P, Zhang L, Chen X, Yang Z. Assessment of ovarian reserve by serum anti-Müllerian hormone in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2020;9(2):207-215. doi:10.21037/APM.2020.02.11
 81. Ferreira GRV, Tomioka RB, Aikawa NE, et al. Ovarian reserve in young juvenile idiopathic arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2019;29(3):447-451. doi:10.1080/14397595.2018.1465646

82. Soto N, Iñiguez G, López P, et al. Anti-Mullerian hormone and inhibin B levels as markers of premature ovarian aging and transition to menopause in type 1 diabetes mellitus. *Hum Reprod*. 2009;24(11):2838-2844. doi:10.1093/HUMREP/DEP276
83. Zhang SS, Carrillo AJ, Darling DS. Expression of multiple thyroid hormone receptor mRNAs in human oocytes, cumulus cells, and granulosa cells. *Mol Hum Reprod*. 1997;3(7):555-562. doi:10.1093/MOLEHR/3.7.555
84. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2015;21(3). doi:10.1093/humupd/dmv004
85. Zhang C, Wang X, Wang Z, Niu W, Zhu B, Xia G. Effect of Different Culture Systems and 3, 5, 3'-Triiodothyronine/Follicle-Stimulating Hormone on Preantral Follicle Development in Mice. *PLoS One*. 2013;8(4). doi:10.1371/journal.pone.0061947
86. Stuckey BGA, Yeap D, Turner SR. Thyroxine replacement during super-ovulation for in vitro fertilization: A potential gap in management? *Fertil Steril*. 2010;93(7). doi:10.1016/j.fertnstert.2009.11.051
87. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):605-619. doi:10.1093/HUMUPD/DMR024
88. Chen CW, Huang YL, Tzeng CR, Huang RL, Chen CH. Idiopathic Low Ovarian Reserve Is Associated with More Frequent Positive Thyroid Peroxidase Antibodies. *Thyroid*. 2017;27(9). doi:10.1089/thy.2017.0139
89. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66(2):108-114. doi:10.1111/J.1600-0897.2010.00961.X
90. Vedantham H, Tanuku P, Jahagirdar NJN, Kamineni V. A study of association between thyroid dysfunction and serum anti-mullerian hormone levels in women presenting with infertility. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2020;9(10):4097. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20204294
91. Demir K, Kursat H, Yazici S, et al. The relationship between thyroid receptor antibody and anti mullerian hormone in Graves' disease. *Endocrine Abstracts*. Published online 2019. doi:10.1530/endoabs.63.p352