



T.C.

SAğLIK BAKANLIğI

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EğİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PCOS) TANILI
HASTALARDA TİROİD BOZUKLUKLARININ
ARAŞTIRILMASI

Dr. Özge Coşar

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU(PCOS) TANILI
HASTALARDA TİROİD BOZUKLUKLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Özge Coşar

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Cengiz Andan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024

ÖNSÖZ

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimin süresince engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve tez yazım sürecinde de desteğini ve sabrını esirgemeyen Doç.Dr.Cengiz ANDAN'a,

Teorik ve pratik bilgileriyle ve tecrübeleriyle bize ışık tutan Doç.Dr.Orhan ŞAHİN'e,Doç.Dr.Hüseyin KIYAK'a, Op.Dr.Sibel GÜLOVA'ya,Op. Dr. Erdal Girgin'e, Op. Dr. Aylin Öztarhan'a, Op. Dr. Gül Özel Doğan'a, Op. Dr. Erhan Toy'a, Op. Dr. Savaş Gündoğan'a,Op.Dr.Yasmin ABOALHASAN'a; asistanlık hayatımızda cerrahi kadar akademinin de önemini bize gösteren ve bu konuda yardımlarını esirgemeyen Op.Dr.Fitnat SELÇUKİ'ye;Her zaman bizleri destekleyen,beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Op.Dr.Sadık GÜNDÜZ'e ve Op.Dr.Zuat ACAR'a;

Bana mesleğe dair çok şey öğretmiş olan sevgili Kıdemlilerime;Özellikle de zor zamanlarımda güç veren Sevgili Kübra BAĞDATLIOĞLU'na ve birlikte çalıştığım diğer asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık boyunca polikliniklerde,doğumhanede,ameliyathanede ve serviste çalışma fırsatı bulduğum,özellikle tecrübelerinden çokça faydalandığım hemşire ablalarım Dilek ESER ve Sevil YILDIRIM' a;

Bugünlere gelmemde en büyük destekçim,varlıkları ile güven veren,emeklerini asla ödeyemeceğim Kıymetli Annem Nuray ERKOÇ ve Canım Babam Gürsel ERKOÇ'a;

Her zaman desteğini,sevgisini yanında hissettiğim,bu yolculuğumda beni hep cesaretlendiren ve nazımı çeken Canım Eşim Mehmet COŞAR'a;

Asistanlık sürecimde dünyaya gelen ve varlığıyla mutluluk kaynağım olan Canım Oğlum Mete Aslan COŞAR'a,

Sonsuz teşekkürlerle.

Dr.Özge COŞAR

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar.....	vi
ŞEKİLLER	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	1
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1.POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANIMI	5
2.2.ETİYOLOJİ.....	5
2.3.Patogenez	7
2.4.TANI	9
2.4.1.PKOS KLİNİK ÖZELLİKLERİ	9
2.4.2.PCOS'UN FENOTİPLERİ	13
2.5.1.Metabolik Anormallikler	16
2.5.b.Bariatrik cerrahi.....	17
2.6.GEBELİK DÜŞÜNEN PCOS LU HASTADA TEDAVİ	18
2.6.1.OVULASYONU TETİKLEYEN İLAÇLAR	19
2.7.TİROİD BEZİ	22
2.7.1.TİROİD BEZİ ANATOMİSİ	22
2.7.2.TİROİD HORMONU BİYOSENTEZİ.....	22
2.7.3.TİROİD HORMON METABOLİZMASI	25
2.7.4.TİROİD HORMON ÜRETİMİNİN DÜZENLENMESİ	25
2.7.5.TİROİD FONKSİYONUNU DEĞERLENDİRMEK İÇİN KULLANILAN LABORATUVAR TESTLERİ.....	26

2.7.6.TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN KLİNİK KULLANIMI	28
2.7.7.TİROİD BOYUTU MUAYENESİ	28
2.7.8.TİROİD HORMONUNUN KEMİKTE, KALPTE ETKİSİ VE METABOLİZMANIN DÜZENLENMESİ	29
2.7.9. HİPOTİROİDİZM.....	29
2.7.10.HİPERTİROİDİZM	34
2.7.10.1.KLASİK BELİRTİLER	34
2.8. Pkos Ve Tiroid Hastalıkları.....	38
3.GEREÇ VE YÖNTEM	40
4.BULGULAR	42
5.TARTIŞMA	45
6.SONUÇ	48
7.KAYNAKLAR.....	49

KISALTMALAR

PCOS: Polikistik Over Sendromu

PKOM: Polikistik Over Morfolojisi

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

T4: tiroksin

T3: triiodotironin

LH: Luteinize Hormon

PRL: Prolaktin

FSH: Foliküle Stimulan Hormon

VTE: Venöz Tromboemboli

KOK: Kombine Oral Kontraseptif

GnrH: Gonadotropin Salıcı Hormon

VKI: Vücut Kitle İndeksi

TABLULAR

Tablo 1:Tiroid Boyutu Muayenesi	29
Tablo 2. Gruplarda yaş ve BMI düzeyleri.....	42
Tablo 3. Gruplarda sıklık sırası ile şikayetler	42
Tablo 4. Gruplarda şikayetlerin karşılaştırmaları.....	43
Tablo 5. Gruplarda hormon düzeyleri	44



ŞEKİLLER

Şekil 1: Ferriman-Gallwey skorlaması..... 11

Şekil 2.Gruplar arasında şikayetlerin sıklık sırası 43



ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, polikistik over sendromu (PCOS) olan hastalarda tiroid hastalıklarının görülme sıklığını araştırmaktır.

YÖNTEM: Bu çalışmaya, Ocak 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında hastanemize başvuran 68 polikistik over sendromu tanılı hasta ve 85 kontrol hasta grubu dahil edildi. Tüm hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Polikistik over sendromu tanılı hastalardan ve kontrol grubundan menstrüel siklusun aynı dönemlerinde alınan serum örneklerinde FSH, LH, Prolaktin, TSH, T4 Ve T3 düzeyleri ölçüldü.

BULGULAR: Araştırma dahilinde 153 hasta değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve BMI düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,135$ $p=0,290$). Serum parametreleri, kontrol grubu ve polikistik over sendromu tanılı hasta grubunda karşılaştırıldığında; Hasta grubun TSH değeri istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı yüksek izlendi. ($p<0,001$). Gruplar arasında T3 ve T4 değerlerinde anlamlı fark izlenmedi. ($p=0,262$, $p=0,026$). Hasta grubun FSH değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük izlendi. ($p<0,001$). LH düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. ($p<0,001$). Hasta grubun Prolaktin değeri kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük izlendi ($p<0,001$) Polikistik over sendromu tanılı hasta grubunda hirsutizm oranı istatistiksel olarak kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır ($p=0,014$). Hastaların hastaneye geliş sebeplerinde polikistik over sendromu tanılı hastalarda genel kontrol

nedeni($p=0,067$) ile geliş sebebi daha yüksek iken kontrol grubunda en sık hastaneye geliş sebebi anormal uterin kanama($p=0,013$) olduğu saptandı.

SONUÇ: Polikistik over sendromu tanılı hastalarda tiroid bozuklukları ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit ettik.Elde etmiş olduğumuz sonuçlara istinaden;Polikistik over sendromu tanılı hastalarda hormon profili taraması yapılırken tiroid fonksiyonlarının göz ardı edilmemesi gerektiğini tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu,tiroid hastalıkları, Hirsutizm, anormal uterin kanama

ABSTRACT

OBJECTIVES: The aim of this study was to investigate the incidence of thyroid diseases in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS).

METHODS: In this study, 68 patients with polycystic ovary syndrome and 85 controls admitted to our hospital between January 2022 and January 2023 were included. Demographic characteristics of all patients were recorded. FSH, LH, prolactin, TSH, T4 and T3 levels were measured in serum samples obtained from patients with polycystic ovary syndrome and controls at the same periods of the menstrual cycle.

RESULTS: 153 patients were evaluated in the study. There was no statistically significant difference in the age and BMI levels of the patient and control groups ($p=0,135$ $p=0,290$). When serum parameters were compared in the control group and the patient group diagnosed with polycystic ovary syndrome; TSH value of the patient group was statistically significantly higher than the control group ($p<0,001$). There was no significant difference in T3 and T4 values between the groups ($p=0,262$, $p=0,026$). FSH level of the patient group was statistically significantly lower than the control group ($p<0,001$). LH level was statistically significantly higher than the control group ($p<0,001$). Prolactin value of the patient group was statistically significantly lower than the control group ($p<0,001$). Hirsutism rate in the patient group diagnosed with polycystic ovary syndrome was statistically higher than the control group ($p=0,014$). The most common reason for hospitalisation was abnormal uterine bleeding ($p=0,013$) in the control group, while the reason for hospitalisation was higher in patients with polycystic ovary syndrome ($p=0,067$).

CONCLUSIONS: We found a statistically significant association with thyroid disorders in patients with polycystic ovary syndrome. Based on our results, we have determined that thyroid functions should not be ignored while performing hormone profile screening in patients with polycystic ovary syndrome.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, thyroid diseases, hirsutism, abnormal uterine bleeding



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) ,androjen fazlalığı, ovulatuvar disfonksiyon,infertilite ve polikistik overyan morfolojik (PKOM) görüntüsü ile karakterize reproduktif çağdaki bayanlarda sık görülen kompleks bir endokrin bozukluktur. PKOS prevalansı yaklaşık % 6 olarak bildirilmekle birlikte, gerçek prevalansının muhtemelen üreme çağındaki kadınların yüzde 10'una yakın olduğu tahmin edilmektedir. Dünya genelinde polikistik over sendromu (PKOS) prevalansı, coğrafi bölgelere ve etnik gruplara göre farklılık göstermektedir.Etiyolojisi tam olarak anlaşılamayan multifaktöriyel sistemik bir endokrinopatidir.Epidemiyolojik olarak polikistik over sendromu(PKOS) nu ele alan çalışmalarda obezite,metabolik sendrom ve insülin direnci anlamlı olarak daha fazla saptanmaktadır (1).

Tiroid hastalıkları tüm metabolizmayı etkileyen hastalıklardır.Tiroid bozuklukları aynı zamanda kadınlarda adet düzensizlikleri,obezite ve infertilite gibi bozukluklara da neden olmaktadır (116). Polikistik over sendromu ve tiroid hormon bozukluklarının bağlantılı olduğu ile ilgili çalışmalar henüz net bir sonuca ulaşmamıştır.

PKOS olgularında santral gonadotropin dinamiğinde sapma söz konusudur. Polikistik over sendrom'lu hastalarda genellikle LH yüksekliği saptanırken FSH düşüklüğü görülmektedir. TSH, FSH ve LH Human Chorionic Gonadotropin (HCG)-benzeri hormonlar olarak kabul edilmektedir. TSH, FSH ve LH alfa subunitleri benzer olan glikoprotein yapısında hormonlardır. Beta subunitleri ise farklı yapıdadır. HCG ve LH tirotrofik hormonlardır. Bu nedenle PKOS'da LH ve FSH'daki değişikliklerin tiroid fonksiyonlarındaki değişime de neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca kadınlardaki tiroid hastalıklarının patogenezinde FSH, LH ve östrojen gibi hormonların etkisi olduğu bilinmektedir (152).

Bu çalışmada amaç, polikistik over sendromu (PKOS) tanılı hastalarda ve kontrol grubu hastalarda menstrüel siklusun aynı dönemlerinde alınan serum FSH,

LH, Prolaktin, TSH, T4 VE T3 parametrelerinin seviyeleri bakılarak tiroid hastalıkları ile ilişkisini değerlendirmektir.

Bir diğer amacımızda; Polikistik over sendromu (PKOS) tanılı hastalarda olası eşlik edebilecek tiroid hormon bozukluklarının ilişkisini önceden belirlemek ve hastaya yaklaşımda olası metabolik sendrom riskini saptamak ve hastayı bilgilendirerek önlemler almasını sağlamak koruyucu hekimlik anlayışına uygun olarak bu riski azaltmaya çalışmaktadır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANIMI

PKOS,androjen fazlalığı,ovulatu ar disfonksiyon,infertilite ve Polikistik over morfolojisi (PKOM) lar ile karakterize reproduktif dönemdeki bayanlarda sık görülen kompleks bir endokrin bozukluktur.

1935 yılında Stein ve Leventhal,obez,hiperandrojenik ve kronik anovulasyon olan kadınlarda bu hastalığı ilk olarak tanımlamıştır. PKOS prevalansı yaklaşık % 6 olarak tahmin edilmektedir, ancak gerçek prevalans muhtemelen üreme çağındaki kadınların yüzde 10'una yakındır. Avrupa, Avustralya, Asya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen 24 popülasyon çalışmasının 2016 meta-analizinde, seçilmemiş popülasyonlarda tanı kriterlerine göre PKOS oranları;Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) % 6, Rotterdam kriterleri% 10, Androjen Fazlalığı ve PKOS (AE-PCOS) Toplum kriterleri % 10 olarak görülmüştür. Tanı konulan yaşa göre klinik sonuçları değişmektedir. Çoğunlukla menstrüel düzensizlikler,infertilite,obezite ve insülin direnci izlenebilmekte,uzun dönemde ise dislipidemi,koronar arter hastalığı,metabolik sendrom ve serebrovasküler olay sıklığında artış izlenebilmektedir (1).

2.2.ETİYOLOJİ

PKOS un etiyo lojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin bir arada meydana getirmiş olduğu kompleks bozukluktur. Hollandalı bir ikiz aile üzerinde yapılan çalışmada polikistik over sendromunun kalıtsallığı vakaların ailesel kümelenmesine dayanan PKOS'ta genetik bir bileşen olduğuna dair kanıtlar vardır.Hollanda İkiz Siciline kayıtlı 1332 monozigotik ikiz (genetik olarak özdeş) ve 1873 çift yumurta ikizinden/ikizlerin tekiz kız kardeşinden (ayrılma genlerinin ortalama %50'sini paylaşan) veriler kullanıldı.Ailesel faktörlerin PKOS'a güçlü bir katkısı olduğuna işaret etmektedir. PKOS için monozigotik ikiz kız kardeşlerdeki benzerlik dizigotik ikiz kardeşlerdeki benzerliğin yaklaşık iki katıydı. Tek değişkenli analizler, genetik faktörlerin PKOS'daki varyansa güçlü katkılarına işaret etmektedir. Daha sonra, oligomenore, akne ve hirsutizm için üç değişkenli bir genetik

analiz gerçekleştirildi. Bu analiz, PKOS'daki ailesel bileşenin genetik faktörlerden kaynaklandığını doğruladı. PKOS prevalansının artmasıyla ilişkili bir dizi koşulun olduğu görülmektedir.

- Obezite ve/veya insülin direnci etkili olmaktadır ancak obezitenin etkisi nispeten daha az görünmektedir (2-5)

- Erken adrenarş öyküsü (6,7)

- PKOS'lu birinci derece akrabalar (8,9)

- Bazı ırksal/etnik gruplar (örneğin, Meksikalı Amerikalılar, Yerli Avustralyalılar), Beyaz veya Afrikalı Amerikalı kadınlar ile karşılaştırıldığında, ancak bu gözlemin doğrulanması gerekmektedir (10-12).

- Antiepileptik ilaçların kullanımı – Antiepileptik ilaç kullanan epilepsili kadınlarda PKOS sıklığında artış vardır. Bazı araştırmalar, bu ilişkinin antiepileptik ilaçlardan bağımsız olduğunu ileri sürerken, mevcut verilerin çoğu artık bu kadınlardaki artan PKOS oranının, özellikle valproat olmak üzere antiepileptik ilaç kullanımına bağlı olduğunu bildirmektedir (13-16).

Bipolar bozukluk için valproik asit tedavisine başlayan kadınlarla ilgili prospektif bir çalışmada, valproat alan 86 kadının 9'unda hiperandrojenizm ile oligomenore gelişirken, valproat olmayan bir antikonvülsan veya lityum alan 144 kadından 2'sinde gelişti. Bu kadınların bir alt grubunda yapılan bir takip çalışması, valproat kesildikten sonra menstrüel siklus düzensizliklerinin ve klinik hiperandrojenizmin düzeldiğini, ancak ultrasonda ağırlıkla polikistik over morfolojisinin değişmediğini öne sürdü. En iyi kanıt, diğer antiepileptik ilaçlarla tedavi edilen 593 kadınla karşılaştırıldığında, valproat ile tedavi edilen 556 kadında PKOS gelişme riskinin iki kat fazla olduğunu gösteren 11 çalışmanın meta-analizinden gelmektedir. Teka hücrelerinde androjen biyosentezini valproik asit güçlendirmektedir (17-19).

2.3.PATOGENEZ

PKOS un patogenezi tam olarak bilinmemektedir,STEİN ve LEVENTHAL polikistik over görüntüsünü değerlendirirken araştırmalarında bu hastalara amenore,hirsutizm ve akne gibi problemlerin de eşlik ettiğini gözlemlemişlerdir (20).

Stein ve Leventhal den önce polikistik overlerin tanımlanmasından önce sklerokistik overlerin varlığının bir çok farklı etyolojiye dayandığı düşünülüyordu.1910 da Fogue ve Massabuau üç potansiyel mekanizma üzerine çalışmışlar;Bunlar enflamasyon,konjesyon ve distrofidir (21).

- Enflamasyon teorisinde overinden veya dış kaynaklı enfeksiyonunun sonucu olduğunu öne sürdü,
- Konjesyon teorisinde lezyonun baskısı,kısmi torsiyon veya yumurtalığın dolaşımındaki bozuluktan kaynaklı olabileceği öne sürülmüş,
- Distrofi teorisinde ise anormalliklerin yumurtalığın beslenmesindeki değişikliklerden veya anormaliliklerden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir.

Diğer araştırmacılar,polikistik overlerin gelişiminin,normal ovulasyonu engelleyen kalınlaşmış tunica albuginea gibi overlerdeki morfolojik değişikliklerden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir.Bununla beraberde öncelikle endokrin değişikliklerin overler üzerinde etkili olduğu gözlemlenmiş olmuştur (22).

Bazı eski araştırmacılar da konjenital adrenal hiperplazi veya adrenal neoplazm hastalarında düzensiz menstrüasyon ve hiperandrojenizm gibi klinik bulguları gözlemlemişlerdir ve bu hastaların kortizon tedavisine yanlarını değerlendirerek polikistik over sendromu için adrenal etyoloji önermişlerdir.Günümüzde PCOS ta androjenlerin majör kaynağının overler olduğu bilinmektedir (23,24).

PKOS un genetik yatkınlıktan kaynaklandığı da düşünölmektedir,PKOS ile ilgili yapılan çalışmalarda ikizlerde ve birinci derece akrabalarında PKOS olan hastalarda PKOS görölme ihtimalinin daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (1,8,9).

PKOS üzerinde gonadotropin sekresyonunda etkisi olduğu düşünülmektedir.PKOS hastalarında yüksek serum LH konsantrasyonları ve artmış LH nabız frekansı ve amplitüdü gözlemlenmiştir.Bunun yanı sıra PKOS lu obez hastalarda zayıf hastalara göre LH değerlerinin daha düşük olma eğilimi gösterdiği farkedilmiştir. LH reseptörü polikistik overlerden teka ve granüloza hücrelerinde aşırı eksprese edilmesine sebep olduğundan overlerdeki LH etkisi PKOS da fazla görülebilir.Artan LH/FSH oranı over hücrelerindeki teka hücrelerinde androjenlerin aşırı salgılanmasını neden olur.Foliküler androjendeki artış PCOS fenotipinin gelişimini destekler.Hiperandrojenizmi olan kızlarda pubertenin erken dönemlerinde artmış LH sekresyonu görülmektedir.Bu da GnRH ın pulsatil salınımindaki bozuklukların PKOS gelişiminin altında olabileceğini düşündürmektedir (25-30).

PKOS lu hastaların OGTT testlerinde hiperinsülinemik oldukları gözlemlenmiştir.PKOS hastalarına insülin direnci ve hiperinsülinemi bulguları sık olarak klinik bulgularına eşlik etmektedir.PKOS hastalarının çoğunda obezite de eşlik etmektedir.Ve bu hastalarda insülin direncine sekonder olarak androjenlerin teka hücrelerinden sekresyonu uyarılmış olur.Serbest androjenlerdeki artış hiperandrojenizm bulgularını artırabilmektedir.Yapılan bir çalışmada hiperinsülinizm gözlenen PCOS hastalarında menstrüel düzensizliklerin daha fazla görüldüğü ile ilişkilendirilmiştir.Başka bir çalışma da ise hiperinsülinizm derecesinin serum androjen düzeylerinden bağımsız olduğunu ancak hirsutizm şiddeti ile korele olduğu gözlemlenmiştir (31).

Obezite varlığı insülin direncini,hiperinsülineminin derecesini ve menstrüel disfonksiyonun şiddetini artırır. PKOS ta gebelik gelişirse gebelik komplikasyon riskini de artırmaktadır.Obezite ile birlikte PKOS ta metabolik sendrom gelişme riski de artmaktadır.Metabolik sendrom riskinin artması ile kardiyovasküler hastalık riski,insülin direnci riski uyku apnesi riski de artmaktadır.Metabolik sendromların artmasının PKOS dan kaynaklı mı yoksa obeziteninkendisinin bir etkisi mi olduğu kesinlik kazanmamıştır (32-36).

Çevresel faktörlerin de PKOS gelişimini etkileyen bir faktör olduğu unutulmamalıdır.

2.4.TANI

PKOS (Polikistik over sendromu) kadınlarda menstrüel düzensizlik ve androjen fazlalığının önemli bir sebebidir. PKOS tanısı hirsutizm, düzensiz adet döngüleri ve transvajinal ultrasonda (TVUS) polikistik over morfolojisi gibi klasik özellikler gösterdiğinde tanısı kolaylaşmaktadır. Bu klasik pcos özelliklerin tümü belirgin olmadığında, spesifik tanı kriterleri hakkında önemli tartışmalar olmuştur.

2.4.1.PKOS KLİNİK ÖZELLİKLERİ

PKOS kadınların yüzde 5-10 unu etkilemektedir.Kadınlarda görülen en yaygın endokrinopatilerden biridir.PKOS,klinik olarak oligomenore hiperandrojenizm ile birlikte obezite,glikoz intoleransı,dislipidemi,hepatik steatoz ve obstrüktif uyku apnesi,kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir (37,38).

Bu klinik özellikler:

- Menstrüel Disfonksiyon :Oligomenore ve amenore şeklinde düzensizlik ile hasta başvurur.
- Hiperandrojenizm:Hasta hirsutizm,akne,erkek tipi saç dökülmesi gibi klinik belirtiler gösterir.Şikayetlerine yüksek serum androjen konsantrasyonları eşlik edebilir.
- Hirsutizm, terminal(kalın pigmentli) vücut kılı olarak tanımlanır ve üst dudağın üzerinde,çenede,periareolar bölgede,midsternumda ve alt karın çizgisi boyunca görülebilir.Hirsutizmde değerlendirme yaparken ırksal değişiklikler göz ardı edilmemelidir.Örneğin PKOS lu Asyalı kadınlar,Hispanik olmayan Beyaz ve Siyah kadınlara göre daha az derecede hirsutisme sahiptir.

●Polikistik Overler:Düzensiz menstrüasyon ve hiperandrojenizm klinik bulguları olan veya serumda yüksek androjen değerleri olan hastaların transvajinal ve transabdominal ultrasonda polikistik görünüm eşlik eder.Bu görüntü normal menstrüal döngüsü olan kişilerde de görülebilir.

●Metabolik sorunlar/kardiyovasküler riskler:PKOS lu kadınların yaklaşık %40-85 i PKOS u olmayan kadınlara göre daha kilolu veya obezdir (38).

PKOS'lu kadınlar tip 2 diyabet için yüksek risk altındadır.PKOS lu kadınlar koroner kalp hastalığı açısından PKOS lu olmayan kadınlara göre daha yüksek risk altındadır.

PKOS un alkolsüz steatohepatit ve uyku apnesi ile de ilişkili olduğu gözlenmiştir.

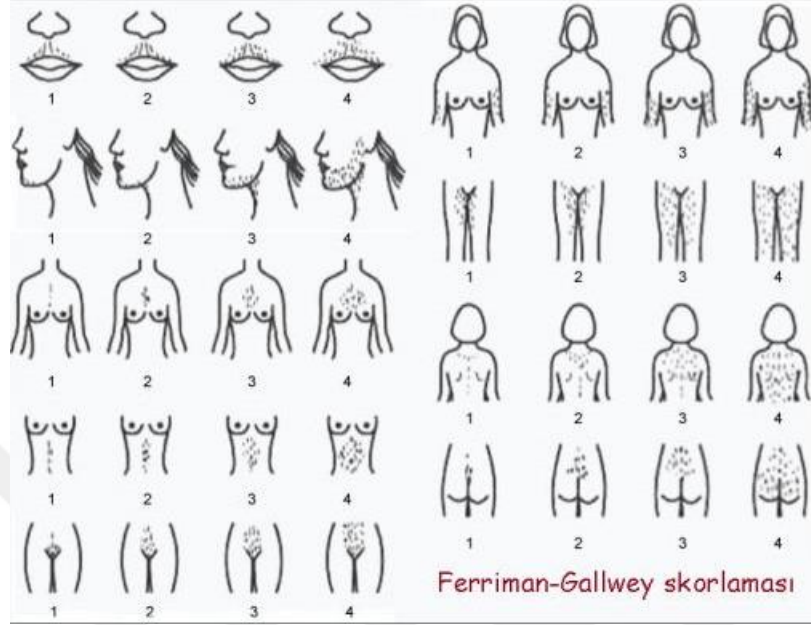
Ruh Hali – PKOS'un duygudurum rahatsızlıkları (depresyon ve anksiyete), bozulmuş yaşam kalitesi ve yeme bozuklukları (aynı vücut kitle indeksinde [BMİ] olan kadınlarla karşılaştırıldığında bile aşırı yeme) ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır.

Üreme çağındaki, düzensiz menstrüel siklus ve hiperandrojenizm semptomları (akne, hirsutizm, erkek tipi saç dökülmesi) ile başvuran her kadında PCOS akla gelmelidir. Aşırı kilo hali veya obezite şüpheyi daha da artırmalıdır. Kadınların bir kısmı, yalnızca oligomenore veya hiperandrojenik semptomlarla başvururlar. Özellikle hiperandrojenizm olanlar (hirsutizmi olan çoğu kadında PKOS olduğu için) PCOS açısından değerlendirilmelidirler. Ultrasonda polikistik overleri olan ve PKOS'un başka klinik özellikleri (hiperandrojenizm veya menstrüel bozukluklar) olmayan kadınlarda PKOS yoktur ve daha fazla değerlendirmeye gerek yoktur.PKOS gözden kaçırılmaması gereken bir endokrinopatidir.

Rotterdam kriterleri kullanılarak, birçok hastaya öykü ve fiziksel (örneğin, düzensiz menstrüel siklus öyküsü ve hiperandrojenizm klinik bulguları: akne, hirsutizm ve/veya erkek tipi saç dökülmesi) belirtiler temelinde tanı konulabilir. Düzensiz adet döngüsü tipik olarak gençlik yıllarında başlar. Çok daha geç yaşta

(örneğin >30 yaş) oligomenore şikayeti olan kadınların PKOS olma olasılığı daha düşüktür.

ŞEKİL 1: FERRİMAN-GALLWEY SKORLAMASI



İzin alınarak çoğaltılmıştır: Hatch R, Rosenfield RS, Kim MH, Tredway D. Hirsutizm: çıkarımlar, etiyoloji ve yönetim. Am J Obstet Gynecol 1981; 140:815. Telif Hakkı © 1981 Elsevier.

Fizik muayenede hirsutizm derecesini değerlendirmek için Ferriman-Gallwey skorunun kullanılması önerilmektedir.(şekil 1). Ancak, klinik uygulamada bu uygulamanın bazı sınırlamaları bulunur. Çoğu Doğu Asyalı ve Kızılderili kadının vücut kılı azdır, Beyaz ve Siyah kadınların orta düzeyde bir miktarı vardır ve çoğu Akdeniz, Güney Asyalı ve Orta Doğulu kadının vücut tüyleri önemli ölçüde daha fazladır, ancak serum androjen konsantrasyonları tüm gruplarda benzerdir. . Bu nedenle, Doğu Asyalı veya Kızılderili bir kadında çok az miktarda sivilce veya yüz kılı bile hiperandrojenik bir klinik bulgu ve PKOS için en yaygın şüpheyi uyandırmalıdır.

Bir anda başlayan ve hızla ilerleyen virilizasyon ve/veya hirsutizm kliniği olan kadınların, hiperandrojenizmin en ciddi nedenleri olan yumurtalık ve adrenal androjen salgılayan tümörler açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.Göz ardı edilmemelidir.

Hiperandrojenizmi olan kadınlar — Hiperandrojenik semptomları olan kadınlarda (oligomenore olsun ya da olmasın) serum androjenlerinin ölçülmesi önerilmektedir. Hirsutizm ile başvuran kadınların çoğunda PKOS mevcuttur, fakat daha ciddi bir nedeni (androjen salgılayan tümörler ve yumurtalık hipertekozu) olanları belirlemek önemlidir. Diğer bozuklukları dışlama yaklaşımı, yüzde 75 ile 80'inde PKOS bulunan hirsutizimli kadınların değerlendirilmesine benzerdir.

Normal menstrüel döngüler — Hiperandrojenik semptomları (en yaygın olarak hirsutizm) ve normal adet döngüleri olan kadınların PKOS veya idiyopatik hirsutizm kategorisine girmeleri muhtemeldir ve hirsutizm nedeni ile daha ciddi bir sebep olması pek olası değildir. Bu kadınlar serum total testosteronunun tek başına ölçülmesini öneriyoruz.

Oligomenore — Hiperandrojenik bulgular ve oligomenoresi olan kadınlar, düzensiz adet döngülerinin diğer sebeplerini araştırmak için serum total testosteronu, sabahın erken saatlerinde 17-hidroksiprogesteronu ve rutin laboratuvarların ölçülmesi önerilmektedir.

Toplam testosteron – Klinik olarak hiperandrojenizm düşünülen kadınlarda (hirsutizm, akne veya muayenede erkek tipi saç dökülmesi), serum total testosteronunun bakılması önerilmektedir. Serum total testosteron en iyi, doğru ve spesifik bir yöntem olan sıvı kromatografi-tandem kütle spektroskopisi (LC-MS/MS) ile değerlendirilir. LC-MS/MS ile kadınlarda serum testosteronu için normalin üst sınırı 45 ila 60 ng/dL aralığındadır (1,6 ila 2,1 nmol/L); serum testosteronu >150 ng/dL olan kadınların hiperandrojenizmin en ciddi nedenleri (yumurtalık ve adrenal androjen salgılayan tümörler) açısından değerlendirilmesi gerekir.

Serbest testosteron – Serum serbest testosteronun ölçümü rutin olmamalıdır. Bazı araştırmacılar, hiperandrojeneminin varlığını belirlemek için en hassas test olabileceğinden, toplam testosteron yerine veya buna ek olarak serbest testosteronun ölçülmesini önermektedir.

Diğer bir seçenek, daha az iyi olsa da, denge diyalizi ile yakından uyumlu sonuçlar verdiği kanıtlanmış bir formül kullanarak toplam testosteron ve seks hormonu

bağlayıcı globulin (SHBG) ölçümlerinden hesaplayan bir laboratuvaradan serbest testosteron istemektir (39-40).

SHBG'nin doğrudan ölçümü başka şekillerde de yararlıdır. PKOS'lu kadınlarda anormal derecede düşük SHBG, artmış aktif biyolojik testosteron için bir risk faktörüdür ve dolayısıyla daha şiddetli bir fenotiptir (41).

DHEAS – PKOS olduğu düşünülen kadınlarda rutin dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ölçümü önermiyoruz çünkü DHEAS'ın hafif derecede yükselmiş düzeylerinin yönetimi etkilemesi beklenmemektedir. Ancak adrenokortikal karsinomda son derece yüksek olabileceğinden, şiddetli hiperandrojenizmde DHEAS ölçülmesini öneriyoruz.

Androstenedion – Serum androstenedionun PKOS ve/veya hirsutizm değerlendirmesinde rolü net değildir (42). Ancak PKOS'lu bazı popülasyonlarda, örneğin İzlandalı kadınlarda ölçümü, hiperandrojenizmi belgelemek için önemli olabilir (43). İki çalışma PKOS'lu kadınlarda serum androstenedion konsantrasyonlarında izole artışlar bildirmiştir, ancak bu biyokimyasal paternli kadınların yüzdesi değişkendir (86'da 20 [yüzde 23] ve 1128'de 49 [yüzde 4,1]) (44). Daha küçük çalışmada, serum androstenedion, insülin duyarlılığı ile negatif olarak ilişkiliydi (45).

Serum 17-hidroksiprogesteron – 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplaziyi (NCCAH) dışlamak için PKOS'lu olma ihtimali olan tüm kadınlarda erken foliküler fazda sabah serumunda 17-hidroksiprogesteron ölçülmesini önerilmektedir. Düzenli adet döngüleri olan kadınlar için bu erken foliküler fazda yapılmalıdır, döngüsü olmayanlar için ise rastgele bir günde çekilebilir.

2.4.2.PCOS'UN FENOTİPLERİ

PCOS karşımıza birçok farklı şekilde çıkabilmektedir. PKOS denildiğinde akla gelen ilk temel özellikleri androjen fazlalığı, ovulasyon disfonksiyonu ve/veya polikistik overlerdir. Ancak hastalar karşımıza farklı şikayetler ile de gelmektedir. Bu

şikayetlerin birlikte olması durumuna göre PKOS hastalarının gözden kaçmasını önlemek için hastalar kendi aralarında gruplanmıştır (46).

PKOS hastaları dört farklı fenotip şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bunlar;

Fenotip A (tam PCOS veya klasik PCOS) biyokimyasal veya klinik hiperandrojenizm,ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisini içerir.

Fenotip B (klasik PCOS) hiperandrojenizm ve ovulatuvar disfonksiyon içerir.

Fenotip C hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisini içerir

Fenotip D (Hiperandrojenik olmayan PCOS olarak da bilinir) ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisini içerir.

NIH kriterlerinin yalnızca A ve B fenotiplerini, AE-PCOS Derneği kriterleri A, B ve C fenotiplerini ve Rotterdam kriterlerinin dört fenotipin tümünü içerdiğine dikkat edilmelidir.

2.5.PKOS TEDAVİSİ

PKOS,kadınlarda androjen fazlalığı,infertilite,menstrüel disfonksiyona ve birçok metabolik sendroma sebep olan kompleks bir endokrin bozukluktur.Bu nedenle de hastalara tedavi verirken hastanın şikayetine göre şekillendirmemiz gerekmektedir.Çünkü hasta bize insülin direnci,kardiyovasküler hastalık,infertilite,amenore,obezite gibi farklı şekillerde gelebilir.Menstrüel döngülerini düzenleyen ve metabolik hastalık riskini azaltan en önemli ve ilk basamak kilo vermektir (47,48).

Tedavi de genel hedeflerimiz:

Hiperandrojenik(hirsutizm,akne,erkek tipi saç dökülmesi,ciltte yağlanma) özelliklerin iyileştirilmesi

Altta yatan metabolik anormalliklerin yönetimi ve tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörlerinin azaltılması (kilo verme)

Kronik anovulasyon nedeni ile oluşabilecek endometriyal hiperplazi ve karsinomun önlenmesi

Oligomenoreli kadınlar aralıklar ile menstrüel döngü düzeni olduğundan ve istenmeyen gebelikler oluşabileceğinden doğum kontrolü

Gebelik düşünenler için ovulasyon induksiyonu

1.Yaşam tarzı değişiklikleri

PKOS lu aşırı kilolu ve obez kadınlar için yapılması gereken ilk adım kilo vermek için diyet ve egzersiz öneriyoruz.Mevcut kanıtlar,yaşam tarzı değişikliklerinin kilo kaybı ve hiperandrojenizmi iyileştirmede minimal tedaviden daha etkili olduğunu hatta gebelik isteminde de olumlu etkileri olduğunu göstermektedir (49).

2.Oral kontraseptifler

Kombine oral kontraseptifler(KOK),hiperandrojenizm,menstrüel döngünün bozukluğu ve kontrasepsiyon isteyen PKOS lu kadın hastalarda tercih edilebilecek bir farmakolojik tedavi seçeneğidir.KOK'lar tüm kadınlarda venöz tromboemboli riskini artırdığı düşünülürken obez kadınlarda bu riskin daha da arttığı düşünülmektedir.PKOS lu hastalarda KOK kullanımına bağlı oluşabilecek VTE riski PKOS lu olmayan hastalardaki riskle benzerdir.Fakat hastaları VTE açısından değerlendirirken obezite,hasta yaşı ve ailede venöz tromboemboli öyküsü gibi risk faktörleri değerlendirilmelidir.40 yaşın üzerindeki obez kadınlarda (BMI>30 kg/m') KOK tercih edilirken dikkatli olunması gerekmektedir.

KOK lara alternatif olarak siklik progesterin tedavisi,sürekli progesterin tedavisi yer almaktadır.Hem sürekli progesterin tedavisi hem de progesterin salgılayan RIA doğum kontrolü sağlar ve endometrial hiperplazi riskini azaltır.

3.Metformin,obez PKOS hastalarında ve insülin direnci olan hastalarda tercih edilebilmektedir (50,5).

4.Spirolakton,hirsutizmi olan hastalarda KOK tedavisine rağmen şikayetlerinde azalma olmayan hastalarda başlanabilir.Fakat bu ilacı kullanırken hasta bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.Çünkü gebelik oluşursa spironolaktonun antiandrojen olması nedeniyle erkek fetüste dış genitalerin gelişimini engelleyebilir.Fakat spironolakton menstrüel döngüyü düzenlemez hatta bazen menstrüel düzensizlikler ile ilişkilendirilebilir.

5.Siproteron asetat,çoğu ülkede bulunan ama Amerika Birleşik Devletlerinde bulunmayan bir antiandrojendir.

6.Flutamid de etkilidir ancak potansiyel hepatotoksisite nedeniyle kullanılması önerilmemektedir.

7.Gonadotropin salgılatıcı Hormon(GnRH) agonistleri de bazen yumurtalıkta androjen üretimini baskılamak için kullanılabilir.Kemik kaybını ve östrojen eksikliği semptomlarını engellemek için ‘add-back’ östrojen-progestin tedavisi gereklidir.Klinisyenler tarafından çok tercih edilen bir tedavi şekli değildir.

Hirsutizm ayrıca traş,ağda tüy dökücüler,elektroliz veya lazer tedavisi gibi mekanik yöntemlerle tüylerin alınmasıyla da tedavi edilebilir.Ayrıca eflornitin hidroklorür krem(%13.9) kıl büyümesini engelleyen topikal bir ilaçtır.Kıl dökücü değildir ve yeniden büyümeyi önlemek için süresiz olarak kullanılabilir.

2.5.1.METABOLİK ANORMALLİKLER

Menstrüel döngülerini düzeltebilen ve metabolik riski iyileştirebilen kilo kaybı, çoğu kadın için ilk basamak müdahaledir.

2.5.1.a Kilo kaybı : PKOS ve obezitesi olan kadınlar için egzersizle birlikte kalorisi kısıtlı diyetler kullanan kilo verme stratejileri önerilmektedir. Egzersize özgü müdahalelere ilişkin büyük randomize çalışmalar olmamasına rağmen, PKOS'ta egzersiz tedavisine ilişkin sistematik bir düzenleme,ılımlı kilo kaybı,ovulasyon ve insülin duyarlılığında iyileşmeler olabileceği sonucuna varmıştır.(52)PKOS lu kadınlarda %5-10 kilo kaybı bile menstrüel döngünün düzelmesine ve gebelik oranlarının iyileşmesi ile sonuçlanabilir (53). Ancak kilo kaybına verilen yanıt hastadan hastaya değişmektedir (54,55,56). Kimi hastanın menstrüel döngüsü düzene girerken kimisinin ise mens döngüsünde değişiklik olmaz.

Kilo kaybı serum androjen konsantrasyonlarında azalmaya ve hirsutizmde iyileşmelere sebep olabilir.Ancak hirsutizmde iyileşme olduğuna dair veriler sınırlı sayıdadır (49,54).

PKOS'lu kadınlar için bir diyet türünün diğerine üstün olduğuna dair net bir kanıt yoktur. Düşük karbonhidratlı diyetler, daha az karbonhidratın daha az hiperinsülinemiye ve dolayısıyla daha az insülin direncine yol açtığı düşünülerek PKOS'lu kadınlar arasında çok popüler hale gelmiştir. Bununla birlikte, yüksek protein/düşük karbonhidrat diyeti (%30 protein, %40 karbonhidrat, %30 yağ) ve düşük protein/yüksek karbonhidrat diyeti (%15 protein, %55 karbonhidrat, %30 yağ) içeren 12 haftalık bir çalışma, PKOS'lu 28 fazla kilolu kadın üzerinde yapılan bir çalışmada kilo kaybı, menstrüel sıklısta iyileşmeler, insülin direnci, dislipidemi ve abdominal yağ için eşit derecede etkilidir . Son derece düşük karbonhidratlı bir diyetin daha etkili olup olmayacağı bilinmemektedir.

2.5.1.b. Bariatrik cerrahi : PKOS'lu kadınlarda kilo vermek için başka bir yöntemdir. BMI (Vücut Kitle İndeksi) $50,7 \text{ kg/ m}^2$ olan PKOS'lu 17 obez kadınla yapılan bir çalışmada , bariatrik cerrahi 12 ay sonra ortalama 41 ± 9 kg kilo kaybı, menstrüel döngülerinin düzenlenmesi ve iyileşmeler ile ilişkili bulunmuştur (55). İnsülin direnci, hiperandrojenemi ve hirsutizm skorlarında Retrospektif bir tablo incelemesi ve 29 çalışmanın meta-analizi PKOS'lu kadınlar için benzer faydalar bildirdi (57,58).

2.5.1.c. İnsülin direnci/tip 2 diyabet : Biguanidler (metformin) ve tiyazolidindionlar (pioglitazon , rosiglitazon) dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar PKOS'lu kadınlarda insülin düzeylerini düşürebilir. Bu ilaçlar aynı zamanda ovaryen androjen üretimini (ve serum serbest testosteron konsantrasyonlarını) azaltabilir ve düzenli menstrüel siklusu geri getirebilir

Tiyazolidindionlar metforminden daha az çalışılmıştır , ancak insülin duyarlılığını ve hiperandrojenemiye iyileştirdikleri görülmektedir. Bununla birlikte, kilo alımı potansiyeli ve kardiyovasküler yan etkilerle olası bir ilişki sebebiyle, PKOS'lu diyabeti olmayan kadınlarda tiyazolidinedionların kullanılmasını önermiyoruz (59-65).

2.5.1.d. Liraglutide: PKOS için özel olarak onaylanmamasına rağmen BMI'si 30 kg/m^2 veya daha fazla olan kişiler için onaylanmıştır . PKOS'lu kadınlarla ilgili sınırlı veriler, liraglutide'in plaseboya göre daha fazla kilo kaybına yol açtığını düşündürmektedir (66, 67).

PKOS'ta KOK'lerin metabolik etkileri - Kadınlarda, kombine oral kontraseptif (KOK) kullanımı insülin duyarlılığını düşürür, fakat genel olarak bu azalma klinik olarak anlamlı değildir. İnsülin duyarlılığında iyileşme, kötüleşme veya değişiklik olmadığını gösteren çalışmalarla ilgili veriler çelişkili olsa da , KOK kullanımının PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığını da kötüleştireceği varsayılmıştır . Metformin ile karşılaştırıldığında , KOK'ler insülin duyarlılığı için daha az yararlı olabilir, ancak androjen baskılanması ve adet döngüsü kontrolü için daha iyidir. Altta yatan diğer kardiyovasküler risk faktörleri göz önüne alındığında, PKOS'lu kadınların KOK'larla kardiyovasküler komplikasyonlar açısından özellikle risk altında olabileceğine dair teorik kaygılar da vardır. Bununla birlikte, PKOS'lu kadınlara özgü KOK risk verileri yoktur (68-72).

Dislipidemi - PKOS'lu kadınlarda dislipideminin tedavisine yaklaşım, diğer dislipidemili hastalarla aynıdır. Egzersiz ve kilo kaybı ilk basamak yaklaşımdır, ardından gerekirse farmakoterapi uygulanabilir. Statinler PKOS'lu kadınlarda dislipidemi için etkilidir, ancak klinik olarak önemli başka metabolik veya endokrin etkilere sahip değildir (36).

Obstrüktif uyku apnesi - PKOS'lu kadınlarda yaygın bir bozukluk olan uyku apnesi, insülin direnci, glukoz intoleransı ve tip 2 diyabetin önemli bir belirleyicisidir. PKOS ve obstrüktif uyku apnesi olan kadınlarla ilgili bir raporda, devamlı pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile tedavi insülin duyarlılığını iyileştirmiş ve diyastolik kan basıncını düşürmüştür (73).

Alkolsüz steatohepatit - PKOS'lu kadınlarda alkolsüz steatohepatit (NASH) prevalansının arttığı görülmektedir. Bu kadınlarda hem kilo kaybı hem de metformin kullanımının metabolik ve hepatik işlevi iyileştirdiği görülmektedir (74,75).

Depresyon/Anksiyete - PKOS'lu kadınların benzer BMI'ye sahip PKOS'suz kadınlarla kıyaslandığında yaşam kalitelerinin bozulduğuna ve daha yüksek depresyon ve anksiyete oranlarına sahip olduklarına dair kanıtlar bulunmaktadır. Bununla birlikte, PKOS ve anksiyete veya depresyonu olan kadınlarda antidepresan tedavisinin etkinliği ve güvenliği henüz netleştirilememiştir (76,77).

2.6.GEBELİK DÜŞÜNEN PCOS LU HASTADA TEDAVİ

Kilo kaybı fazla kilolu veya obez olan PKOS'lu anovulatuvar kadınlar için, ovulasyon indüksiyon tedavisine başlamadan önce kilo vermelerini öneriyoruz. Benzer kilo kaybı derecelerine rağmen tüm kadınlar yumurtlama döngüleri geliştirmez. Ek olarak, gebe kalma oranları ve gebelik sonuçları hakkındaki veriler sınırlıdır (54,55).

Bununla birlikte, PKOS ve anovulatuvar infertiliteye sahip aşırı kilolu (obez) kadınlarda yapılan iki çok merkezli, eş zamanlı çalışmanın karşılaştırması, klomifen sitrat ile tedavi ile karşılaştırıldığında, tedavi öncesi yaşam tarzı değişikliği ve kilo kaybı ile daha yüksek yumurtlama ve canlı doğum oranları bildirdi (78).

PKOS ve anovulatuvar infertilitesi olan obez kadınlarda kilo vermeyi önersek de, yaklaşımımız ileri yaş kadınlarda (≥ 37 yaş) veya testlerinde yumurtalık rezervinin azaldığını gösterenlerde biraz farklıdır. Bu ortamlarda, genellikle ya hemen ovulasyon indüksiyonu ya da kısa (üç aylık) bir süre kilo verme girişimi ve ardından ovulasyon indüksiyonu önerilmektedir. Kilo vermek için daha uzun zaman dilimi ileri yaş hastalarda önerilmemektedir.

2.6.1.OVULASYONU TETİKLEYEN İLAÇLAR

Ovulasyon indüksiyonu uygulanan PKOS'lu oligo-anovulatuvar kadınlar için, artık hastanın BMI'sinden bağımsız olarak klomifen sitrat yerine birinci basamak tedavi olarak letrozol önerilmektedir . Letrozole başlamadan önce klinisyen, ilacın bu kullanımının ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından bu amaçla onaylanmadığını ve mevcut bir alternatifin (klomifen sitrat) olduğu hakkında bilgi vermelidir.

Klomifen sitrat – alternatif olarak kullanılan metformin ile uzun yıllardır bu popülasyon için birinci basamak ilaç olmuştur . Bununla birlikte, hem klomifen hem de metforminin canlı doğum oranları üzerinde letrozolden daha az etkili olduğu görülmektedir. PKOS'lu kadınlarda yumurtlama oranı yüzde 80 ve kümülatif gebelik oranı yüzde 30 ila 40 arasında beklenebilir. Kümülatif gebelik oranı, daha düşük kümülatif gebelik oranı ile ilişkili daha yüksek BMI seviyeleri ile hastanın BMI'sine bağlıdır.(79)

Metformin – Metformin, ana etkisi hepatik glikoz çıkışını azaltmak ve bu şekilde serum insülin konsantrasyonlarını düşürmetir. Metformin, ovulasyonu

desteklemek için tek başına veya klomifen ile kombinasyon halinde kullanılmıştır , ancak klomifen veya letrozol monoterapisinin, canlı doğum oranları üzerinde metformin monoterapisinden üstün olduğu görülmektedir. İnfertilite tedavisindeki rolü sınırlıdır. (79)

Mevcut kılavuzlar , yaşam tarzı müdahalelerinde başarısız olan glukoz intoleransı olan kadınlar dışında, PKOS'lu obez kadınlarda (ovulasyon indüksiyonu dahil) rutin metformin kullanımına karşı tavsiyede bulunmaktadır. (79,80)

Gonadotropin tedavisi – Ovülasyonu indüklemek için bir başka yöntem dir. (81)Bir merkezde 10 yıllık bir süre boyunca tedavi edilen PKOS'lu 225 kadın üzerinde yapılan bir araştırma, düşük doz gonadotropinlerin uygulanmasından sonra sırasıyla yüzde 72 ve gebelik oranlarının yüzde 45 olduğunu gözlemlemiştir . (82)PKOS'lu ve gonadotropinlerle tedavi edilen kadınlar, over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) açısından yüksek risk altında bulunmuştur.

Eksojen gonadotropin rejimleri karmaşık ve pahalıdır ve deneyimli klinisyenler tarafından uygulanır; çoğu klinisyen, bu kısmen agresif tedavilere başlamadan önce fallop tüpü açıklığının değerlendirilmesini önerir.Hastalar için hem zaman kaybı hem de maddi kaybı önlemek için.

Tiyazolidindion - tedavisi ovulasyonun uyarılması için araştırılmıştır, ancak kardiyovasküler güvenliği ile ilgili endişeler sebebi ile kullanılması tavsiye edilmemektedir.(83,84)

PKOS'lu kadınlarda muhtemelen gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) eksikliği olmamasına rağmen, pulsatil GnRH ovulasyon indüksiyonu için orta derecede etkilidir. Şu anda Avrupa'da mevcuttur, ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut değildir. 114 yumurtlama indüksiyon döngüsüne giren 41 hastayla yapılan bir çalışmada, kadınların yüzde 56'sı yumurtladı ve yumurtlayan hastaların yüzde 40'ının hamile kaldığı gözlenmiştir . (85) Yumurtlama döngüleri, daha düşük BMI ve açlık insülini ve daha yüksek bazal serum folikül uyarıcı hormon (FSH) konsantrasyonları ile ilişkilendirildi. Bu nedenle pulsatil GnRH, özellikle PKOS'lu zayıf kadınlar için makul bir seçenek olabilir.

Akupunktur - Tüp bebek merkezleri, ovulasyon indüksiyonu veya in vitro fertilizasyon (IVF) geçiren PKOS'lu kadınlara genellikle yardımcı tedavi olarak akupunktur sunmaktadır. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar tek başına veya klomifen sitrat ile birlikte kullanıldığında (tek başına akupunktur veya klomifen ile karşılaştırıldığında) canlı doğum oranlarını iyileştirmediğini göstermektedir. IVF döngüleri sırasında akupunkturun eklenmesi sonuçları iyileştirmez.(86,87)

Laparoskopik cerrahi - Geçmişte, PCOS'lu kadınlarda yumurtalıkların kama rezeksiyonu standart bir kısırlık tedavisiydi. Hem klomifenin etkinliği hem de wedge rezeksiyon ile görülen yüksek pelvik adezyon insidansı nedeniyle bu yaklaşım tercih edilmemektedir. PKOS'lu kadınların bazılarında kama rezeksiyonunun yerine geçen laparoskopik yumurtalık ovaryan drilling etkili olabilir. Bununla birlikte, ovulasyon indüksiyonu için farmakolojik diğer seçenekler göz önüne alındığında, cerrahi sıklıkla tercih edilmez.

Letrozol veya klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonuna yanıt vermeyen kadınlar için , laparoskopik ovaryan drilling ikinci basamak tedavi için cerrahi bir seçenektir. Başka bir ikinci basamak tedavi olan gonadotropin tedavisi ile karşılaştırıldığında, ovaryan drilling benzer etkinliğe sahiptir ancak yüksek dereceli çoğul gebelik veya OHSS riskinde daha düşük sonuçlar verir . (88,89) Ovaryan drillingin dezavantajları, cerrahi risk ve potansiyel adezyon oluşumunu içerir. Laparoskopik ovaryan drilling onlarca yıldır kullanılmasına rağmen, teknik enerji kaynağı, giriş sayısı, her giriş için doz ve süre veya yumurtalıklardan birinin mi yoksa her ikisinin mi tedavi edileceği konusunda hiçbir zaman standardize edilmemiştir.

Ovaryan drilling muhtemelen androjenlerin ve proteinlerin yumurtalık salgısını azaltır, bu da LH ve FSH salgısında bir artışa sebep olur. Buna karşılık, ovaryan drilling işlemini takiben, yumurtalık, baskın bir yumurtalık folikülünün büyümesini ve yumurtlamayı destekleyen endojen gonadotropinler tarafından stimülasyona daha duyarlıdır. Yayınlanan çalışmalarda, yumurtalık sondajını takiben, hastaların yaklaşık yüzde 80'inde yüzde 30 ila 90 arasında değişen yumurtlama döngüleri meydana gelir. (90)

IVF ise bir sonraki tercihimizdir. Eş müdahaleler olmadan, PKOS hem çoğul gebelik hem de OHSS için yüksek risk faktörüdür. IVF uygulanan PKOS'lu kadınlar, taze yerine donmuş embriyo transferinde daha düşük OHSS oranlarına sahiptir.

IVF için over hiperstimülasyonu uygulanan PKOS'lu kadınlarda OHSS riski yüksektir ve IVF sikluslarından önce veya sırasında metformin verilmesi bu riski düşürebilir.(91-93) En iyi kanıt, IVF veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ve embriyo transferi (IVF/ICSI-ET) geçiren PKOS'lu 1123 kadını içeren 12 randomize klinik çalışmanın meta-analizinden gelmektedir.(94) Metformine randomize edilen kadınlarda OHSS oranı 478'de 48'di (yüzde 10), bu, metformin almayan kadınlardan daha düşüktü: 469'da 84, yüzde 18 (olasılık oranı [OR] 0,43; %95 GA, 0,24-0,78) . Fark yalnızca BMI >26 kg/ m2 olan kadınlar için anlamlıydı . Ayrıca, önceki diğer raporlar gibi metformin klinik gebelik oranlarını veya canlı doğum oranlarını iyileştirmede.

2.7.TİROİD BEZİ

2.7.1.TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezinin ağırlığı 10 ile 20 gram arasındadır. Ultrasonografi ile ölçülen tiroid hacmi erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla görülmektedir,Tiroid hacmi yaş ve kilo ile artar ve tiroid hacmi iyot alımı arttıkça azalmaktadır.(95)

Mikroskobik olarak tiroid, her biri kolloid (çoğunlukla tiroglobulin) ile dolu bir lümeni çevreleyen tek bir foliküler hücre tabakasından oluşan küresel foliküllerden oluşur.

2.7.2.TİROİD HORMONU BİYOSENTEZİ

Biyolojik olarak aktif iki tiroid hormonu vardır: tiroksin (T4) ve 3,5,3'-triyodotironin (T3) . Bir tirozin molekülüne bir eter bağlantısı yoluyla bağlanan bir fenil halkasından oluşurlar. Her ikisinin de tirozin (iç) halkasında iki iyot atomu vardır. T4'ün fenil (dış) halkasında iki iyot atomu bulunurken, T3'ün yalnızca bir iyot atomu olması bakımından farklılık gösterirler. T4'ün iç halkasından bir iyot atomu çıkarıldığında oluşan bileşik, biyolojik aktivitesi olmayan 3,3',5'-triyodotironindir (ters T3 [rT3]).

T4 yalnızca tiroid bezinin bir ürünüken T3, tiroidin ve T4'ün deiyodinasyonu ile üretilen bir çok dokunun ürünüdür. Tiroid bezi, hormonların hem sentezlendiği hem de depolandığı tiroglobüline dahil edilmiş büyük miktarlarda T4 ve T3 içerir.

Normal tiroid fonksiyonu için iyot gerekmektedir ve yalnızca onu ihtiva eden gıdaların tüketilmesiyle oluşturulabilir.

• İyottan zengin yiyecekler arasında deniz ürünleri, deniz yosunu, yosun, süt ürünleri (inek memelerinde iyotlu antiseptiklerin kullanılması ve sütü toplamak için kullanılan ekipman nedeniyle) ve bazı sebzeler bulunur. Deniz tuzu bir miktar iyot içerir ve iyotlu tuz yaygın olarak bulunur.

• Diyetle alınan iyot, iyodür olarak emilir ve tiroidden salınan iyodür ve iyodotironinlerin tiroid dışı deiyodinasyonu yoluyla da hücre dışı sıvıda hızla dağılır. İyodür bu havuzu tiroide taşınarak ve idrarla atılarak terk eder.

• İyot eksikliği idrarla iyot atılımı ile şu şekilde tanımlanır: hafif iyot eksikliği, 50 ila 99 mcg/L; orta derecede iyot eksikliği, 20 ila 49 mcg/L; ve şiddetli iyot eksikliği, <20 mcg/L (idrar değerleri alımın yaklaşık yüzde 70 ila 80'idir). Fetüslerde ve bebeklerde şiddetli iyot eksikliği, ciddi zihinsel gecikme ve büyüme geriliği ile sonuçlanır ve hatta hafif iyot eksikliği, çocuklarda tiroid büyümesi ve öğrenme güçlüğü ile ilişkilidir.

Tiroid hormonları tiroid bezinde aşağıdaki adımlarla sentezlenir.

Tiroid iyodür Taşınması — İyodür, kimyasal ve elektriksel bir gradyana karşı tiroid foliküler hücrelerine taşınır. Sodyum iyot taşıyıcı, tiroid foliküler hücrelerinin bazolateral membranında yer alan intrinsik bir transmembran proteindir. Perklorat ve perteknetat gibi diğer iyonlar da aynı mekanizma ile tiroide taşınır ve bu nedenle iyodür taşınmasının rekabetçi inhibitörleridir.(96)

Tirosil iyodinasyon — Tiroid foliküler hücrelerinde iyodür, hücrelerin apikal yüzeyine hızla yayılır ve burada bir membran iyodür-klorür taşıyıcısı olan pendrin tarafından apikal hücre zarı ile kaynaşmış ekzositotik veziküllere taşınır. Bu veziküllerde iyodür hızla oksitlenir ve tiroglobulinin birkaç tirozil tortusuna kovalent

olarak bağlanır (organize edilir). İyodürün oksidasyonu, hidrojen peroksit gerektiren bir reaksiyonda tiroid peroksidaz tarafından katalize edilir.(96)

Tiroglobulinin iyodotirozil kalıntılarının bağlanması — T4, iki diiyodotirozin kalıntısının bağlanmasıyla ve T3, bir tiroglobulin molekülü içinde bir monoiodotirozin ve bir diiyodotirozinin bağlanmasıyla oluşturulur.

Tiroglobulin sentezi — Tiroglobulin, iki özdeş, kovalent olmayan şekilde bağlı alt birimden oluşan 660 kilodaltonluk (kD) bir glikoproteindir. Endoplazmik retikulumda üretilir ve glikosile edilir ve sonrasında apikal hücre zarı ile birleşen ekzositotik veziküllere katılır. Ancak o zaman tirozin kalıntıları iyotlanır ve T4 ve T3'ü oluşturmak üzere birleştirilir.

Kolloidin endositozu ve hormon salınımı — T4 ve T3'ü serbest bırakmak için tiroglobulin, kolloid damlacıkları şeklinde tiroid foliküler hücrelerine emilir.(97) Damlacıklar, lizozomlarla birleşerek fagolizozomları oluşturur; burada tiroglobulin, T4, T3 ve onu oluşturan diğer amino asitlere hidrolize edilir ve bir miktar T4, T3'e dönüştürülür. Hormonlar daha sonra hücre dışı sıvıya salgılanır ve dolaşıma girer.

İyodürün geri dönüşümü — Tiroglobulinden serbest kalan iyodotirozinler, iyodotirozin deiyodinaz tarafından deiyodinasyona uğrar. İyodürün çoğu daha sonra tiroid hormonu sentezi için geri dönüştürülür.

Tiroglobulin salgısı — Tiroidden her gün yaklaşık 100 mcg tiroglobulin salgılanır.(98)

Ekstratiroidal T3 üretimi — Üretilen T3'ün yaklaşık yüzde 80'i, ekstratiroidal dokuda T4'ün 5'-deiyodinasyonu (dış halka deiyodinasyonu) tarafından oluşturulur. Karaciğer ve böbrek bol miktarda deiyodinaz aktivitesi içerir. Bu organlar, serum T3'ün ana kaynaklarıdır, dokuların çoğunda bir miktar T3 üretilir.(99)

rT3, ekstratiroidal bölgelerde T4'ün (tip III T4-5-deiyodinaz) 5-deiyodinasyonu (iç halka deiyodinasyonu) ile üretilir. Bu enzim vücutta yaygın olarak bulunur ve özellikleri tip I T4-5'-deiyodinazinkine çok benzer. Tip III T4-5-deiyodinaz hipoksi ile uyarılır ve tiroid dışı hastalıkta düşük T3 düzeylerinden birincil derecede sorumludur.(100)

Selenyum — Deiyodinazlar selenoproteinlerdir ve tiroidin doku gramında diğer organlardan daha fazla selenyum vardır. Selenyum eksikliğinin tiroid fonksiyonu üzerindeki etkileri net tanımlanmamıştır; Fakat selenyum eksikliğinin hem otoimmün tiroid hastalığını hem de endemik kretinizmi şiddetlendirdiği görülmüştür.(101)

2.7.3.TİROİD HORMON METABOLİZMASI

Tiroksin — T4'ün üretim hızı günde 80 ila 100 mcg'dir (100 ila 130 nmol). T4'ün ekstratiroidal havuzu, çoğu hücre dışı olan 800 ila 1000 mcg (1000 ila 1300 nmol) içerir.

T4, günde yaklaşık yüzde 10 oranında bozular. Yaklaşık yüzde 80'i deiodinlenir, yüzde 40'ı T3'ü oluşturur ve yüzde 40'ı ters T3'ü (rT3) oluşturur.(19)

T4'ün T3'e deiyodinasyonu biyolojik aktivitenin artmasına yol açar, ancak T4'ün diğer metabolitleri biyolojik olarak inaktiftir.

Triiyodotironin — T3'ün çoğu (yüzde 80) T4'ün ekstratiroidal deiyodinasyonu ve geri kalanı tiroid tarafından üretilir. Toplam üretim oranı günde 30 ila 40 mcg'dir (45 ila 60 nmol). (19)

Ters triiyodotironin — rT3'ün üretiminin neredeyse tamamı T4'ün ekstratiroidal deiyodinasyonu ile rT3, çoğunlukla deiyodinasyon yoluyla, T3'ten bile daha hızlı bozunur.(102)

Tironaminler — T4 ve T3, sırasıyla rT3 ve 3,5-diiodotironin (T2) oluşturmak üzere iç halka deiyodinasyonu (5'-deiyodinasyon) ile inaktive edilir. T2 ve diğer iyodotironaminler (örn., 3-iyodotironamin) serumda immünolojik yöntemlerle saptanabilir ve mitokondriyal süreçler üzerinde doğrudan etkileri olan bağımsız kimyasal haberciler oldukları gösterilmiştir .(103)

2.7.4.TİROİD HORMON ÜRETİMİNİN DÜZENLENMESİ

Tiroid hormonu üretimi iki şekilde düzenlenir :

●Tirotropin (tiroid uyarıcı hormon [TSH]) tarafından tiroid biyosentezinin ve tiroksin (T4) ve triiyodotironinin (T3) salgılanmasının düzenlenmesi. TSH'nin

salgılanması T4 ve T3 tarafından inhibe edilir ve tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) tarafından uyarılır.

●Normal kişilerde TSH salgılama hızı 75 ila 150 mU/gün (15 ila 30 mcg/gün, 0.5 ila 1 nmol/gün) aralığındadır. TSH sekresyonu pulsatildir ve serum TSH konsantrasyonları akşam geç saatlerde gündüze göre yüzde 50 ila 100 daha yüksek seyretmektedir.

TSH sekresyonu, serum T4 ve T3 konsantrasyonlarındaki minimal artışlarla inhibe edilir ve serum T4 ve T3 konsantrasyonlarındaki minimal düşümlere cevap olarak artar. TSH sekresyonunun bu çok "sıkı" kontrolünün bir sonucu olarak, tiroid hormonu sekresyonu çok dar sınırlar içinde tutulur.(104,105)

T4 ve T3, hem TSH hem de TRH'nin sentezini ve salınımını inhibe eder. TSH sentezinin inhibisyonu, öncelikle TSH alt birim genlerinin transkripsiyonunun inhibisyonu ile sağlanır.(106,107)

2.7.5.TİROİD FONKSİYONUNU DEĞERLENDİRMEK İÇİN KULLANILAN LABORATUVAR TESTLERİ

Tiroid fonksiyonu aşağıdaki testlerden biri veya birkaçı ile değerlendirilir:

- serum TSH konsantrasyonu
- Serum toplam T4 ve T3 konsantrasyonları
- Serbest T4 ve T3 konsantrasyonları

Biyotin alımı ile tahlil etkileşimi — Biyotin alan hastalar, tiroid fonksiyonunu değerlendirmeden önce iki gün boyunca ve günde 10 mg'dan fazla alıyorsa daha uzun süre takviye alması gerektiği unutulmamalıdır.

Serum TSH:

●Testler – Şu anda geniş kullanımda olan üçüncü nesil TSH kemiluminometrik testlerin saptama limitleri yaklaşık 0,01 mU/L'dir. Bu nedenle, hafif hipertiroidizmde bile saptanabilir TSH ölçümleri sağlayabilirler. (108)

●Referans aralığı – Serum TSH için normalin üst sınırı konusunda önemli tartışmalar vardır. Çoğu laboratuvar yaklaşık 4,5 ila 5,0 mU/L değerleri kullanmıştır. TSH değerlerinin popülasyondaki dağılımı yaşa göre farklılık göstermektedir. Yaygın olarak uygulanmamasına rağmen, TSH için yaşa dayalı normal aralıkları kullanılması önerilmektedir.(109)

Serum toplamı T4 ve T3:

Testler – Serum total T4 genellikle otomatik kompetitif bağlanma kemiluminometrik testlerle ölçülür. Serum T4'ün neredeyse tamamı (yüzde 99,97) TBG (tiroksin bağlayıcı globulin), transtiretin (TBPA [tiroksin bağlayıcı prealbümin] olarak da adlandırılır) ve albümine bağlıdır. Serum total T4 testleri hem bağlı hem de bağlanmamış ("serbest") T4'ü ölçer.

Serum total T3 de genellikle otomatik kompetitif bağlanma kemilüminesan deneyleri ile ölçülür. T3, TBG ve TBPA'ya daha az, ancak albümine T4'e göre daha sıkı bağlanır.

●Referans aralığı – Normal aralıklar laboratuvarlar arasında değişiklik gösterir; toplam T4 için tipik bir referans aralığı 4,6 ila 11,2 mcg/dL'dir (60 ila 145 nmol/L). Toplam T3'ün normal aralığı, laboratuvarlar arasında toplam T4'ünkinden bile daha değişkendir; tipik bir aralık yaklaşık 75 ila 195 ng/dL'dir (1,1 ila 3 nmol/L).

SERBEST T4 VE T3:

Serbest hormon hipotezi, bağlanmamış veya serbest hormonun, hücrelere alınmak ve nükleer reseptörlerle etkileşime girmek için mevcut olan fraksiyon olduğunu belirtmektedir.(110)

İlaçlar ve hastalık, bağlayıcı proteinlerin konsantrasyonlarını veya bağlayıcı proteinlerin T4 veya T3 ile etkileşimini değiştirebileceğinden, serbest ve toplam hormon konsantrasyonları uyumlu olmayabilir.

Ters T3:

Ters T3 (rT3), tiroksinin aktif olmayan bir metabolitidir. T3 tedavisinin ve T4'ün T3'e dönüşümünü arttırdığı düşünülen takviyelerin kullanımını haklı çıkarmak için alternatif sağlık pratisyenleri tarafından yaygın olarak ölçülür.(111)

Antitiroid Antikorlar:

Kronik otoimmün tiroidit ve Graves hastalığında tiroid antijenlerine karşı çeşitli antikorlar belirlenmiştir. Tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesi için antitiroid antikorlarının rutin ölçümü gerekli değildir.

●Tiroglobulin (önceden kolloid antijen olarak bilinen Tg) –Hashimoto tiroiditi veya Graves hastalığı olan hastalarda tiroglobulin antikorları olabilir, ancak otoimmün tiroid hastalığını teşhis etmek için tiroglobulin antikorlarının ölçülmesi gerekmez. Bununla birlikte, tiroglobulin antikorları, serum tiroglobulin ölçümünü etkileyebilir ve bu nedenle diferansiye tiroid kanseri olan hastalarda serum tiroglobulin seviyeleri izlenirken her zaman değerlendirilirler.

●Tiroid peroksidaz (TPO, daha önce mikrozomal antijen olarak bilinir) – Hashimoto tiroiditli hastaların neredeyse tamamında yüksek serum TPO antikor konsantrasyonları bulunur. Belirgin primer hipotiroidizmi olan hastalarda serum anti-TPO antikorlarının ölçülmesine gerek yoktur, çünkü çoğunda kronik otoimmün tiroidit vardır.Ve subklinik hipotiroidizmi olanlarda kalıcı aşikar hipotiroidizme ilerleme ihtimalini öngörmek için anti-TPO antikorları için bir test yararlı olabilir.

2.7.6.TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN KLİNİK KULLANIMI

Tiroid fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek, levotiroksin tedavisinin yeterliliğini değerlendirmek ve hipertiroidizm tedavisini izlemek için çeşitli klinik ortamlarda kullanılır.Tiroid fonksiyonu en iyi serum TSH ölçümü ile değerlendirilir. Bununla birlikte, serum TSH ve tiroid hormon düzeylerinin ölçümü, olası tiroid fonksiyon bozukluğu semptomları olan hastalarda önemini korumaktadır, çünkü normal bir serum TSH'si, TSH salgılayan bir tümörden merkezi hipotiroidizm veya merkezi hipertiroidizm olasılığını kesin olarak dışlamaz.

2.7.7.TİROİD BOYUTU MUAYENESİ

Guatrı değerlendirmek için inspeksiyon ve palpasyonu içeren fiziksel muayene öncelikli tercih edilip gereklilik halinde tiroid usg tercih edilebilir. Palpasyonda lateral tiroid loblarından herhangi birini muayene eden klinisyenin başparmak distal falanksından büyük ise guatr kabul edilmelidir hasta.

TABLO 1: TİROİD BOYUTU MUAYENESİ

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

2.7.8. TİROİD HORMONUNUN KEMİKTE, KALPTE ETKİSİ VE METABOLİZMANIN DÜZENLENMESİ

Tiroid hormonunun ana hedefleri iskelet, kalp ve metabolik düzenlemedir.

Kemik ve kemik gelişimi — Doğuştan hipotiroidizmi olan ve tedavi edilmeyen bebeklerde, epifiz gelişimi bozulur, gecikir ve zayıf büyürler (112).

Kardiyak gen ekspresyonu — Kalp, tiroid hormonu eylemi için ana hedefdir. Tiroid hormon direnci olan hastaların çoğunda taşikardi vardır, bu da T3'e kardiyak direncin olmadığını gösterir (113).

Metabolizmanın düzenlenmesi — Tiroid hormonu metabolik hızı düzenler ve vücut ağırlığında orta düzeyde değişikliklerle ilişkilidir. İnsan çalışmaları, tiroid durumu ile subkutan yağda adrenerjik stimülasyona yanıt arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Glikoz alımının düzenlenmesi daha karmaşıktır, ancak tiroid hormonu glikoz alımını teşvik eder ve glikoz intoleransı ile ilişkilendirilmiştir. Tip 2 diyabette ve metabolik sendromda görüldüğü gibi mitokondriyal oksidatif metabolizmanın bozulması, bazı bireylerde tiroid hormon etkisinin azalmasıyla bağlantılı olabilir (115,114).

2.7.9. HİPOTİROİDİZM

2.7.9.1. TANI

Primer hipotiroidizm, yüksek serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) konsantrasyonu ve düşük serum serbest tiroksin (T4) konsantrasyonu ile karakterize edilir. Klinik belirtiler, başlangıç yaşı ve tiroid hormon eksikliğinin süresi ve ciddiyetine bağlı olarak oldukça değişkendir.

- Subklinik hipotiroidizm,yüksek serum TSH konsantrasyonu ve normal serum serbest T4 değeri ile karakterize edilir. Hastaların çoğu asemptomatiktir.

- Hipotalamik veya hipofiz merkezli hipotiroidizm, düşük serum T4 konsantrasyonu ve TSH düşük, normal veya hatta hafifçe yükselebilir (yaklaşık 10 mU/L'ye kadar). Santral hipotiroidizmin klinik belirtileri, birincil hipotiroidizme benzer, ancak bazen daha hafiftir.

Hipotiroidizm geçici (ağrısız tiroidit veya subakut tiroidit sonrası gibi) veya geri dönüşlü (kesilebilen bir ilaca bağlı) olmadıkça, belirgin birincil (veya merkezi) hipotiroidizmi olan tüm hastalara (semptomlardan bağımsız olarak) tedavi gerekmektedir.

2.7.9.1.a.Hipotiroidizm Klinik Bulguları

Hipotiroidizmin tipik klinik belirtileri, eşlik eden tiroid dışı hastalık gibi faktörler tarafından değiştirilebilir. Ayrıca, hipotiroidizme hipotalamik-hipofiz hastalığı neden olduğunda, hipogonadizm ve adrenal yetmezlik gibi ilgili endokrin eksikliklerin belirtileri hipotiroidizmin belirtilerini maskeleyebilir.

Hipotiroidizm belirtilerinin çoğu, tiroid hormonu eksikliğinin neden olduğu iki değişiklikten birini yansıtır:

- Metabolizma yavaşlaması Bu, yorgunluk, yavaş hareket ve yavaş konuşma, soğuğa tahammülsüzlük, kabızlık, kilo alımı ve bradikardi gibi anormalliklere yol açabilir.

- Birçok dokunun interstisyel boşluklarında matriks glikozaminoglikanların birikmesi. Bu, kaba saç ve cilde, kabarık yüzlere, makroglossi ve ses kısıklığına yol açabilir. Bu değişiklikler genellikle genç hastalarda daha kolay fark edilir ve yaşlı hastalarda yaşlanmaya bağlanabilir(116).

Deri — Hipotiroidili hastalarda kan akışının azalması nedeniyle cilt soğuk ve soluktur. Derinin karakteristik kuru pürüzlülüğüne neden olan hiperkeratoz içerir(117).

Aşağıdaki cilt değişiklikleri de meydana gelebilir:

- Terleme azalır.

- Ciltte renk değişikliği meydana gelebilir. Hastada karotenemi varsa sarımsı bir renk olabilirken, primer hipotiroidizm primer adrenal yetmezlikle ilişkili olduğunda hiperpigmentasyon görülebilir.

- Saç dökülmesi yaygındır ve tırnaklar kırılma hale gelir.

- Miksödem şiddetli hipotiroidizmde ortaya çıkar ve genelleştirilebilir (116).

- Graves hipertiroidizmi tedavisinden sonra hipotiroidizmi olan hastalarda vitiligo ve alopesi areata mevcut olabilir.

Gözler — Periorbital ödem genellikle genelleştirilmiş, çukurlaşmayan ödemin bir tezahürü olarak ortaya çıkar. Ek olarak, Graves hipertiroidizminin tedavisinden sonra hipotiroidizm geliştiğinde Graves oftalmopatisi devam edebilir. Hastada değişken derecelerde dik dik bakma, gözlerde çıkıntı ve ekstraoküler kas zayıflığı da olabilir.

Hematolojik — Hipotiroidizmi olan hastaların , kazanılmış bir von Willebrand sendromu tip 1'in neden olduğu, hipotiroidizmle ilişkili hipokoagülabilité durumuna bağlı olarak artmış kanama riski altında görüldüğünü bildirmiştir (118).

Anemi — Hipotiroidili hastalarda kırmızı kan hücresi kütlelerinde azalma ve normokromik, normositik hipoproliferatif anemi vardır. Pernisiyöz anemi, kronik otoimmün tiroiditin neden olduğu hipotiroidili hastaların yüzde 10'unda görülür (119).

Doğurganlık çağındaki kadınlarda menorajiye sekonder olarak demir eksikliği anemisi gelişebilir. Demir eksikliği anemisi ve hipotiroidizmi olan hastalarda, levotiroksin ve oral demir takviyeleri ile kombine tedavi, tek başına demir tedavisine dirençli olabilen aneminin düzeltilmesiyle sonuçlanır. Oral demir tiroid hormonunun

emilimini engelleyebileceğinden, levotiroksin ve demir takviyeleri ayrı zamanlarda alınmalıdır (120).

Kardiyovasküler sistem — Hipotiroidizm ile ilişkili sistemik hipometabolizma, kalp hızı ve kontraktilitedeki azalmaların aracılık ettiği kardiyak debide bir azalma ile sonuçlanır. Azalmış kalp debisi muhtemelen egzersiz kapasitesinin azalmasına ve egzersiz sırasında nefes darlığına katkıda bulunur; bunlar hipotiroidili hastalarda iki yaygın şikayettir (121,122).

●Kolesterol metabolizma hızındaki azalmanın neden olduğu hiperkolesterolemi.

●Hiperhomosisteinemi

Solunum sistemi — Yorgunluk, efor sırasında nefes darlığı, rinit ve azalmış egzersiz kapasitesi, bozulmuş solunum fonksiyonunun yanı sıra kardiyovasküler hastalıktan kaynaklanabilir (123).

Uyku apnesi, çoğunlukla makroglossinin bir sonucu olarak, hipotiroidizmi olan bazı hastalarda ortaya çıkar. Hipotiroidizm tedavisi genellikle uyku apnesini tersine çevirir, ancak bazı hastalarda sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile tedavi gerektirir (124).

İdiyopatik pulmoner arter hipertansiyonu olan hastalarda hipotiroidizm prevalansı yüksektir, ancak şu anda hipotiroidizmin bu durum için bir risk faktörü olduğuna inanılmamaktadır. İki bozukluğun gözlenen ilişkisinin temeli belirsizdir.

Gastrointestinal bozukluklar — Bağırsak hareketliliğinin azalması, hipotiroidili hastaların en yaygın şikayetlerinden biri olan kabızlığa neden olur (125).

Hipotiroidizmde ortaya çıkabilecek diğer gastrointestinal problemler şunlardır:

●Tat duyusunda azalma.

●Antiparietal hücre antikörlerinin varlığına bağlı mide atrofi. Pernisiyöz anemi, kronik otoimmün tiroiditin neden olduğu hipotiroidili hastaların yüzde 10'unda görülür.

●Çölyak hastalığı, genel popülasyonla karşılaştırıldığında hipotiroidi hastalarında dört kat daha yaygındır (126).

●Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (127).

●Metabolik hızın düşmesi ve glikozaminoglikanlar açısından zengin sıvı birikmesi (pitting olmayan ödem) nedeniyle orta derecede kilo alımı sık görülen bir bulgudur. Bununla birlikte, belirgin obezite hipotiroidizmin özelliği değildir.

●Asit nadir bir bulgudur.

Üreme anormallikleri — Hipotiroidizmi olan kadınlarda menstrüasyon döngü değişiklikleri fertilité oranının düşmesine sebep olur.

Serum seks hormonu bağlayıcı globulin konsantrasyonu hipotiroidizmde düşük olabilir.

Hipotiroidik erkeklerin yüzde 64'ünde azalmış libido, erektil disfonksiyon ve gecikmiş boşalma bulunur. Bir raporda, hipotiroidili erkeklerin tedaviden önce yüzde 64'ünde ve T4 tedavisinden sonra yüzde 24'ünde sperm morfolojisi anormaldi (128).

Nörolojik işlev bozukluğu — Hipotiroidizmin nörolojik belirtileri hem merkezi hem de periferik sinir sistemini etkileyen hem yaygın hem de değişikdir.

Hashimoto ensefalopatisi — Hashimoto ensefalopatisi, otoimmün bir vaskülit olduğu düşünülen nadir görülen bir sendromdur

Miksödem koma — Miksödem koması, şiddetli hipotiroidizm travma, enfeksiyon, soğuga maruz kalma veya yanlışlıkla hipnotik veya afyon uygulaması ile komplike hale geldiğinde ortaya çıkabilir.

Karpal tünel — Karpal tünel sendromu, hipotiroidizmin sık görülen bir komplikasyonudur ve genellikle tiroid hormon tedavisi ile geri döndürülebilir.

Kas-iskelet semptomları — Hipotiroidizmi olan erişkinlerde kas tutulumu yaygındır. Semptomlar zayıflık, kramplar ve miyaljileri içerebilir.

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında hipotiroidi hastalarında artmış bir hiperürisemi ve gut prevalansı bildirilmiştir, bu muhtemelen azalmış renal plazma akışına ve bozulmuş glomerüler filtrasyona sekonder gelişmektedir (129).

Metabolik anormallikler — Hipotiroidizmde çeşitli metabolik anormallikler meydana gelebilir:

- Hiponatremi, serbest su klirensindeki azalmadan kaynaklanabilir.
- Hipotiroidi hastalarının yüzde 20 ila 90'ında serum kreatinin düzeyinde geri dönüşümlü artışlar görülür.
- Lipit klirensi azalabilir, bu da serbest yağ asitlerinin ve toplam ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün serum konsantrasyonlarında yükselmeye neden olur.Yalnızca serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) konsantrasyonu 10 mU/L'nin üzerinde olan hastalarda, tiroid hormonu replasmanı sırasında serum kolesterol konsantrasyonunda önemli bir azalma olmuştur (130).

2.7.10.HİPERTİROİDİZM

Hipertiroidizmin en yaygın nedeni olan Graves hastalığı, yüksek serum tiroid hormon konsantrasyonları ile ilgili olmayan benzersiz sorunlara neden olur. Bunlar arasında Graves orbitopatisi ve infiltratif dermopati (lokalize veya pretibial miksödem) yer alır. Graves hipertiroidizmi olan hastaların çoğunda yaygın bir guatr vardır, ancak ağrısız tiroidit ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) salgılayan hipofiz tümörleri gibi hipertiroidizmin daha az yaygın nedenleri olan hastalarda da aynı durum söz konusudur.

2.7.10.1.KLASİK BELİRTİLER

Hipertiroidizmi olan hastaların çoğunda dramatik bir semptom kümesi vardır. Hipertiroidizmin klasik semptomları arasında ısı intoleransı, tremor, çarpıntı, anksiyete, normal veya artmış iştaha rağmen kilo kaybı, bağırsak hareketlerinin sıklığında artış ve nefes darlığı yer alır. Guatr genellikle fizik muayenede bulunur. Hafif hipertiroidizmi olan hastalar ve yaşlı hastalar sıklıkla bir veya birkaç organ sistemini etkileyen semptomlara sahiptir.

2.7.10.2.KLİNİK BULGULAR

Cilt — Artan kan akışı nedeniyle hipertiroidizmde cilt sıcaktır (ve nadiren eritematöz olabilir); ayrıca keratin tabakasındaki azalma nedeniyle pürüzsüzdür (131).

Diğer değişiklikler şunları içerir:

- Artan kalori üretimine bağlı olarak artan terleme; bu genellikle ısı intoleransı ile ilişkilidir

- Onikoliz (tırnak yatağından tırnakların gevşemesi, Plummer tırnakları) ve tırnaklarda yumuşama

- Şiddetli vakalarda ortaya çıkabilen hiperpigmentasyon; hızlandırılmış kortizol metabolizmasının aracılık ettiği ve kortikotropin (ACTH) sekresyonunun artmasına yol açtığı görülmektedir (132).

- Nadir görülen bulgular olan kaşıntı ve kurdeşen, özellikle Graves hipertiroidizmi olan hastalarda

- Otoimmün bozukluklarla birlikte ortaya çıkabilen vitiligo ve alopesi areata

- Saçın incilmesi

İnfiltratif dermopati yalnızca Graves hipertiroidizmi olan hastalarda görülür.

Gözler - Hipertiroidizmi olan hastalarda oftalmopati, eksoftalmi, optik sinir tutulumu meydana gelir.

Yalnızca Graves hastalığı olan hastalarda orbitopati vardır. Ekstraoküler kasların ve orbital yağ ve bağ dokusunun iltihaplanması ile karakterizedir, bu da proptosis (egzoftalmi), göz kası fonksiyonunun bozulması ve periorbital ve konjunktival ödem ile sonuçlanır. Graves orbitopatisinin gelişmesi için risk faktörleri arasında sigara içimi, ilerleyen yaş ve erkek cinsiyet yer alır.

Orbitopatili hastaların gözlerinde kumlanma hissi veya ağrı olabilir ve ekstraoküler kas disfonksiyonuna bağlı çift görme olabilir. Proptosis ve kapağın retraksiyonu sonucu korneal ülserasyon meydana gelebilir ve ciddi proptosis optik nöropatiye ve hatta körlüğe neden olabilir (133).

Kardiyovasküler — Hipertiroidili hastalarda hem periferik oksijen ihtiyacının artması hem de kardiyak kontraktilitenin artması nedeniyle kardiyak outputta artış vardır. Kalp hızı artar, nabız basıncı genişler ve periferik vasküler direnç azalır. Sistolik hipertansiyon yaygındır. Yüksek veya normal debili konjestif kalp yetmezliği şiddetli hipertiroidizmi olan hastalarda ortaya çıkabilir ve konjestif kalp yetmezliği zaten buna sahip olan hastalarda kötüleşir (134,135).

Atriyal fibrilasyon, hipertiroidili hastaların yüzde 10 ila 20'sinde görülür ve yaşlı hastalarda daha sık görülür. Subklinik hipertiroidizm bile artmış atriyal ektopi oranı ve üç kat artmış atriyal fibrilasyon riski ile ilişkilidir.

Atriyal fibrilasyonu olan hipertiroidili hastalarda antikoagülasyon düşünülmelidir.

Mitral kapak prolapsusu, mitral yetersizliği ve sol ventrikül kütle indeksinde artış gibi başka anormallikler de bildirilmiştir.

Metabolik/Endokrin

Kemik — Tiroid hormonu kemik rezorpsiyonunu uyarır, bu da kortikal kemiğin gözenekliliğinin artmasına ve trabeküler kemiğin hacminin azalmasına neden olur. Kronik hipertiroidizmi olan hastalarda osteoporoz ve artmış kırık riskidir. (136)

Graves hastalığı ayrıca tiroid akropatisi, metakarpal kemiklerde veya falankslarda çomaklaşma ve periosteal yeni kemik oluşumu ile ilişkilendirilebilir. Tiroid akropatisi olan hastalar genellikle asemptomatik çomak parmak, ciddi oftalmopati ve dermopati ile başvurur; yüksek bir yüzdesi sigara içmektedir (137).

Serum lipitleri — Hipertiroidili hastalarda düşük serum total ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol konsantrasyonları ve düşük toplam kolesterol/HDL kolesterol oranı bulunur. Bu değerler tedaviden sonra artar (138).

Hiperglisemi — Tiroksin (T4) bir karşı düzenleyici hormon olmamasına rağmen, hipertiroidizm glikoz metabolizmasına müdahale edebilir ve tedavi edilmeyen hastalarda bozulmuş glukoz toleransına yol açar (139).

Solunum - Dispne ve eforla dispne hipertiroidizmde birçok nedenden dolayı ortaya çıkabilir

●Oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi artar. Her iki değişiklikte ventilasyonu uyaran sırasıyla hipoksemi ve hiperkapni ile sonuçlanır.

●Solunum kası zayıflığı, dispnenin önemli bir nedenidir ve egzersiz kapasitesindeki azalma, büyük ölçüde solunum kası zayıflığı ve azalmış akciğer hacmine bağlı olabilir.

●Büyük bir guatrın trakeal tıkanıklığı olabilir.

●Hipertiroidizm alta yatan astımı şiddetlendirebilir.

●Pulmoner arteriyel sistolik basınç artar (140).

Gastrointestinal — Kilo kaybı birincil olarak artan metabolik hızı (hipermetabolizma) ve ikincil olarak artan bağırsak motilitesine ve buna bağlı hiperdefekasyon ve malabsorpsiyona bağlıdır; Nadir hastalarda steatore vardır. Graves hastalığı olanlarda çölyak hastalığı da daha yaygındır (141).

Oluşabilecek diğer değişiklikler şunları içerir:

●Guatr nedeniyle disfaji.

●Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler, özellikle yüksek serum alkalin fosfataz konsantrasyonları ve nadiren kolestaz

Timus hiperplazisi — Graves hastalığı olan hastalarda, hiperplaziye bağlı timik genişleme bildirilmiştir. Timik genişleme genellikle nefes darlığı gibi diğer semptomların değerlendirilmesi sırasında tesadüfen keşfedilir (142).

Çoğu hastada, Graves hastalığının antitiroid ilaçlar, radyoiodot veya tiroidektomi ile tedavisi, 4 ila 25 ay içinde timik hiperplazinin involüsyonu ile sonuçlanır. Bununla birlikte, birlikte var olan maligniteler bildirilmiştir ve bu nedenle, gerilemeyi sağlamak için tedaviye başladıktan üç ila dört ay sonra görüntülemenin tekrarlanması garanti edilir.

Hematolojik — Hipertiroidizmde kırmızı kan hücresi kütlesi artar, ancak plazma hacmi daha fazla artar ve bu da normokrom, normositer bir anemiye sebep olur.. Serum ferritin konsantrasyonları yükselebilir (143).

Graves hipertiroidizmi, immün trombositopeni (ITP) ve pernisiyöz anemi gibi otoimmün hematolojik bozukluklarla ilişkili olabilir.

Genitoüriner - Mekanizma belirsiz olmasına rağmen, idrar sıklığı ve noktüri hipertiroidizmde yaygındır. Muhtemel sebepler arasında primer polidipsi ve hiperkalsiüri yer alır. Enürezis çocuklarda sık görülür (144).

Kadınlarda, serum seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) konsantrasyonları yüksektir, bu da yüksek serum estradiol konsantrasyonları ve düşük normal serum serbest (bağlanmamış) estradiol konsantrasyonları, yüksek serum lüteinizan hormon (LH) konsantrasyonları görülebilir. Şiddetli hipertiroidizmi olan kadınlarda amenore görülebilir (145).

Erkeklerde, serum SHBG konsantrasyonlarındaki artış, yüksek serum toplam testosteron konsantrasyonlarıyla sonuçlanır, ancak serum serbest testosteron konsantrasyonları normal veya düşüktür. Testosteronun estradiole ekstragonadal dönüşümü artar, böylece serum estradiol konsantrasyonları yüksektir. Bu değişiklikler jinekomastiye, libido azalmasına ve erektil disfonksiyona neden olabilir. Spermatogenez genellikle azalmış veya anormaldir, örneğin daha fazla spermatozoa anormaldir veya hareketsizdir (146).

Nöropsikiyatrik — Tirotoksikozlu hastalar psikoz, ajitasyon ve depresyon gibi davranış ve kişilik değişiklikleri yaşayabilir. Daha az belirgin belirtiler arasında anksiyete, huzursuzluk, sinirlilik ve emosyonel labilite vardır. Uykusuzluk da yaygındır.

Bu davranışsal belirtilere bilişsel bozukluklar, özellikle bozulmuş konsantrasyon, kafa karışıklığı, zayıf yönelim ve anında hatırlama, amnezi ve yapılandırma güçlükleri eşlik eder (43).

2.8. PKOS VE TİROİD HASTALIKLARI

Tiroid hastalıkları ve PKOS genel popülasyonda en yaygın görülen iki endokrinolojik hastalıktır. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında PKOS'lu kadınlarda tiroid hastalıkları daha sık görülmektedir. PKOS ve hipotiroidizmin etiopatogenezi farklı olmasına rağmen, bu iki antitenin birçok ortak özelliği bulunur.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 01.01.2022 ile 01.01.2023 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran;Hastanede yapılan önceki muayenelerinde; yapılan ultrasonografide Polikistik Over Morfoloji (PKOM) görüntüsü görülmüş ve/veya klinik muayene bulgularında oligomenore ve/veya anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm kriterlerinden en az 2 tanesinin varlığında polikistik over sendromu (PCOS) tanı 68 hasta polikistik over sendromu olarak tanı aldı.Kontrol grubu olarak ultrasonografi bulgusunda PKOM görünümü olmayan,prolaktinoması olmayan,ek sistemik hastalığı olmayan 85 hasta dahil edildi.Çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsi 18-40 yaş arasında idi.Takiplerinde ek medikal problemi olan hastalar,18 yaşından küçük hastalar ve 40 yaşından büyük hastalar çalışmamızın dışında tutuldu.

Hastalarımızın yaşı,eşilik eden hastalıkları,kullandıkları ilaçlar,hastaneye geliş şikayetleri,boy ve kilosu hastane elektronik dosya sisteminden bilgilerine ulaşılarak not edildi. Hastaların hastane başvurularında hastaların geliş şikayetleri,kilo ve boy not edildi.Hastaların regl dönemlerinin 2. Ve 5. Günleri arasında hastalarımızdan istenen kanlarında Tiroid Stimulan Hormon,Tiroksin,triidotironin,Folikül Sitümulan Hormon,Luteinize Hormon,Prolaktin hormonları istendi ve not edildi.

3.1.İSTATİSTİK METOT

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Bağımsız grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlanmadığından bağımsız iki grupta Mann Whitney U Testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arası ilişki analizleri parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



4.BULGULAR

Çalışmaya PCOS ve PCOS olmayan hastalar arasındaki tiroid bozukluklarını karşılaştırmak amacıyla 68 PCOS tanıli hasta ve 85 PCOS tanıli olmayan hasta grubu dahil edildi.PCOS ve kontrol hasta grubu karşılaştırıldığında,yaş ve BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ($p=0,135$ $p=0,290$). (Tablo 2.)

TABLO 2. GRUPLARDA YAŞ VE BMI DÜZEYLERİ

	Hasta Grubu N=68	Kontrol Grubu N =85	
	Ort.±SD	Ort.±SD	
	Min-Maks (Median)	Min-Maks (Median)	P
Yaş	27,0±5,5 20-41 (26)	27,6±4,5 16-38 (28)	0,135
BMI	26,8±5,4 17,2-45,9 (26,7)	25,9±5,7 14,5-37,1 (25,4)	0,290

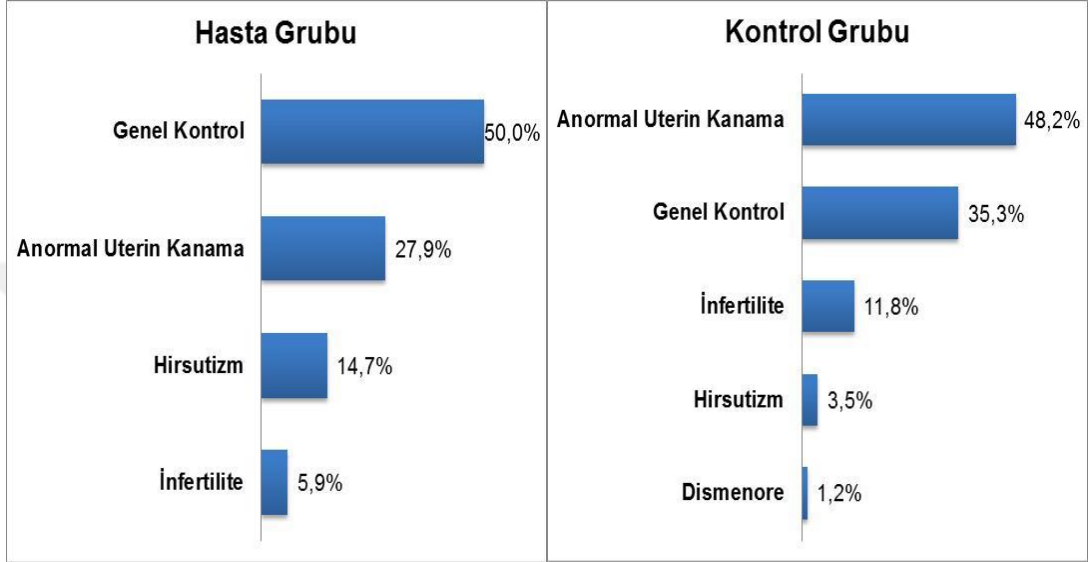
Hasta grubunda hastaneye başvuru nedenlerinden genel kontrol daha sık görülmekteyken,kontrol grubunda en sık hastane başvuru nedeni anormal uterin kanama olarak görülmektedir. Hasta grubunda hirsutizm oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, anormal uterin kanama, oranı düşüktü ($p=0,014$ $p=0,013$). (Tablo 3.)

TABLO 3. GRUPLARDA SIKLIK SIRASI İLE ŞİKAYETLER

	Şikayet	n	%
Hasta Grubu	Genel Kontrol	34	50,0
	Anormal Uterin Kanama	19	27,9
	Hirsutizm	10	14,7
	İnfertilite	4	5,9
	Dismenore	1	1,5
	Total	68	100
Kontrol Grubu	Anormal Uterin Kanama	41	48,2
	Genel Kontrol	30	35,3
	İnfertilite	10	11,8
	Hirsutizm	3	3,5
	Dismenore	1	1,2
	Total	85	100

PCOS tanılı hastalarda hirsutizm oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken, anormal uterin kanama oranı düşüktü. (Tablo 3.)

ŞEKİL 2. GRUPLAR ARASINDA ŞİKAYETLERİN SIKLIK SIRASI



TABLO 4. GRUPLARDA ŞİKAYETLERİN KARŞILAŞTIRMALARI

Şikayet	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		P
	n	%	n	%	
Genel Kontrol	34	50,0	30	35,3	0,067
Anormal Uterin Kanama	19	27,9	41	48,2	0,013
Hirsutizm	10	14,7	3	3,5	0,014
Dismenore	1	1,5	1	1,2	1,000
İnfertilite	4	5,9	10	11,8	0,210

Hasta grubun FSH ve Prolaktin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, LH, TSH düzeyleri yüksekti (sırası ile $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,034$, $p < 0,001$). (Tablo 4.)

TABLO 5. GRUPLARDA HORMON DÜZEYLERİ

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	
Prolaktin	2,48±1,58 0,69-9,5 (2,1)	13,59±8,30 3,5-71 (11)	<0,001
FSH	5,30±1,75 1,51-9,1 (5,345)	8,20±6,71 2-42 (6,8)	<0,001
LH	10,26±7,47 1,2-44,4 (8,435)	8,00±4,66 2,4-26 (7)	0,034
TSH	11,62±5,19 2,5-21,5 (9,615)	1,88±1,31 0,005-7,4 (1,56)	<0,001
T4	11,24±1,83 6,5-15,1 (11,3)	10,38±2,89 5,2-15,1 (10,2)	0,073
T3	4,17±1,95 2,36-9,8 (3,315)	4,40±2,07 2-11,6 (3,6)	0,262

5.TARTIŞMA

Polikistik over sendromu (PKOS) ,androjen fazlalığı,ovulatuvar disfonksiyon,infertilite ve Polikistik overyan morfolojik (PKOM) görüntü ile karakterize reproduktif çağdaki kadınlarda sık görülen kompleks bir endokrin bozukluktur.

Polikistik Over Sendromu (PCOS) tanıılı hastalarda metabolik bozuklukların daha sık görülmesinden dolayı Tiroid Bozukluklarının da Polikistik Over Sendromlu hastalarda daha sık eşlik ettiğini ve önlem alınması gerektiğine ışık tutmayı planladık.

Bizim çalışmamızda Polikistik Over Sendromu tanıılı hastalarda ve kontrol grubu arasında Vücut Kitle İndeksi (BMI) arasında anlamlı fark izlenmemiştir.Hasta grupta hastaneye geliş şikayetleri genel kontrol iken kontrol grubunda hastaneye geliş şikayetleri anormal uterin kanama olarak bulunmuştur.Hasta grubunda hirsutizm kontrol grubundan daha sık görüldüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.Hasta grubunda FSH değeri istatistiksel olarak düşük saptanmıştır.Hasta grubunda LH ve TSH seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu çalışmamızda bulunmuştur.

Turan ve ark. Tarafından Ege Üniversitesi'nde yapmış oldukları bir çalışmada LH/FSH oranlarının yüksek olduğu,TSH ve prolaktin seviyelerinin PCOS tanıılı hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek saptandığı görülmüştür.Bizim çalışmamızda da TSH hormon seviyeleri bu araştırma sonucunu destekler şekilde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.Biz çalışmamızda LH/FSH oranını gruplar arasında çalışmamış olmakla birlikte LH/FSH oranı PCOS grubunda numerik daha yüksek bulunmuştur. Turan ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların hastaneye başvuru sebebi adet düzensizliği iken bizim çalışmamızda genel kontrol nedenli hastane başvurusunun daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (148)

Saadia nın 2020 yılında Suudi Arabistanda yapmış olduğu çalışmada Vücut Kitle İndeksi ve LH/FSH arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.Bu da hastalarda kilo verme ile ilgili önerilerimiz için üzerine daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir.(149)

Leo ve arkadaşlarının 2016 da yaptıkları araştırmada Polikistik Over Sendromunun kompleks bir bozukluk olduğu ve etiyolojisinin tam olarak belirlenemediği belirtilmiştir.(150)

Delcour ve arkadaşlarının 2019 da yapmış oldukları araştırmada PCOS v e hiperprolaktinoma arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.Bizim alışmamızda da PCOS tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında prolaktin hormonu istatikselsel olarak anlamlı dűřük bulunmuştur ancak numerik olarak anlamlı bulunmamıştır(151)

Palomba ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptđđđ literatűr taramasında Tiroid bozukluklarının Polikistik Over Sendromu tanılı hastalarda eşlik ettiđđđ görűlműřtir.Bizim araştırmamızda da PCOS tanılı hastalarda TSH değerinin yüksek olması araştırma sonuçlarını destekler niteliktedir.(152)

Fan ve arkadaşlarının 2023 yılında yapmış oldukları çalışma sonucuna göre PCOS tanılı hastalarda tiroid bozukluklukları da eşlik ettiđđđinde PCOS un belirtilerini hastanın kompleks olarak yařayabileceđđđ fakat tedavi sonrası metabolik bozukluklarının geebileceđđđ öngörűlmeli ve PCOS tanısı konulan hastalarda tiroid bozuklukları açısından da tarama yapılmalıdır. (153)

Yang ve arkadaşları 2020 yılında yaptđđđ araştırmada infertil polikistik over sendrom tanılı hastalarda Prolaktin seviyesinin dűřük olduğu sonucuna ulaşılmıştır.Bizim alışmamızda Polikistik over sendromu tanılı hastalarda hastaların başvuru esnasında ocuk istemi olmaması nedeniyle fertilitel durum net olarak değerlendirilememiştir.Bu da bizim çalışmamızın eksik yanıdır.Bizim alışmamızda da PCOS tanılı hastalarda prolaktin hormonu kontrol grubuna göre istatikselsel olarak anlamlı dűřük izlenmiştir.(154)

Chistodouloupoulou ve arkadaşları 2016 yılında yaptđđđ araştırmada polikistik over sendromu tanılı hastalarda menstrűel bozuklukları olan hastalarda hormon seviyeleri üzerine çalışma yapmıştır.Yaptđđđđ çalışmada menstrűel bozukluğu olan hastalarda LH ve TSH değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu,Prolaktin seviyesinin anlamlı olarak dűřük olduğu bulunmuştur.Bu alışma da bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.(155)

Abdelazim ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada polikistik over sendromu tanılı hastalarda TSH ve PRL hormonlarının yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlarda TSH hormonunun yüksekliği bizim çalışmamızı destekler iken PRL nin yüksek olması bizim çalışmamız ile uyuşmamaktadır.(156)

Kumar ve arkadaşlarının Hintli polikistik over sendromu tanılı hastalarda yapılan çalışmada LH,TSH ve PRL hormon seviyesinin anlamlı olarak yüksek çıktığı bulunmuştur.Bizim çalışmamızda da Hamidiye Etfal hastanesine başvuran PCOS tanılı hastalarda TSH ve LH hormon seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.Bu da bizim çalışmamızın sonuçları ile örtüşmektedir.Ancak Prolaktin hormonunun yüksek çıkması bizim çalışmamız ile ters düşmektedir. (157)

Glintborg ve arkadaşlarının 2019 da yaptığı çalışmada Danimarkalı PCOS lu hastalarda tiroid bozukluklarının artan riski araştırılmış olup sonuçlarda yüksek TSH sonucu bunun anlamlılığını ifade etmiştir.(158)

Bizim çalışmamızda PCOS tanılı hastalar ve kontrol grubu arasında Bmı da anlamlı fark bulunmamıştır ama literatür taramasında PCOS tanılı hastalarda BMI in daha yüksek olduğu görülmektedir.

Literatür taramasında PCOS tanılı hastalara birçok metabolik hastalığın eşlik ettiği bilinirken Hipotiroidizm gibi tiroid bozukluklarında eşlik ettiği görülmüş olup bizim çalışmamız ile uyumlu görülmüştür.

Bu çalışmamızda da hedeflediğimiz gibi PCOS tanılı hastaların takibini yaparken tiroid bozukluklarının PCOS semptomlarının daha belirginleşmesine sebep olabileceği ve bu nedenle de tiroid taramalarının yapılması gerektiği kousunda literatüre katkı da bulunmuştur.

6.SONUÇ

Polikistik over sendromu üreme çağındaki kadınları etkileyen etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, hirsutizm,infertilite ve anovulatuvar disfonksiyon ile karakterize multiple endokrin bozukluktur.Kliniğimizde yapmış olduğumuz, 153 hastadan oluşan vaka kontrol çalışmasında;Hasta grubunda hastaneye en sık başvuru nedeni genel kontrol iken kontrol grubunda en sık hastane başvuru nedeni anormal uterin kanama olarak görülmüştür.Hasta grubunda hirsutizm oranı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır.Hasta grup ile kontrol grubu arasında Vücut Kitle İndeksi (VKI) arasında anlamlı fark görülmemiştir.Polikistik over sendromu tanılı hastalarda FSH hormonunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ,LH,TSH düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu çalışmamızca görülmüştür.Polikistik over sendromu tanılı hastalarda tiroid bozuklukları ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit ettik.Elde etmiş olduğumuz sonuçlara istinaden;Polikistik over sendromu tanılı hastalarda hormon profili taraması yapılırken tiroid fonksiyonlarının göz ardı edilmemesi gerektiğini tespit ettik.Literatürde bizim çalışmamızın sonuçlarını destekleyenpek çok çalışma mevcut olsa da;bizim çalışmamızın aksi yönde sonuçlar saptanmış birtakım başka çalışmalar da mevcuttur.Bu nedenle incelemiş olduğumuz konu, hala araştırılmaya devam edilmesi gereken bir konudur.Bizim yaptığımız çalışmanın amacı;polikistik over sendromu tanılı hastalarda oluşan semptomların tiroid fonksiyon bozukluğu ile karıştırılmasını önlemek ve hastaların erken tedavi ile oluşan semptomların giderilmesi amaçlanmıştır.

7.KAYNAKLAR

1. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2100.
2. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, et al. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes* 1979; 3:57.
3. Korhonen S, Hippeläinen M, Niskanen L, et al. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:289.
4. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 2006; 166:2081.
5. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:162.
6. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000; 21:671.
7. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:787.
8. 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.
9. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001; 75:53.
10. Goodarzi MO, Quiñones MJ, Azziz R, et al. Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril* 2005; 84:766.
11. Kauffman RP, Baker VM, Dimarino P, et al. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1362.
12. Boyle JA, Cunningham J, O'Dea K, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in a sample of Indigenous women in Darwin, Australia. *Med J Aust* 2012; 196:62.
13. Bilo L, Meo R, Valentino R, et al. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2950.
14. Joffe H, Taylor AE, Hall JE. Polycystic ovarian syndrome--relationship to epilepsy and antiepileptic drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2946.
15. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329:1383.
16. Mikkonen K, Vainionpää LK, Pakarinen AJ, et al. Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology* 2004; 62:445.

17. Joffe H, Cohen LS, Suppes T, et al. Valproate is associated with new-onset oligoamenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59:1078.
18. Joffe H, Cohen LS, Suppes T, et al. Longitudinal follow-up of reproductive and metabolic features of valproate-associated polycystic ovarian syndrome features: A preliminary report. *Biol Psychiatry* 2006; 60:1378.
19. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; 145:799.
20. Stein IF, Leventhal, NL. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181.
21. Forgue E, Massabuau G. L'ovaire a petits kystes. *Revue de Gynécologie et de Chirurgie Abdominale* 1910; 14:209.
22. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv* 1982; 37:59.
23. GREENBLATT RB. Cortisone in treatment of the hirsute woman. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66:700.
24. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:644.
25. Rebar R, Judd HL, Yen SS, et al. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57:1320.
26. Balen AH. Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1993; 8 Suppl 2:123.
27. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, et al. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:165.
28. 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.
29. Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Navab A, Magoffin DA. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1318.
30. Nilsson C, Jiang M, Pettersson K, et al. Determination of a common genetic variant of luteinizing hormone using DNA hybridization and immunoassays. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49:369.
31. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:113.
32. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:165.

33. 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.
34. Dokras A, Jagasia DH, Maifeld M, et al. Obesity and insulin resistance but not hyperandrogenism mediates vascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86:1702.
35. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65:137.
36. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12:673.
37. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016; 31:2841.
38. Randevo HS, Tan BK, Weickert MO, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2012; 33:812.
39. Ly LP, Handelsman DJ. Empirical estimation of free testosterone from testosterone and sex hormone-binding globulin immunoassays. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:471.
40. Sartorius G, Ly LP, Sikaris K, et al. Predictive accuracy and sources of variability in calculated free testosterone estimates. *Ann Clin Biochem* 2009; 46:137.
41. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14:95.
42. Pinola P, Piltonen TT, Puurunen J, et al. Androgen Profile Through Life in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Nordic Multicenter Collaboration Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3400.
43. Welt CK, Arason G, Gudmundsson JA, et al. Defining constant versus variable phenotypic features of women with polycystic ovary syndrome using different ethnic groups and populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4361.
44. O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1027.
45. Livadas S, Pappas C, Karachalios A, et al. Prevalence and impact of hyperandrogenemia in 1,218 women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2014; 47:631.
46. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polikistik over sendromu. *Lancet* 2007; 370:685.
47. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Polikistik over sendromunun tanı ve tedavisi: Endokrin Derneği klinik uygulama kılavuzu. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4565.
48. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, ve diğerleri. Polikistik over sendromunun değerlendirilmesi ve tedavisi için uluslararası kanıta dayalı kılavuzdan öneriler. *Fertil Steril* 2018; 110:364.
49. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Polikistik over sendromu olan kadınlarda yaşam tarzı değişiklikleri. *Cochrane Veritabanı Sistemi Rev* 2011; :CD007506.

50. Moghetti P, Castello R, Negri C, ve diğeri. Polikistik over sendromunda metforminin klinik özellikler, endokrin ve metabolik profiller ve insülin duyarlılığı üzerindeki etkileri: randomize, çift kör, plasebo kontrollü 6 aylık bir çalışma ve ardından açık, uzun vadeli klinik değerlendirme. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:139.
51. Unlühizarcı K, Keleştimur F, Bayram F, et al. Polikistik over sendromlu kadınlarda metforminin insülin direnci ve yumurtalık steroidogenezi üzerine etkileri. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51:231.
52. Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ. Polikistik over sendromunda egzersiz tedavisi: sistematik bir derleme. *Hum Reprod Güncellemesi* 2011; 17:171.
53. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, ve diğeri. Polikistik yumurtalıkları olan aşırı kilolu ve obez anovuluar hastalar: antropometrik indekslerde, yumurtalık fizyolojisinde ve diyetin neden olduğu doğurganlık oranında paralel iyileşmeler. *Hum Reprod* 2003; 18:1928.
54. Pasquali R, Gambineri A, Cavazza C, ve diğeri. Polikistik over sendromlu obez kadınlarda uzun vadeli yaşam tarzı müdahalesine yanıt vermede heterojenlik ve öngörülebilirlik. *Eur J Endocrinol* 2011; 164:53.
55. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, ve diğeri. Morbid obezite ile ilişkili polikistik over sendromu, bariatrik cerrahinin neden olduğu kilo kaybından sonra çözülebilir. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6364.
56. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, ve diğeri. Polikistik over sendromlu obez hastalarda kombine yaşam tarzı değişikliği ve metformin. Randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli bir çalışma. *Hum Reprod* 2006; 21:80.
57. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Botella Carretero JJ. Şiddetli obez erkek ve kadınlarda 'obezite ile ilişkili gonadal disfonksiyonun' prevalansı ve bariatrik cerrahi sonrası çözümü: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Hum Reprod Güncellemesi* 2017; 23:390.
58. Christ JP, Falcone T. Bariatrik Cerrahi, Polikistik Over Sendromlu (PKOS) Kadınlarda Hiperandrojenizmi, Adet Düzensizliklerini ve Metabolik Disfonksiyonu İyileştiriyor. *Obes Cerrahisi* 2018; 28:2171.
59. Dunaif A, Scott D, Finegood D, ve diğeri. İnsülin duyarlılaştırıcı ajan troglitazon, polikistik over sendromunda metabolik ve üreme anormalliklerini iyileştirir. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3299.
60. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, ve diğeri. Troglitazon, polikistik over sendromlu kadınlarda insülin etkisi, insülin sekresyonu, yumurtalık steroidogenezi ve fibrinolizdeki kusurları iyileştirir. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2108.
61. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, ve diğeri. Polikistik over sendromunda D-chiro-inositol'ün yumurtlama ve metabolik etkileri. *N Engl J Med* 1999; 340:1314.
62. Sepilian V, Nagamani M. Polikistik over sendromlu ve şiddetli insülin direnci olan obez kadınlarda rosiglitazonun etkileri. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:60.
63. Brettenthaler N, De Geyter C, Huber PR, Keller U. İnsülin duyarlılaştırıcı pioglitazonun polikistik over sendromlu kadınlarda insülin direnci,

- hiperandrojenizm ve yumurtlama fonksiyon bozukluğu üzerine etkisi. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3835.
64. Ortega-González C, Luna S, Hernández L, ve diğerleri. Polikistik over sendromu olan obez, insüline dirençli kadınlarda serum androjen ve insülin direncinin metformin ve pioglitazona verdiği yanıtlar. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1360.
 65. Rautio K, Tapanainen JS, Ruukonen A, Morin-Papunen LC. PKOS'lu aşırı kilolu kadınlarda rosiglitazonun endokrin ve metabolik etkileri: randomize, plasebo kontrollü bir çalışma. *Hum Reprod* 2006; 21:1400.
 66. Nylander M, Frøssing S, Clausen HV, ve diğerleri. Polikistik over sendromunda liraglutidin yumurtalık fonksiyon bozukluğu üzerindeki etkileri: randomize bir klinik çalışma. *Reprod Biomed Çevrimiçi* 2017; 35:121.
 67. Lamos EM, Malek R, Davis SN. Polikistik over sendromunun tedavisinde GLP-1 reseptör agonistleri. *Uzman Rev Clin Pharmacol* 2017; 10:401.
 68. Godsland IF, Walton C, Felton C, ve diğerleri. Oral kontraseptif kullanıcılarında insülin direnci, sekresyonu ve metabolizması. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:64.
 69. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, ve diğerleri. Polikistik over sendromlu genç kadınlarda metabolik sendromun doğal seyri ve uzun süreli östrojen-progestagen tedavisinin etkisi. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:517.
 70. Korytkowski MT, Mogan M, Horwitz MJ, Berga SL. Polikistik over sendromlu kadınlarda oral kontraseptiflerin metabolik etkileri. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3327.
 71. Cibula D, Sindelka G, Hill M, ve diğerleri. Düşük androjenik progestin içeren oral kontraseptiflerle tedavi sırasında polikistik over sendromlu obez olmayan kadınlarda insülin duyarlılığı. *Hum Reprod* 2002; 17:76.
 72. Costello MF, Shrestha B, Eden J, ve diğerleri. Polikistik over sendromunda metformin ve oral kontraseptif hap: bir Cochrane incelemesi. *Hum Reprod* 2007; 22:1200.
 73. Tasali E, Chapotot F, Leproult R, ve diğerleri. Obstrüktif uyku apnesinin tedavisi, polikistik over sendromlu genç obez kadınlarda kardiyometabolik fonksiyonu iyileştirir. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:365.
 74. Gangale MF, Miele L, Lanzzone A ve diğerleri. Uzun süreli metformin tedavisi, polikistik over sendromlu genç hiperinsülinemik aşırı kilolu hastalarda metabolik sendromun prevalansını ve karaciğer tutulumunu azaltabilir. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75:520.
 75. Brown AJ, Tendler DA, McMurray RG, Setji TL. Polikistik over sendromu ve şiddetli alkolsüz steatohepatit: ılımlı kilo kaybı ve egzersizin karaciğer biyopsi bulguları üzerindeki yararlı etkisi. *Endocr Uygulaması* 2005; 11:319.
 76. Greenwood EA, Pasch LA, Cedars MI, ve diğerleri. Polikistik over sendromunda depresyon, semptom deneyimi ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219:279.e1.
 77. Zhuang J, Wang X, Xu L ve diğerleri. Polikistik over sendromu için antidepresanlar. *Cochrane Veritabanı Sistemi Rev* 2013; :CD008575.
 78. Legro RS, Dodson WC, Kunselman AR, et al. Benefit of Delayed Fertility Therapy With Preconception Weight Loss Over Immediate Therapy in Obese Women With PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:2658.

79. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371:119.
80. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89:505.
81. Kelly AC, Jewelewicz R. Alternate regimens for ovulation induction in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1990; 54:195.
82. White DM, Polson DW, Kiddy D, et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3821.
83. Ghazeeri G, Kutteh WH, Bryer-Ash M, et al. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79:562.
84. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, et al. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2004; 82:893.
85. Gill S, Taylor AE, Martin KA, et al. Specific factors predict the response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2428.
86. Wu XK, Stener-Victorin E, Kuang HY, et al. Effect of Acupuncture and Clomiphene in Chinese Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317:2502.
87. Lim CE, Ng RW, Xu K, et al. Acupuncture for polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; :CD007689.
88. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD001122.
89. Moazami Goudarzi Z, Fallahzadeh H, Aflatoonian A, Mirzaei M. Laparoscopic ovarian electrocautery versus gonadotropin therapy in infertile women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Reprod Med* 2014; 12:531.
90. Seow KM, Juan CC, Hwang JL, Ho LT. Laparoscopic surgery in polycystic ovary syndrome: reproductive and metabolic effects. *Semin Reprod Med* 2008; 26:101.
91. Palomba S, Falbo A, Carrillo L, et al. Metformin reduces risk of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovary syndrome during gonadotropin-stimulated in vitro fertilization cycles: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2011; 96:1384.
92. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD006105.
93. Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG* 2013; 120:267.
94. Wu Y, Tu M, Huang Y, et al. Association of Metformin With Pregnancy Outcomes in Women With Polycystic Ovarian Syndrome Undergoing In Vitro

- Fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e2011995.
95. Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Dan Med Bull* 1990; 37:249.
 96. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid* 2000; 10:321.
 97. Targovnik HM. Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. In: *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 10th ed, Braverman LE, Cooper DS (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2013. p.74.
 98. Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. (First of two parts). *N Engl J Med* 1979; 301:239.
 99. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2006; 116:2571.
 100. Sabatino L, Vassalle C, Del Seppia C, Iervasi G. Deiodinases and the Three Types of Thyroid Hormone Deiodination Reactions. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021; 36:952.
 101. Duntas LH. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5180.
 102. Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocr Rev* 1984; 5:151.
 103. Accorroni A, Saponaro F, Zucchi R. Tissue thyroid hormones and thyronamines. *Heart Fail Rev* 2016; 21:373.
 104. Bianco AC, Kim BW. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism/implications of deiodination for thyroid hormone action. In: *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 10th ed, Braverman LE, Cooper DS (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2013. p.103.
 105. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 1981; 2:87.
 106. Shupnik MA, Ridgway EC, Chin WW. Molecular biology of thyrotropin. *Endocr Rev* 1989; 10:459.
 107. Dyess EM, Segerson TP, Liposits Z, et al. Triiodothyronine exerts direct cell-specific regulation of thyrotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1988; 123:2291.
 108. Ross DS, Ardisson LJ, Meskell MJ. Measurement of thyrotropin in clinical and subclinical hyperthyroidism using a new chemiluminescent assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:684.
 109. Cappola AR. The Thyrotropin Reference Range Should Be Changed in Older Patients. *JAMA* 2019; 322:1961.
 110. Ekins R. The free hormone hypothesis and measurement of free hormones. *Clin Chem* 1992; 38:1289.
 111. Van Uytfanghe K, Ehrenkranz J, Halsall D, et al. Thyroid Stimulating Hormone and Thyroid Hormones (Triiodothyronine and Thyroxine): An American Thyroid Association-Commissioned Review of Current Clinical and Laboratory Status. *Thyroid* 2023; 33:1013.
 112. Weiss RE, Refetoff S. Effect of thyroid hormone on growth. Lessons from the syndrome of resistance to thyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:719.

- 113.Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med* 2014; 127:691.
- 114.Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 2014; 94:355.
- 115.Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2012; 122:3035.
- 116.Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev* 1989; 10:366.
- 117.Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:885.
- 118.Squizzato A, Romualdi E, Büller HR, Gerdes VE. Clinical review: Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2415.
- 119.Green ST, Ng JP. Hypothyroidism and anaemia. *Biomed Pharmacother* 1986; 40:326.
- 120.Cinemre H, Bilir C, Gokosmanoglu F, Bahcebasi T. Hematologic effects of levothyroxine in iron-deficient subclinical hypothyroid patients: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:151.
- 121.Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327:94.
- 122.Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1026.
- 123.Laroche CM, Cairns T, Moxham J, Green M. Hypothyroidism presenting with respiratory muscle weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:472.
- 124.Ladenson PW, Goldenheim PD, Ridgway EC. Prediction and reversal of blunted ventilatory responsiveness in patients with hypothyroidism. *Am J Med* 1988; 84:877.
- 125.Shafer RB, Prentiss RA, Bond JH. Gastrointestinal transit in thyroid disease. *Gastroenterology* 1984; 86:852.
- 126.Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, et al. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3915.
- 127.Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A, et al. Association Between Primary Hypothyroidism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2018; 28:1270.
- 128.Carani C, Isidori AM, Granata A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6472.
- 129.Giordano N, Santacroce C, Mattii G, et al. Hyperuricemia and gout in thyroid endocrine disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:661.
- 130.O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:860.
- 131.Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:885.
- 132.KIRKEBY K, HANGAARD G, LINGJAERDE P. THE PIGMENTATION OF THYROTOXIC PATIENTS. *Acta Med Scand* 1963; 174:257.
- 133.Bilezikian JP, Loeb JN. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on alpha- and beta-adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. *Endocr Rev* 1983; 4:378.
- 134.Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1026.

135. Iglesias P, Acosta M, Sánchez R, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in patients with hyperthyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:66.
136. Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid* 1994; 4:319.
137. Fatourechi V, Ahmed DD, Schwartz KM. Thyroid acropachy: report of 40 patients treated at a single institution in a 26-year period. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5435.
138. O'Brien T, Katz K, Hodge D, et al. The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46:17.
139. Reasner CA. Autoimmune thyroid disease and type 1 diabetes. *Diabetes Reviews* 1993; 1:343.
140. Mercé J, Ferrás S, Oltra C, et al. Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: a prospective Doppler echocardiographic study. *Am J Med* 2005; 118:126.
141. Ch'ng CL, Biswas M, Benton A, et al. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:303.
142. Dalla Costa M, Mangano FA, Betterle C. Thymic hyperplasia in patients with Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 2014; 37:1175.
143. Nightingale S, Vitek PJ, Himsworth RL. The haematology of hyperthyroidism. *Q J Med* 1978; 47:35.
144. Evered DC, Hayter CJ, Surveyor I. Primary polydipsia in thyrotoxicosis. *Metabolism* 1972; 21:393.
145. Ridgway EC, Maloof F, Longcope C. Androgen and oestrogen dynamics in hyperthyroidism. *J Endocrinol* 1982; 95:105.
146. Hudson RW, Edwards AL. Testicular function in hyperthyroidism. *J Androl* 1992; 13:117.
147. Stern RA, Robinson B, Thorner AR, et al. A survey study of neuropsychiatric complaints in patients with Graves' disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8:181.
148. V T, ME, Ö Y, ME, M K. Polikistik over sendromu tanısı konmuş 89 hastanın biyokimyasal, hormonal kan parametrelerinin ve klinik bulgularının incelenmesi. *EJM*. 2011;50(3):179-82.
149. Saadia Z. Follicle Stimulating Hormone (LH: FSH) Ratio in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) - Obese vs. Non- Obese Women. *Med Arch*. 2020 Aug;74(4):289-293. doi: 10.5455/medarh.2020.74.289-293. PMID: 33041447; PMCID: PMC7520057.
150. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016 Jul 16;14(1):38. doi: 10.1186/s12958-016-0173-x. PMID: 27423183; PMCID: PMC4947298.
151. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019 Sep 9;13:1179558119871921. doi: 10.1177/1179558119871921. PMID: 31523136; PMCID: PMC6734626.

152. Palomba S, Colombo C, Busnelli A, Caserta D, Vitale G. Polycystic ovary syndrome and thyroid disorder: a comprehensive narrative review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Aug 11;14:1251866. doi: 10.3389/fendo.2023.1251866. PMID: 37635968; PMCID: PMC10453810.
153. Fan H, Ren Q, Sheng Z, Deng G, Li L. The role of the thyroid in polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Oct 5;14:1242050. doi: 10.3389/fendo.2023.1242050. PMID: 37867519; PMCID: PMC10585146.
154. Yang H, Di J, Pan J, Yu R, Teng Y, Cai Z, Deng X. The Association Between Prolactin and Metabolic Parameters in PCOS Women: A Retrospective Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 12;11:263. doi: 10.3389/fendo.2020.00263. PMID: 32477263; PMCID: PMC7235367.
155. Christodouloupoulou V, Trakakis E, Pergialiotis V, Peppas M, Chrelias C, Kassanos D, Papantoniou N. Clinical and Biochemical Characteristics in PCOS Women With Menstrual Abnormalities. *J Family Reprod Health*. 2016 Dec;10(4):184-190. PMID: 28546817; PMCID: PMC5440817.
156. Abdelazim IA, Amer OO, Farghali M. Common endocrine disorders associated with the polycystic ovary syndrome. *Prz Menopauzalny*. 2020 Dec;19(4):179-183. doi: 10.5114/pm.2020.101948. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33488329; PMCID: PMC7812530.
157. Kumar AN, Naidu JN, Satyanarayana U, Ramalingam K, Anitha M. Metabolic and Endocrine Characteristics of Indian Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Fertil Steril*. 2016 Apr-Jun;10(1):22-8. doi: 10.22074/ijfs.2016.4764. Epub 2016 Apr 5. PMID: 27123196; PMCID: PMC4845525.
158. Grintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Increased risk of thyroid disease in Danish women with polycystic ovary syndrome: a cohort study. *Endocr Connect*. 2019 Oct 1;8(10):1405-1415. doi: 10.1530/EC-19-0377. PMID: 31518989; PMCID: PMC6826171.