

نقش کم کاری تیروئید بر مورفولوژی تخمدان و رحم در سونوگرافی زنان در سنین باروری

دکتر نازنین فرشچیان^{۱*}، دکتر رزیتا ناصری^۲، دکتر نیکزاد فرشچیان^۳، پریسا بهرامی کمانگر^۴، دکتر منصور رضایی^۵

۱. دانشیار گروه رادیولوژی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۲. دانشیار گروه داخلی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۳. استادیار گروه گوش و حلق و بینی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۴. پژوهشیار گروه رادیولوژی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۵. استاد گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقاء سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۲/۰۷

خلاصه

مقدمه: هیپوتیروئیدی یک سندرم بالینی ناشی از کمبود هورمون‌های تیروئیدی است که می‌تواند در تولید مثل تأثیرگذار باشد. مطالعه حاضر با توجه به شیوع هیپوتیروئیدی و نازایی با هدف بررسی نقش هیپوتیروئیدی بر مورفولوژی رحم و تخمدان انجام شد.

روش کار: در این مطالعه هم‌گروهی که در سال ۱۳۹۶ در درمانگاه بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه انجام شد، ۱۶۱ زن مبتلا به هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال که بر اساس سطح TSH سرم انتخاب شده بودند، به‌عنوان گروه مواجهه و ۱۶۱ زن سالم به‌صورت هم‌تا شده به‌عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. در روز چهاردهم سیکل ماهیانه از رحم و تخمدان هر دو گروه سونوگرافی گرفته شد و اطلاعات به‌دست آمده در فرم مخصوص جمع‌آوری داده‌ها وارد شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون‌های آماری فیشر، کولموگروف اسمیرنوف و تی مستقل انجام گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در گروه مواجهه نسبت به گروه شاهد به‌طور معنی‌داری بی‌نظمی قاعدگی ($p=۰/۰۱$)، کاهش تعداد بارداری یا عدم آن ($p=۰/۰۱۷$)، افزایش ضخامت آندومتر ($p=۰/۰۱$)، افزایش حجم و تعداد فولیکول‌های تخمدان‌ها و کاهش سایز فولیکول‌های تخمدان ($p=۰/۰۱$) مشاهده شد، اما هیپوتیروئیدی نقشی در اندازه رحم نداشت ($p=۰/۴۰۶$).
نتیجه‌گیری: هیپوتیروئیدی با افزایش حجم تخمدان‌ها، تعداد فولیکول‌ها و کاهش سایز فولیکول‌ها سبب تغییر مورفولوژی تخمدان‌ها، مشابه اختلال تخمدان پلی‌کیستیک شده و می‌تواند علتی برای نامنظمی قاعدگی در زنان سنین باروری باشد.

کلمات کلیدی: سونوگرافی، نازایی، هیپوتیروئیدی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر نازنین فرشچیان؛ دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. تلفن: ۰۸۳-۳۴۲۷۶۳۱۰؛ پست الکترونیک: n_farshchian2000@yahoo.com

مقدمه

تولید مثل، یک روند حیاتی برای ادامه زندگی است که نیاز به سازمان‌بندی صحیح اندوکرینی دارد. در واقع در تمام مراحل پروسه تولیدمثل (یعنی از بلوغ فولیکول‌های تخمدانی تا لانه‌گزینی جنین) عملکرد صحیح غدد درون‌ریز مناسب از جمله سطح طبیعی هورمون‌های تیروئیدی بسیار مهم است (۱). اختلال در سطح این هورمون‌ها می‌تواند سبب ناباروری شود. برای مثال به ارتباط کم‌کاری تیروئید با طیف وسیعی از ناهنجاری‌های تولیدمثلی، از تکامل غیرطبیعی دستگاه تولید مثل تا اختلال در قاعدگی و ناباروری اشاره شده است (۲). از علل شایع ایجادکننده هیپوتیروئیدی می‌توان به کمبود ید، بیماری‌های اتوایمیون و یا ایاتروژنیک (ناشی از اقدامات درمانی هیپرتیروئیدی)، اختلال عملکرد هیپوتالاموس، نئوپلاسم، سارکوئیدوز، سل، پرتودرمانی، جراحی هیپوفیز و نکرور هیپوفیز پس از زایمان اشاره کرد. شیوع این بیماری، ۴ مورد در هر ۱۰۰۰ زن و ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ مرد است و این اختلال در برخی جمعیت‌های خاص از قبیل ژاپنی‌ها شیوع بیشتری دارد که احتمالاً علت آن، وجود عوامل خاص ژنتیکی و رژیم غذایی حاوی ید فراوان می‌باشد (۳). کم‌کاری ساب‌کلینیکال تیروئید وضعیتی است که در آن افزایش سطح تیروتروپین سرم (TSH) در ترکیب با سطح طبیعی T4 آزاد وجود دارد. این بیماری در ۳-۸٪ جمعیت عمومی رخ می‌دهد و شیوع آن در میان افراد متفاوت با افزایش سن، کمبود ید و جنس مؤنث بالاتر می‌رود (۴، ۵).

در هیپوتیروئیدی، پاک‌سازی آندروسترون دیون و استرون کاهش می‌یابد، درحالی‌که آروماتیزاسیون محیطی آندروسترون دیون افزایش می‌یابد. به‌علاوه ظرفیت اتصال گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی^۲ (SHBG) کاهش می‌یابد، در نتیجه غلظت پلاسمایی تستوسترون توتال و استرادیول کاهش و قسمت آزاد این هورمون‌ها افزایش می‌یابد. همچنین

ممکن است هیپوتیروئیدی با مختل کردن پاسخ LH به اثر تخریبی TRH، سبب افزایش سطح پرولاکتین سرم شود. از آنجا که پرولاکتین ترشح ضربانی هورمون آزادکننده گنادوتروپین^۳ (GnRH) را مختل می‌کند؛ این امر می‌تواند منجر به اختلال در تخمک‌گذاری شود. به‌همین دلیل کمبود هورمون‌های تیروئیدی با عدم کفایت جسم زرد و کاهش ترشح پروژسترون در فاز لوتئال چرخه قاعدگی، سبب بی‌نظمی قاعدگی (بیشتر به‌صورت اولیگومنوره)، اختلال در فعالیت تخمدان‌ها و تخمک‌گذاری و نازایی می‌شوند (۶).

سونوگرافی، وسیله تشخیصی بی‌ضرر و کاربردی در تمام رشته‌های پزشکی به‌ویژه رشته تخصصی زنان و زایمان می‌باشد. به‌علاوه سونوگرافی نقش مهمی در افتراق ندول‌های خوش‌خیم و بدخیم تیروئید دارد و بسیاری از تشخیص‌ها و تصمیم‌گیری‌ها در پزشکی بر مبنای گزارش سونوگرافی انجام می‌شود (۷-۹). لذا با توجه به اهمیت هورمون‌های تیروئیدی در باروری، مطالعه حاضر با هدف بررسی مقایسه‌ای مورفولوژی تخمدان و رحم زنان در سنین باروری مبتلا به کم‌کاری تیروئید با زنان سالم با سونوگرافی انجام شد.

روش کار

در این مطالعه هم‌گروهی که در سال ۱۳۹۶ در درمانگاه بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه انجام شد، ۱۶۱ زن مبتلا به هیپوتیروئیدی ساب‌کلینیکال که توسط متخصص غدد همکار طرح با روش نمونه‌گیری آسان و بر اساس سطح TSH سرم انتخاب شده بودند، به‌عنوان گروه مواجهه و ۱۶۱ زن سالم به‌صورت هم‌تا شده (از لحاظ شاخص توده بدنی و جنس) به‌عنوان گروه شاهد انتخاب شدند.

محاسبه حجم نمونه بر اساس رفرنس‌های موجود با توجه به میانگین و انحراف معیار حجم تخمدان در گروه زنان با کم‌کاری تیروئید (۱۱/۷۸±۴/۹۸) و در گروه زنان سالم (۱۲/۹۶±۱/۹۲)، حداقل اندازه نمونه با اطمینان ۹۵٪ و توان ۸۰٪ با استفاده از فرمول مقایسه

¹ Thyroid stimulating hormone

² Sex Hormone Binding Globulin

³ Gonadotropin-releasing hormone

میانگین دو جامعه، ۱۶۱ نمونه در گروه مورد و ۱۶۱ نمونه در گروه شاهد و در کل حجم نمونه ۳۲۲ نفر به دست آمد (۱۰، ۱۱).

معیارهای ورود به این مطالعه در دو گروه شامل: بودن در سن باروری و روز چهاردهم سیکل ماهیانه و در گروه مورد شامل: کم کاری تیروئید ساب کلینیکال (سطح TSH بیشتر از ۵)، عدم استفاده از داروهای محرک تخمک گذاری، عدم شروع درمان هیپوتیروئیدی و بیماری‌های دیگر و معیارهای خروج از مطالعه در هر دو گروه شامل: استفاده از داروهای محرک تخمک گذاری و وجود بیماری‌های سیستمیک دیگر (شامل دیابت، فشارخون) بود. این افراد با رضایت ورود به طرح، جهت انجام سونوگرافی از رحم و تخمدان‌ها به بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه ارجاع داده شدند. سونوگرافی توسط دستگاه سونوگرافی Medison مدل A30 Accuvix در روز چهاردهم قاعدگی برای هر دو گروه به صورت ابدومینال به عمل آمد. حجم تخمدان با استفاده از آپشن والیوم دستگاه سونوگرافی محاسبه گردید. اطلاعات و یافته‌های هر دو گروه شامل: سن بیمار، نظم قاعدگی، سابقه و تعداد حاملگی، حجم تخمدان، تعداد و سایز فولیکول‌های تخمدان‌ها، وجود کیست در تخمدان، ابعاد رحم، ضخامت آندومتر و سطح سرمی TSH در فرم مخصوص جمع‌آوری داده‌ها وارد شد.

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. به منظور تجزیه و تحلیل آماری از جدول فراوانی (تعداد و درصد) یک و دوبعدی برای خلاصه‌سازی متغیرهای

کیفی و از میانگین و انحراف معیار برای خلاصه‌سازی متغیرهای کمی استفاده شد. برای مقایسه دو گروه از نظر متغیرهای کیفی از آزمون کای دو یا آزمون دقیق فیشر (حسب مورد) و برای مقایسه سایر متغیرها بعد از انجام آزمون کولموگروف اسمیرنوف از آزمون تی مستقل یا آزمون یومن‌ویتنی (بر حسب مورد) استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی دو گروه مورد و شاهد شامل ۱۶۱ زن مبتلا به هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال و ۱۶۱ زن سالم و در سن باروری صورت گرفت. هر دو گروه از لحاظ متغیرهای سن بیمار، حجم تخمدان، تعداد فولیکول‌های تخمدان، سایز فولیکول‌های تخمدان، وجود کیست در تخمدان، ابعاد رحم، ضخامت آندومتر، نظم قاعدگی، سطح سرمی TSH و باروری بررسی شدند.

در این مطالعه سن افراد در گروه مواجهه (۳۰/۰۲±۶/۹۴۹ سال) دارای توزیع نرمال بود، ولی در گروه کنترل (۲۷/۹۹±۷/۱۹۰ سال) دارای توزیع نرمال نبود (به ترتیب $p=۰/۱۸۶$ و $p=۰/۰۱$). سایر متغیرهای این مطالعه دارای توزیع غیرنرمال بودند ($p<۰/۰۰۱$).

یافته‌ها نشان داد شیوع نامنظمی قاعدگی در گروه با کم کاری تیروئید به طور معناداری بالاتر بود ($p=۰/۰۰۱$). بر اساس نتایج آزمون کای اسکوئر، وجود یا عدم وجود کیست در تخمدان‌ها ارتباط معنی‌داری با کم کاری تیروئید نداشت ($p=۰/۲۷۷$) (جدول ۱).

جدول ۱- فراوانی مشخصه‌های دو گروه مورد و شاهد

متغیر	فراوانی (درصد)		سطح معنی‌داری
	مورد	شاهد	
قاعدگی	منظم	۱۱۴ (۷۰/۸)	۰/۰۱۰
	نامنظم	۴۷ (۲۹/۲)	
کیست تخمدان	بله	۱۴ (۸/۷)	۰/۲۷۷
	خیر	۱۴۱ (۸۷/۶)	

حجم تخمدان در دو گروه مطالعه با هم مقایسه گردید که نتایج آن در جدول ۲ نشان داده شده است.

متغیرهای سن، سطح TSH، تعداد بارداری، ضخامت آندومتر، طول و عرض رحم، اندازه و تعداد فولیکول‌ها و

جدول ۲- مقایسه میانگین رتبه‌های متغیرهای مورد نظر در دو گروه

معنی‌داری	میانگین رتبه‌ها		میانه (IQR)		سطح
	شاهد	مورد	شاهد	مورد	
۰/۰۰۱	۸۹/۶۴	۲۳۳/۳۶	۸/۰۰ (۳)	۵/۰۰ (۲)	ضخامت آندومتر
۰/۶۵۸	۱۶۳/۷۸	۱۵۹/۲۲	۳۳/۰۰ (۶)	۳۲/۰۰ (۶)	عرض رحم
۰/۴۰۶	۱۶۵/۸۰	۱۵۷/۲۰	۸۲/۰۰ (۹)	۸۲/۰۰ (۱۰)	طول رحم
۰/۰۰۱	۲۲۳/۸۵	۹۹/۱۵	۱۵/۰۰ (۸)	۹/۰۰ (۲)	اندازه بزرگ‌ترین فولیکول
۰/۰۰۱	۲۰۲/۵۶	۱۲۰/۴۴	۵/۰۰ (۵)	۵/۰۰ (۱)	اندازه کوچک‌ترین فولیکول
۰/۰۰۱	۱۰۰/۳۹	۲۲۲/۶۱	۵/۰۰ (۳)	۱۱/۰۰ (۷)	تعداد فولیکول‌های تخمدان چپ
۰/۰۰۱	۱۰۴/۵۶	۲۱۸/۴۴	۴/۰۰ (۳)	۱۰/۰۰ (۶)	تعداد فولیکول‌های تخمدان راست
۰/۰۰۱	۸۶/۴۹	۲۳۶/۵۱	۱۳/۰۰ (۴)	۳۰/۰۰ (۵)	حجم تخمدان چپ
۰/۰۰۱	۸۸/۲۶	۲۳۴/۷۴	۱۱/۰۰ (۳)	۲۶/۰۰ (۱۸)	حجم تخمدان راست
۰/۰۰۱	۸۱/۰۰	۲۴۲/۰۰	۱/۰۰ (۰)	۶/۰۰ (۲)	سطح TSH
۰/۰۱۷	۱۷۲/۷۳	۱۵۰/۲۷	۱/۰۰ (۱)	۰/۰۰ (۱)	تعداد بارداری
۰/۰۱	۲۷/۹۹	۳۰/۰۲	۲۸/۰۰ (۱۰)	۳۰/۰۰ (۱۰)	سن

*آزمون یو من‌ویتنی

متغیرهای سن بیمار، نظم قاعدگی، سطح سرمی TSH، باروری، حجم، تعداد و سایز فولیکول‌ها و وجود کیست در تخمدان‌ها، ابعاد رحم و ضخامت آندومتر بررسی شدند. یافته‌های مطالعه حاضر همانند نتایج مطالعه یورمی و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد هیپوتیروئیدسم سبب اختلالات قاعدگی و کاهش باروری می‌شود (۲۰). به‌علاوه نتایج مطالعه حاضر نشان داد وجود یا عدم وجود کیست در تخمدان‌ها، ارتباط معنی‌داری با کم‌کاری تیروئید ندارد. این نتیجه برخلاف نتایج مطالعات گذشته بود (۱۳، ۲۳-۲۱).

از نتایج دیگر مطالعه حاضر، افزایش حجم تخمدان به‌دلیل کم‌کاری تیروئید بود که این نتیجه با نتایج مطالعات گذشته هم‌راستا بود (۱۳، ۱۴، ۱۸، ۲۲). همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد کم‌کاری تیروئید می‌تواند سبب افزایش تعداد فولیکول‌ها در تخمدان‌ها و برخلاف مطالعه هو و همکاران (۲۰۱۳) کاهش سایز فولیکول‌های تخمدان (راست و چپ) شود (۱۷). همچنین بر اساس نتایج مطالعه حاضر، هیپوتیروئیدسم اثری بر روی اندازه رحم شامل طول و عرض آن ندارد، اما می‌تواند سبب کاهش ضخامت آندومتر شود که این یافته برخلاف مطالعات گذشته بود (۱۷).

تفاوت در نتایج به‌دست آمده می‌تواند به‌دلیل تفاوت در حجم نمونه‌ها و یا زمان انجام سونوگرافی و چگونگی طراحی تحقیق باشد. همچنین در این مطالعه سن گروه مواجهه از گروه کنترل بیشتر بود و این مسأله می‌تواند

بر اساس نتایج آزمون یو من‌ویتنی، هیپوتیروئیدی به‌طور معنی‌داری موجب کاهش تعداد بارداری یا عدم آن، کاهش ضخامت آندومتر، افزایش تعداد فولیکول‌های تخمدان‌ها و افزایش حجم تخمدان‌ها و در مقابل سبب کاهش سایز فولیکول‌های تخمدان می‌شود ($p < 0.05$). در ضمن اثری بر اندازه رحم ندارد ($p > 0.05$).

بحث

هیپوتیروئیدی، یک سندرم بالینی ناشی از کمبود هورمون‌های تیروئیدی می‌باشد و شیوع آن در زنان ۴ برابر مردان است و این اختلال در برخی جمعیت‌های خاص به‌علت وجود زمینه ژنتیکی و رژیم غذایی حاوی ید فراوان شیوع بیشتری دارد (۳). هیپوتیروئیدی ممکن است به‌دلیل افزایش سطح پرولاکتین سرم، سبب بی‌نظمی قاعدگی (بیشتر به‌صورت اولیگومنوره)، اختلال در فعالیت تخمدان‌ها و تخمک‌گذاری و نازایی شود (۶).

در تعدادی از مطالعات قبلی به تغییرات مورفولوژی تخمدان زنان مبتلا به کم‌کاری تیروئید، از جمله سندرم تخمدان پلی‌کیستیک^۱ (PCOS)، کیست، میگزدم، بزرگی و چرخش تخمدان اشاره شده است (۱۹-۱۱). در مطالعه حاضر که بر روی دو گروه آزمایش و کنترل شامل ۱۶۱ زن مبتلا به هیپوتیروئیدی کلینیکال و ۱۶۱ زن سالم و در سن باروری انجام شد، دو گروه از لحاظ

¹ Polycystic ovary syndrome

بر روی نتایج اثرگذار باشد که به‌عنوان محدودیت پذیرفته می‌شود.

پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی اثرات داروهای مصرفی برای درمان هیپوتیروئیدی بر مورفولوژی تخمدان‌ها بررسی گردد تا تغییرات مورفولوژیک تخمدان از لحاظ برگشت‌پذیری آنها بررسی شود. همچنین اثر هیپوتیروئیدی بر سطح هورمون‌های جنسی و ایجاد نازایی مورد بررسی قرار گیرد تا نقش هیپوتیروئیدی بر ایجاد نازایی مشخص گردد.

نتیجه‌گیری

هیپوتیروئیدی سبب تغییر مورفولوژی تخمدان به شکل افزایش تعداد فولیکول‌های تخمدان، افزایش حجم تخمدان‌ها و در مقابل سبب کاهش سایز فولیکول‌های تخمدان می‌شود و در نتیجه می‌تواند سبب نازایی در

زنان سنین باروری شود. کم‌کاری تیروئید می‌تواند سبب افزایش ضخامت آندومتر شود.

از نظر ملاحظات اخلاقی، این مطالعه با کد IR.KUMS.REC.1394.405 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه تصویب شد. در این مطالعه از بیماران رضایت‌نامه شرکت در پژوهش گرفته شد، بنابراین بیماران با رضایت شخصی وارد مطالعه شدند. همچنین هرگونه هزینه اضافی بر عهده مجری بوده و اطلاعات بیماران محرمانه بود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل پایان‌نامه با کد ۹۵۵۵۶ می‌باشد. بدین‌وسیله از همکاری واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه و همه کسانی که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Karaca N, Akpak YK. Thyroid disorders and fertility. *Int J Res Med Sci* 2015; 3(6):1299-304.
2. Bals-Pratsch M, De Geyter C, Müller T, Frieling U, Lerchl A, Pirke KM, et al. Episodic variations of prolactin, thyroid-stimulating hormone, luteinizing hormone, melatonin and cortisol in infertile women with subclinical hypothyroidism. *Hum Reprod* 1997; 12(5):896-904.
3. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19nd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. P.149-158.
4. Peeters RP. Subclinical hypothyroidism. *New England Journal of Medicine* 2017; 376(26):2556-65.
5. Fatourehchi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *In Mayo Clinic Proceedings* 2009; 84(1):65-71.
6. Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M, Balaiah D, Shah R. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J Postgrad Med* 1993; 39(3):137-41.
7. Farshchian N, Monifi F, Izadi B, Rahimi M. The concordance between thyroid nodules ultrasound, based on thyroid Imaging reporting and data systems, and fine needle aspiration. *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences* 2016; 19(7).
8. Rahimi M, Farshchian N, Rezaee E, Shahebrahimi K, Madani H. To differentiate benign from malignant thyroid nodule comparison of sonography with FNAC findings. *Pak J Med Sci* 2013; 29(1):77-80.
9. Callen PW. *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. 4th ed. Saunders, Philadelphia; 2000.
10. Usmani A, Rehman R, Qamar A. Effect of age on uterine and ovarian morphology with polycystic ovaries. *J Pak Med Assoc* 2014; 64(10):1119-22.
11. Huang R, Zheng J, Li S, Tao T, Liu W. Subclinical hypothyroidism in patients with polycystic ovary syndrome: distribution and its association with lipid profiles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 177:52-6.
12. Sridhar GR, Nagamani G. Hypothyroidism presenting with polycystic ovary syndrome. *J Assoc Physicians India* 1993; 41(2):88-90.
13. Hansen KA, Tho SP, Hanly M, Moretuzzo RW, McDonough PG. Massive ovarian enlargement in primary hypothyroidism. *Fertil Steril* 1997; 67(1):169-71.
14. Panico A, Lupoli GA, Fonderico F, Colarusso S, Marciello F, Poggiano MR, et al. Multiple ovarian cysts in a young girl with severe hypothyroidism. *Thyroid* 2007; 17(12):1289-93.
15. Baranowski E, Högl W. An unusual presentation of acquired hypothyroidism: the Van Wyk-Grumbach syndrome. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(3):537-42.
16. Nandi-Munshi D, Tridgell A, Taplin CE. Acute ovarian torsion and primary hypothyroidism. *Pediatrics* 2013; 132(1):e233-8.
17. Hu Y, Wang Q, Li G, Sun X, Liu C. Ultrasonic morphology of uterus and ovaries in girls with pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism. *Horm Metab Res* 2013; 45(9):669-74.

18. Yu Q, Wang JB. Subclinical Hypothyroidism in PCOS: Impact on Presentation, Insulin Resistance, and Cardiovascular Risk. *Biomed Res Int* 2016; 2016:2067087.
19. Sultan A, Velaga MR, Fleet M, Cheetham T. Cullen's sign and massive ovarian enlargement secondary to primary hypothyroidism in a patient with a normal FSH receptor. *Arch Dis Child* 2006; 91(6):509-10.
20. Urmi SJ, Begum SR, Fariduddin M, Begum SA, Mahmud T, Banu J, et al. Hypothyroidism and its Effect on Menstrual Pattern and Fertility. *Mymensingh Med J* 2015; 24(4):765-9.
21. Singh BM, Ammini AC, Kriplani A. Ovarian cyst in juvenile hypothyroidism. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271(3):262-3.
22. Campaner AB, Scapinelli A, Machado RO, Dos Santos RE, Beznos GW, Aoki T. Primary hypothyroidism presenting as ovarian tumor and precocious puberty in a prepubertal girl. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22(7):395-8.
23. Muderris II, Boztosun A, Oner G, Bayram F. Effect of thyroid hormone replacement therapy on ovarian volume and androgen hormones in patients with untreated primary hypothyroidism. *Ann Saudi Med* 2011; 31(2):145-51.