

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI  
Prof. Dr. Onur BİLGİN

**YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ UYGULAMALARINDA  
FOLİKÜLER SIVI TİROİD HORMONLARI  
VE ANTİKORLARININ GEBELİK BAŞARISINA  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Ömer DEMİRTAŞ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER**

**İZMİR - 2009**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yetişmemde büyük katkıları olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Onur BİLGİN'e ve tüm değerli hocalarıma Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlığı eğitimimdeki yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Tez çalışmam sırasında her konuda yol gösterici olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER'e çalışmanın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Ayşin AKDOĞAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize ilgi ve destekleri için teşekkür ederim. Yoğun çalışma süreci içinde bana her zaman destek olan başta sevgili eşim Dr. Gülşah SELVİ DEMİRTAŞ'a ve bugünlere gelmemi sağlayan değerli aileme teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. İnfertilite Nedenleri.....	3
2.2. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi .....	11
2.3. Tiroid Otoimmünitesi ve İnfertilite.....	20
3. MATERYAL ve METOD.....	29
4. BULGULAR .....	33
5. TARTIŞMA .....	38
6. SONUÇ.....	44
7. ÖZET .....	45
8. ABSTRACT .....	47
9. KAYNAKLAR .....	49

## KISALTMALAR

AFS	: American Fertility Society
AFA	: Antifosfolipid Antikorları
AKA	: Antikardiolipin Antikorları
ASA	: Anti Sperm Antikor
E <sub>2</sub>	: Estradiol
ELİSA	: Enzim Linked İmmunabsorbent Assays
ESHRE	: European Society of Human Reproduction Society
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
r-FSH	: Rekombinant Folikül Stimulan Hormon
GIFT	: Gamet İnter Fallopian Transfer
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
HCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HMG	: Human menapozal gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
HS	: Histeroskopi
ICSI	: İnteritoplazmik sperm enjeksiyonu
İUA	: İnteruterin Araç
IUI	: İnteruterin İnseminasyon
IVF	: İnter vitro fertilizasyon
İVİG	: İnter venöz İmmünglobulin
KOH	: Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon
LAK	: Lupus Antikoagulanı
LH	: Luteinizan Hormon
r-LH	: Rekombinant Luteinizan Hormon
Oİ	: Ovulasyon indüksiyonu
OİTH	: Otoimmün Tiroid Hastalığı
PKT	: Postkoital test
PIH	: Pelvik inflamatuvar hastalık
PKOS	: Polikistik over sendromu
PRL	: Prolaktin
SC	: Subkutan
SKH	: Subklinik Hipotiroidi
ST3	: Serbest Tiroksin
ST4	: Serbest Triiyodotironin
TG	: Tiroglobulin
TPO	: Tiroid peroksidaz
TRUSG	: Transrektal Ultrasonografi
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
USA	: United States of America
USG	: Ultrasonografi
WHO	: World Health Organization
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri

# 1. GİRİŞ

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süre ile korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide(haftada iki gün) bulunmalarına rağmen gebe kalamamasıdır(1). Üreme çağındaki çiftlerin %10- 15'inde infertiliteye rastlanır. İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri bir toplumdan diğerine farklılık gösterir. Çiftlerin %30-40'ında erkek, %40-50'sinde ise kadın infertilitesi mevcuttur. %10-15 çift ise günümüzdeki mevcut standart tanısal testler ile izah edilemeyen(açıklanamayan) infertiliteye sahiptir(1,2).

Son 20 yılda infertilite alanında çarpıcı gelişmeler ve değişiklikler olmuştur. Bunlardan birisi başarılı tedavi olasılığı ve üreme üzerinde temel çalışma olanaklarını arttıran YÜT'ün gelişmesi; diğeri ise YÜT hakkında medya tarafından bilgilendirilen çiftlerin sayısındaki artış ve buna paralel olarak yardım arayışı içinde olan çiftlerin başvurularındaki artıştır(3).

Yetmişli yıllardan itibaren uygulanmaya başlanan IVF ve 1992 den itibaren uygulanan ICSI yöntemleri erkek faktör infertilitesi başta olmak üzere günümüzde çeşitli nedenlere bağlı infertilitede umut ışığı olmuştur(4). YÜT uygulamalarının artışıdaki diğeri bir neden de, 35 yaş üzerinde olup infertilite konusunda yardım arayışı içinde olan kadınların sayısındaki artıştır. USA' da her beş kadından biri ilk çocuğuna 35 yaşından sonra sahip olmaktadır ki bu daha öncesine göre önemli bir değişikliktir. Bu artış, daha geniş bir evlenme yaş aralığından ve kadınların iş hayatına bağlı olarak gebeliklerini geciktirmelerinden kaynaklanmaktadır. İnfertilite sebebi olabilecek birçok neden vardır. Son zamanlarda daha sık gündeme gelen ve üzerinde giderek artan araştırmalar ile adından söz ettiren alanlardan birisi de otoimmünitedir. Bu grubun en sık karşılaşılan ve en tartışmalı sorununu ise tiroid otoimmünitesi oluşturmaktadır. Kadın infertilitesine sahip çiftlerde, fertil kadınlar ile karşılaştırıldığında belirgin olarak artmış otoimmün tiroid hastalık(OİTH) riski

vardır(5). Organ spesifik olan ya da olmayan otoantikörler ile infertilite ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir(6). Günümüzde birçok kadına ICSI' nünü da içeren yardımcı üreme teknikleri uygulanmaktadır. Spontan veya YÜT sonrası oluşan gebeliklerin %20-30'u gebelik kaybı ile sonuçlanmaktadır. Gebelik kaybı için genetik, enfeksiyöz, hormonal, otoimmün ve çevresel birçok risk faktörü tanımlanmıştır(7,8,9). Ötiroid kadınlarda otoimmünite ve subklinik tiroid disfonksiyonu varlığının artmış gebelik kaybı ile ilişkisi bilinmektedir(10).

YÜT başarısızlığı ile organ spesifik antikörler arasındaki ilişkiyi ilk kez Geva ve arkadaşları ortaya koymuştur(11). Bu ilk çalışmalar sonrası otoimmünite ile infertilite ve gebelik kayıpları arasında ilişki varlığı giderek artan bir ilgi alanı olmuştur. Organ spesifik antikörler arasında YÜT sonrası gebelik kayıpları ile en çok ilişkili olanı TPO-Ab titresidir(12). Ötiroid durumda iken otoimmün tiroid bulguları olan hastalarda tekrarlayan YÜT başarısızlık insidansı artmıştır(13,14). Bunların yanı sıra antitiroid antikörleri ile gebelik kayıpları arasında herhangi bir ilişki olmadığını öne süren yayınlar da bildirilmiştir(15).

Bu farklı bulguların ve birbirinden farklı sonuçların neden kaynaklandığı hep karanlıkta kalmıştır. Bugüne kadar folliküler sıvıdaki antitiroid antikörlerin gebelik üzerine etkileri hiç incelenmemiştir. Acaba serumda yüksek bulunan antitiroid antikör titresini yeterli seviyede folliküler ortamda bulunup folliküldeki oositi etkilemekte midir? Veya tam tersine folliküler sıvıda antikör pozitifliği, kan serum antikör düzeyleri ile nasıl bir korelasyon göstermektedir? Gebelik kaybına sebep olan belli bir folliküler antitiroid antikör seviyesi cut off değeri var mıdır? Bunlar cevap bekleyen sorulardır. Amacımız bu sorulara cevap bulmak ve böylece gerek maddi, gerekse manevi açıdan zor olan YÜT' ün başarısının artmasına katkıda bulunabilmek ve sağlıklı canlı çocuk sahibi olma insidansını arttırabilmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. İNFERTİLİTE NEDENLERİ

Gebelik, sağlıklı oosit ve sperm üretimi, reproduktif traktusta gametlerin bir araya gelebilmesi, oluşan embriyonun uterin kaviteye ulaşip endometriuma yerleşmesi ile gerçekleşir. Bu aşamalardaki aksaklıklar subfertilite olarak karşımıza çıkar. İnfertil çiftlerdeki reproduktif hastalıkların dağılımı bilimsel verilerden ziyade tarifsel gözlemlere ve hastalıklar hakkındaki varsayımlara dayanmaktadır. WHO'nun standart tanısal protokolleri kullanarak oluşturduğu verilere göre infertil çiftlerin %37'sinde kadın faktörü; %8'inde erkek faktörü, %35'inde her iki faktör birden bulunmuş, %5'inde de nedeni belirlenememiştir. %15'i gözlem sırasında gebe kalmıştır(16). Ancak pratikte gözlemlerimiz androlojik faktörün daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Fekondabiliteyi etkileyen durumlar 5 ana başlık altında toplanabilir:

- 1) Sağlıklı oosit üretimindeki anormallikler
- 2) Sperm, oosit ya da embriyonun transportunu engelleyen anatomik bozukluklar
- 3) Genetik nedenler
- 4) Sperm üretimindeki anormallikler
- 5) Açıklanamayan infertilite

#### 2.1.1. Oosit Üretimindeki Anormallikler

Kadın infertilitesinin en sık nedeni olup (%27) oosit üretimi ile ilgili en sık rastlanılan durumlar anovülasyon, oligoovülasyon, over foliküllerinin yaşlanmasıdır.

Ovülasyonunun olup olmadığının tespiti için bazı gösterge ve testler kullanılmaktadır:

Hikaye: Düzenli aylık menstürasyon gören ve meme hassasiyeti ya da dismenore gibi siklik semptomları olan hastalar tipik olarak ovülatuardır.

Bazal vücut ısısı ölçümü: Yataktan kalkmadan önceki sabah vücut ısısı ovülasyondan önce 36,5 °C'den az olup, normal luteal fazda 36,5 °C'nin üzerinde olan ısı artışı 10 gün sürer. Progesteronun termojenik etkisi sonucu, vücut ısısında 0,2-0,3 °C artış izlenir. Bu bifazik patern hemen hemen her zaman ovülasyonla ilintilidir.

Mid luteal progesteron ölçümü: Orta luteal fazda 10 ng/ml olan progesteron seviyesi fazdaki endometrial histoloji ile uyumludur. Progesteronun pulsatil karakterinden dolayı siklusun 20-24 günleri arasında en az 3 örnekle serum progesteron tayini gerekir(17).

USG: Dominant folikülün varlığı ve çatlamasının ultrasonografik olarak tespit edilmesi ovülasyonun olduğunu göstermektedir.

LH: Seri LH ölçümlerinde LH yükselmesinin oluşması ovülatuar siklus olabileceğini gösterir

Endometrial biyopsi: Biyopside sekretuar değişikliklerin gözlenmesi ovülasyonunun göstergesidir, ayrıca luteal faz progesteronun ve endometrial cevabın yeterliliği hakkında bilgi verir. İnvaziv bir girişim olduğundan luteal faz defekti ya da endometrial reseptivitede bozukluk düşünüldüğünde uygulanır(16).

Anovülasyon ve infertilite ile giden hastalıkların en sık görülenleri şunlardır:

WHO-I: Hipogonadotropik hipogonadizm (kilo ve vücut kompozisyonunda değişiklikler, stres, aşırı egzersiz, hipotalamusun infiltran hastalıkları, prolaktinoma, boş sella sendromu, sheehan sendromu, Cushing hastalığı, akromegali vb.)

WHO-II: Östrojenik ovülatuar disfonksiyon (PKOS)

WHO-III: Hipergonadotropik hipogonadizm (over yetmezliği)

### 2.1.2. Anatomik Faktörler

**Tubal faktör:** İnfertil çiftlerin yaklaşık %20 sinde tubal ya da peritoneal faktör sorumludur. PİH, apandisit, septik abortus, önceki tubal cerrahi, pelvik enfeksiyona neden olan İUA kullanımı, C.trahomatis ile subklinik pelvik enfeksiyonlar tubal hastalığa katkıda bulunurlar. Tubal durumu değerlendirmek için en çok kullanılan testler HSG ve laparoskopidir. HSG'nin avantajı uterin kavite ile ilgili bilgi sağlaması ve peritoneal ortamı değiştirmek suretiyle fekondabiliteyi arttırabilmesidir. Dezavantajı ise prosedürün ağırlı olması ve adhezyonlar ya da endometriozis gibi peritoneal hastalıklar hakkında fikir vermemesidir. HSG'de proksimal tubal oklüzyon görüldüğünde doğrulayıcı testlerin (selektif tubal kataterizasyon ya da laparoskopi) yapılma gereği vardır. Laparoskopinin HSG'ye üstünlüğü tubal hastalıkları tespit etmede daha sensitif ve spesifik olmasıdır.

Laparoskopi ayrıca endometriozisi tespit edebilir ve saptanan anormalliklerin tedavisini sağlar. Cerrahi ile tedavi edilen hastaların kümülatif gebelik oranı %20 olup bunların %20 si ektopik gebeliktir(16). Buna karşın IVF, ICSI uygulanmış hastaların ilk tedavi siklusundaki gebelik %21 bulunmuştur(18).

**Servikal faktör infertilitesi:** Normal servikste salgılanan mukus spermin geçişini kolaylaştıran özelliklere sahiptir. Konjenital malformasyon, servisitler ve servikal travma normal mukus üretimini engeller. Servikal mukus yeterliliğini ve sperm-mukus etkileşimini değerlendirmek için PKT kullanılmaktadır. Ancak normal ve anormal sonuçların tahminsel değerinin az olması bu testle ilgili problem oluşturmaktadır(19).

**Endometriozis:** İnfertil kadınlarda laparoskopi ile saptanan endometriozis prevalansı fertil kadınlardan fazladır (%21-47 ye karşı %5). Tubal adhezyona neden olmamış minimal endometriozisin infertilite nedeni olup olmadığı netlik

kazanmamıştır. Endometriozis ablasyonunun gebelik hızını arttırdığı belirtilmektedir. Buna karşın ovülasyonu baskılayanın beklentisel tedavi ya da YÜT tedavisine göre sadece potansiyel konsepsiyonu geciktirdiği yolunda veriler mevcuttur(17,18). İleri evre endometriozis ise cerrahi tedavi endikasyonudur (19).

**Uterin leiomyomata:** Uterin myomu olan ve IVF ile tedavi edilmiş 46 hastalık bir çalışmada transfer başına gebelik oranı %22 ve düşük oranı %36 olarak bulunmuştur. Mekanik nedenli infertiliteye sahip kontrol grubunda ise bu oranlar sırası ile %25 ve %25'tir. Arada anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada HSG ile myomlu hastalar normal ve anormal uterin kaviteli olmak üzere iki gruba ayrıldığında; normal kaviteli olanlarda embriyo transferi başına gebelik oranı %30, anormal kavitelilerde %9 olarak bulunmuştur(16).

### **2.1.3. Genetik Nedenler**

Turner sendromu, x kromozomu translokasyon ve delesyonu, fertilitte ve fekondebilitte ile ilgili genlerdeki mutasyonlar(FSH ve LH reseptör mutasyonu vb.), galaktozemi gibi enzim eksiklikleri infertilite nedenleri arasındadır(19).

### **2.1.4. Sperm Üretimindeki Anormallikler**

Semen analizi kriterlerine göre erkek infertilite nedenleri şunlardır:

a) Ejakülasyon yokluğu: ilaçlar, cerrahi, vasküler oklüzyon, diyabet, psikolojik bozukluklar

b) Azoospermi: Seminifer tübüler skleroz(kleinfelter sendromu), germinal aplazi(idiopatik, ilaç, radyasyon, mozaik kleinfelter sendromu, XYY sendromu), matürasyon arresti(idiopatik, XYY sendromu, varikosel), duktal obstrüksiyon, endokrinopati

c) Oligospermi: İdiopatik, kriptoorşidizm, varikosel, ilaçlar, sistemik enfeksiyonlar, endokrinopati

d) Sperm yapısal defekti: uzamış abstinens, idiopatik, genital enfeksiyonlar, antisperm antikor(20)

### **2.1.5. Açıklanamayan İnfertilite**

Açıklanamayan infertilite; infertilite nedenleri için yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir neden saptanamaması olarak tanımlanır. Merkezler ve çalışmalar arasında değişkenlik olmakla beraber başvuran çiftlerin ortalama %15'i açıklanamayan infertilite tanısı almakta ve açıklanamayan infertilite insidansı merkezler arasında infertilite referanslarındaki farklılıklar ve çalışmalara dahil edilen grup farklılıkları nedeniyle %0 ile %37 arasında değişmektedir(21,22). Açıklanamayan infertilitesi olan çiftler değerlendirilirken bu gerçekler göz önüne alınmalıdır. Tedavi ve yaklaşımında en kritik nokta gerçek açıklanamayan infertilite vakalarının tanısının konması aşamasıdır.

Açıklanamayan infertilite'de olası etyolojiler Tablo 1'de belirtilmiştir.

**Tablo 1:** İzah edilemeyen infertilite olası etyolojileri (23)

1) Antagonist servikal sekresyonlar
2) Erken embriyonel implantasyonda defektif endometrial reseptivite
3) Anormal tubal siliyer aktivite
4) Defektif ovum pick-up mekanizması
5) Luteinize unrüptüre follikül sendromu
6) Ek hormonal anormallikler, örnek. Luteal faz defekti
7) Bozulmuş oosit ve/veya sperm fertilizasyon kapasitesi
8) Minimal veya orta düzeyde endometriozis
9) İmmünolojik faktörler
10) Bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi
11) Bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu

Temel inceleme arasında 1992 AFS(24) ve 1996 ESHRE(25) pratik yaklaşım önerilerine göre semen analizi ile yeterli sperm üretiminin, çeşitli teknikler(HSG, ve/veya H/S ve Laparoskopi) ile endometrial kavitenin durumu ile tubal geçirgenliğin gösterilmesi ve 21. gün serum progesteron veya endometrial biyopsi ile ovulasyonun tesbitinin yeterli olduğu düşünülmektedir. Ancak rutin tetkikler arasında sayılması önerilmeyen PKT veya ASA varlığının tesbiti ve laparoskopi seçilmiş vakalarda çalışılabilmektedir(17).

Birçok otör normal sonuçların uzamış infertilite süresi durumunda sperm analizlerinin tekrar edilmesini düşünmektedir. Ancak en az iki normal analiz sonrasında açıklanamayan infertilite tanısının sağlıklı olacağı vurgulanmıştır. Son yıllarda laparoskopinin açıklanamayan infertilite vakalarında yaklaşımda yeri tartışmalı hale gelmiştir. Bu teknikle yaklaşım maliyeti arttırmakta ve vakaların sadece %25'inde patoloji tesbit edilmektedir. Hafif ve orta derecede endometriozis veya peritoneal adhezyon ön tanıda düşünülmediği vakalar dışında yaklaşım maliyeti açısından laparoskopi önerilmesi akılcı bir yaklaşım değildir(26).

Açıklanamayan infertilite olgularında tedavi yaklaşımları; Bekle-gör, Oİ, Oİ+IUI, ya da intraservikal inseminasyon veya fallopian sperm perfüzyonu ile ileri teknikler olan IVF, GIFT veya ICSI tekniklerini içermektedir.

Geniş randomize kontrollü çalışmalarda halen eksik olsada GİFT başarı oranları hala IVF başarısı üzerinde görülmektedir(27). Guzick ve ark. hesapladığı düzeltilmiş gebelik oranlarında IVF ve GİFT için sırası ile ortalama %20,7 ve %27 gebelik oranları bildirilmiştir(28). IVF tedavisi sözkonusu olduğunda tedavinin başarısını; kadının yaşı, önceki gebelikleri, mevcut FSH düzeyi, infertilitenin süresi ve tedavi esnasında elde edilen transfere uygun yumurta ve embriyoların sayısı belirler. IVF günümüzde açıklanamayan infertilite tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Ancak siklus başına beklenen canlı doğum oranları %13 ile %28 arasında değişmektedir.

Açıklanamayan infertilite vakalarında altta yatan bir diğer sebepte fertilizasyon başarısızlıkları olmasıdır. Mackenna ve ark. tubal infertilite vakalarını (% 87,3) ile karşılaştırdıkları Açıklanamayan infertilite vakalarında(% 60,4) fertilizasyonun düşük olduğunu göstermişlerdir(29). Bir çalışmada embriyo morfolojisi ve gebelik oranları açısından ICSI ve klasik IVF arasında bir fark gözlenmesede IVF'te %11 civarında fertilizasyon başarısızlığının olduğu ICSI ile ise fertilizasyon başarısızlığının olmadığı vurgulanmıştır(30). Fishel ve ark. özellikle yüksek fertilizasyon oranları ile embriyo sayısını ve gebelik oranlarını maksimize eden yöntem olarak ICSI'yi açıklanamayan infertilite vakalarında ilk tercih olarak göstermektedir(31).

Sonuç olarak günümüzde eldeki bilgiler ışığında Açıklanamayan infertilite tedavi yaklaşımında genç(<35 yaş) ve kısa infertilite süresi(<2 yıl) olan grup haricinde bekle-gör tedavisinin uygulanması önerilmemektedir. Ancak çiftlere her konuda bilgi ve destek vermek en önemli konudur. Maliyet/Etkinlik göz önüne alındığında canlı gebelik için kullanılan prosedürlerin ucuz ve kolaydan ileri tedavi tekniklerine doğru planlanması mantıklı gözükmemektedir.

#### **2.1.5.1. İmmünolojik nedenler**

Açıklanamayan infertilitede antikorların rolü tartışmalıdır. Çeşitli çalışmalar nükleer ve tiroid antijenlerine karşı oluşan otoantikorların, AFA ve ASA infertil hastalarda normal kadınlara göre daha fazla bulunduğunu göstermiştir(32,33). Ancak bu çalışmalar içinde spesifik antikor tiplerine ait bulguların kıyaslanması çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Dahası hiçbir çalışma bu tip antikorlar ve infertilite arasında nedensel bir ilişki gösterememiştir.

**Antifosfolipid antikorlar:** AFA negatif yüklü hücre membran fosfolipidlerini bağlar ve sonuçta rekürren gebelik kayıpları ile bağlantıları vardır. AFA'u olan hastaların desidual damarlarında spesifik antikör birikimi gösterilmiştir(34). İnfertil çiftlerde AFA testlerini değerlendirirken iki faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Birincisi birçok laboratuvar standardize olmamış testlerdir. Günümüzde AKA ve LAK testleri standardizasyonu en iyi yapılanlardır. İkinci olarak göz önünde bulundurulacak nokta AFA hiçbir reproduktif disfonksiyonu olmayan sağlıklı bireylerin %4'ünde de pozitif olabildiğidir.

İnfertilite patofizyolojisinde AFA'ın belirgin bir faktör olduğuna ilişkin kanıtların yokluğuna rağmen AFA bulunan hastalarda IVF sonucunu düzeltmede immünomodulator tedavinin etkinliğini değerlendirmek için klinik çalışmalar düzenlenmiştir(35,36). Bunlar rölatif olarak küçük randomize olamayan ve uygun olarak kontrolü yapılamayan çalışmalardır. Bu çalışmalardan sadece bir tanesi AFA'ı olan hastalarda ampirik tedavinin IVF başarısını arttırdığı ve detaylı olarak tartışılması gerektiği sonucuna varmıştır(36). Aynı zamanda IVF yapılan AFA bulunan hastalardaki klinik gebelik oranlarını düzeltmek için etkinliği kanıtlanmış hiçbir tedavinin olmadığı sonucu çıkarılmıştır.

**Antisperm antikorlar:** ASA'da hem erkeklerde hem de kadınlarda bulunan heterojen bir grub antikördür ve açıklanamayan infertilitede rolü olduğu düşünülmektedir.

Spermier spermatogenez modulatorleri, kapasitasyon indükleyicileri, sperm ve oosit ilişkileri regulatorleri olarak hizmet eden kompleks antijenler açısından zengindir(37). Bunların çoğu kadın ve erkekler için yabancıdır. Sperm antijenlerinin kadınlarda immun bir yanıtı indükleyebileceği fikri şaşırtıcı değildir; gerçekte seksüel

olarak aktif birçok kadının neden ASA üretmediğini açıklayacak hiçbir net açıklama yoktur.

Sperm antijenleri, vazektomi, travma, cerrahi veya konjenital anomalilere bağlı mekanik obstrüksiyon olgularında immunolojik sığınaklarından kaçabilirler. Örneğin kistik fibrozisi ve buna bağlı konjenital bilateral vas deferens yokluğu olan erkeklerin %71'inde motil sperme bağlanmış ASA vardır(38). ASA fertilizasyon öncesi fertilizasyon sırası ve sonrasında reproduktif işlemleri bozabilir, sperm transportunu ve zigot gelişmesini engelleyebilir.

Sonuç olarak spermelerin servikal mukusla etkileşimlerine ilişkin kanıtlar ASA'ın infertilitedeki patofizyolojik rolünü desteklemektedir. ASA'a bağlanan sperm yüzdesi ve cinsel ilişki sonrası servikal mukusta bulunan motil sperm sayısı arasında ters bir ilişki olduğunu gösteren invivo gözlemler bu bulgularla uyumludur(39).

## **2.2. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

### **2.2.1. Kadın Hastanın Değerlendirilmesi**

#### **2.2.1.1. Öykü ve fizik muayene**

Kadın infertilitesinin araştırılmasında öykü ve fizik muayene çok önemlidir.

Öyküde dikkat edilmesi gereken konular şunlardır;

- 1) Gravida, parite, gebelik sonuçları ve ilişkili komplikasyonlar
- 2) Siklus uzunluğu ve özellikleri, dismenore varlığı ve şiddeti
- 3) Yaş sorgulanır; yaş ilerledikçe fertilité oranı azalır
- 4) İnfertilite süresi; bu süre uzadıkça başarı şansı azalır.
- 5) İlave sorumlu olabilecek medikal faktörler araştırılır.
- 6) Koitus sıklığı; haftada 4'ten fazla ise yıllık gebe kalma oranı %83, haftada 1 veya daha az ise bu oran %16'ya düşer.

- 7) Koitus ile ilgili alışkanlıkları; vajinal lavaj, pozisyon vs.
- 8) Geçirmiş olduğu hastalıklar
- 9) Geçirmiş olduğu operasyonlar (özellikle pelvik operasyonlar)
- 10) Sigara, alkol veya diğer madde kullanımları
- 11) Tiroid hastalık semptomları, pelvik veya abdominal ağrı, galaktore, hirsutismus ve disparenü(3).

Özellikle ovulatuvar faktöre yönelik öykü çok şey anlatabilir. Düzenli adet öyküsü %91-97 ihtimalle ovulasyonun var olduğunu gösterir. Ovulasyonun varlığı ve kalitesi için kullanılan testler bazal ısı grafisi, serum progesteron ölçümü ve endometrial biyopsidir.

Hastanın fizik ve jinekolojik muayenesi yapılır. Herhangi bir patolojik bulgu varsa kaydedilir. Jinekolojik muayenenin USG tetkiki ile tamamlanması her zaman tercih edilen bir husustur. Fizik ve jinekolojik muayene aşağıdaki esaslara göre yapılmalıdır;

- 1) Kilo ve vücut kitle indeksi
- 2) Tiroid bezinde genişleme, nodül, hassasiyet
- 3) Memede sekresyon ve özellikleri
- 4) Artmış androjenizasyon bulguları
- 5) Pelvik veya abdominal hassasiyet, organ büyümesi veya kitle
- 6) Vajinal veya servikal anormallik, sekresyonlar veya akıntı
- 7) Adneksler veya cul-de-sac'da kitle hassasiyet veya nodularite(3)

İnfertil hastanın değerlendirilmesinde yapılacak tetkikler; Ovulasyonun tetkiki, PKT, USG, HSG, Laparoskopi, H/S ve Sonohisterografi'dir.

### **2.2.1.2. Laboratuvar**

İnfertil hastanın değerlendirilmesinde laboratuvar önemli yere sahiptir. Menstrüel siklusun 3. günü bazal serum FSH ve E<sub>2</sub> seviyelerinin tüm infertil hastalarda değerlendirilmesi gerekmektedir. FSH ölçümünün, olguların ovulasyon indüksiyonuna vereceği cevabın değerlendirilmesinde etkili, gebelik elde etme oranlarıyla iyi bir uyum gösteren, over rezervini en iyi şekilde ortaya koyan test olduğu kabul edilmektedir(40). FSH değerleri <15 mIU/ml olan olgularda gebelik oranlarının, 15- 24,9 mIU/mL olan olgulara göre 2 kat, 25 mIU/ml olan olgulara göre 6 kat fazla olduğu bildirilmiştir(40).

Bazal E<sub>2</sub> seviyelerinin <40 ng/ml olması beklenir. Yüksek E<sub>2</sub> seviyelerinin (>80ng/ml) tesbit edilmesinin, elde edilen oosit sayısında ve gebelik oranlarında azalma ile birlikte olduğunu göstermektedir(41). E<sub>2</sub> ve FSH dışında infertil hastalarda LH, 21. gün progesteron, PRL, tiroid fonksiyon testleri ve andojenler(testesteron, serbest testesteron, dihidro-epiandosteron-sülfat) değerlendirilir.

### **2.2.1.3. Ultrasonografi**

Bütün jinekolojik hastaların değerlendirilmesinde olduğu gibi infertil hastaların da ilk değerlendirilmesinde Transvaginal USG önemli bir tanı aracıdır. Noninvaziv ve kolay uygulanabilir olması avantajlarıdır. Transvaginal USG uterin kavite ve endometriyumun değerlendirilmesinde, vakaların %70'inde transabdominal ultrasona göre daha fazla bilgi verir(42). USG ile Müller sistemine ait konjenital anomaliler, intramural ve submüköz myomlar, endometrial polipler, endometriomalar veya dermoid kistler görülebilir.

### **2.2.1.4. Histerosalpingografi**

İnfertilite araştırmasının temel taşıdır. HSG, uterin kavitenin boyutu ve şekli hakkında bilgi vermektedir. Mestrüel kanamadan 2-5 gün sonra yapılarak, erken

gebelik riskini elimine etmek gerekir. %1 enfeksiyon komplikasyonu mevcuttur. Serviksten girilerek uterus içerisine radyopak bir maddenin verilmesi şeklinde yapılır. Opak madde buradan fallop tüplerine geçer. Fluoroskopi altında görüntüler kaydedilir. İki film alınması hastayı sadece 500mRad radyasyona maruz bırakır. Normal uterin kavite, simetrik, üçgen şeklinde, kornual bölgede en geniş ve konturları düz bir yapıdır. İnfertilite araştırmasında erken dönem çekilecek HSG ile uterin anomaliler ve intrauterin lezyonlar, intramural oklüzyonlar ve/veya intramural lezyonlar(tubal açıklık korunmuş olsa dahi), distal tubal oklüzyon ve bu olgularda gebelik açısından prognostik önemi olan intratübal mukozal katlantılar değerlendirilebilir. Proksimal ve distal tubal tıkanıklık bulunup bulunmadığını açık biçimde gösterir. Ayrıca endometrial polipler, fibroidler, septum varlığı ve diğer anomaliler gibi uterusun yapısal patolojileri hakkında da fikir verir. Tanısal faydasının yanında tedavi edici etkisi de bulunmaktadır.

#### **2.2.1.5. Laparoskopji**

İnfertilitenin babası olarak kabul edilen Fransız Palmer 1940 yılında laparoskopjiyi uygulama alanına sokmuştur. Tubal ve peritoneal hastalıkların tanısında "altın standart" laparoskopidir. Laparoskopji sırasında bütün pelvik organlar, subseröz ve intramural myomlar, peritubal ve periovarian adhezyonlar ve endometriozis olup olmadığı görülür. HSG'deki anormal bulguların doğruluğunun saptanması için laparoskopji uygulanmalıdır. Laparoskopji sırasında metilen mavisi veya indigo karmen gibi bir boya maddesi serviksten verilip, fimbrial geçişine bakılarak tubal açıklık değerlendirilir. Bu sırada tüpler ve fimbriyal yapılar fonksiyonel açıdan daha iyi olarak değerlendirilir. Ayrıca gelişmiş optik ve büyütme sistemi ile operatif cihazlar yardımıyla tubal obstrüksiyon, pelvik adhezyon ve endometriozis tanısı konulup, aynı anda tedavi edilebilir. Klasik infertilite araştırmasında kadında

önerilen en son tetkik laparoskopi ile endometriozisin ve diğer pelvik patolojilerin araştırılmasıdır.

#### **2.2.1.6. Histeroskopi**

Histeroskopi fertiliteye olumsuz etkisi olan intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde kesin sonuç veren bir yöntemdir(3). Kadında histeroskopi genellikle ileri evre bir tetkik yöntemi olarak kabul edilmektedir. HSG ve histerosonografiden daha detaylı bilgi verir. Bunlarda gözden kaçırılmış intrauterin patolojiler saptanabilir. Eğer HSG veya sonohisterografide bir patoloji görülmüş ise tanısal ve operatif histeroskopi yapılabilir. Histeroskopi ile intraservikal ve intrauterin lezyonlar değerlendirilir ve aynı seansta cerrahi işlem uygulanabilir(43). Ayrıca tekrarlayan ART başarısızlıklarında mutlaka yapılması önerilmektedir.

#### **2.2.1.7. Sonohisterografi**

Tubal açıklığı değerlendiren bir başka yöntem ise sonohisterografi'dir. Uterus kavitesini değerlendirmede faydalıdır, fakat tubaların durumu hakkında değeri sınırlıdır.

#### **2.2.2. Erkek Hastanın Değerlendirilmesi**

Hastanın öyküsü ayrıntılı olarak alınmalıdır. İnfertilite öyküsü, cinsel yaşam öyküsü, çocukluk çağı hastalıkları ve gelişim öyküsü, enfeksiyonlar, geçirilmiş operasyonlar, gonadal toksinlere maruziyet, sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve aile öyküsü alınmalıdır.

Erkek infertilitesi değerlendirilirken tıbbi ve üreme öyküsü, bir ürolog ya da bu konuda uzman kişi tarafından yapılmış fizik muayene ve en azından iki semen analizi gereklidir. Sonuca göre infertilitenin etyolojisine göre ek testler istenebilir. Bu testleri; ek semen analizi, endokrin değerlendirme, USG, semen ve spermle ilgili özel testler ve genetik tarama olarak sayabiliriz.

### **2.2.2.1. Öykü ve fizik muayene**

Genel fizik muayene değerlendirmenin önemli bir bileşenidir. Burada cinsel organlarla ilgili şu özelliklere dikkat edilmelidir.

- 1) Penis muayenesi, üretral meatusun yeri
- 2) Testislerin palpasyonu ve büyüklükleri
- 3) Vazların ve epididimlerin varlığı ve yapısı
- 4) Varikozel varlığı
- 5) Vücut yapısı, kıl dağılımı ve meme gelişimi gibi sekonder seks karakterleri
- 6) Dijital rektal muayene(3)

### **2.2.2.2. Tanısal testler**

İnfertil çiftlerin %48'inde erkeğe bağlı bir faktörün olması erkek fertilizasyon potansiyelinin araştırılmasını bir ön koşul olarak beraberinde getirmektedir. İnsan sperminin fertilizasyon kabiliyeti ile ilgili yalnızca son on yıl içerisinde bile birçok test tanımlanmıştır. Bunların çoğu deneysel olarak kullanılmış ve rutindeki yerini alamamıştır. Bu bölümde erkek infertilitesinde rutinde kullanılan testlerden sözedilecektir.

#### **2.2.2.2.1. Klasik semen analizi**

Erkek fertilizasyon potansiyelinin araştırılmasındaki ilk adım en az 4 hafta ara ile uygun yapılmış 2 semen analizi olmalıdır(3). Bu konu WHO tarafından bir kitap halinde hazırlanmış ve dünyada en çok kullanılan referans kitap haline gelmiştir(Tablo 2) (44).

**Tablo 2:** Klasik semen analizi

Görünüm:	Homojen, gri-opak
Viskozite:	<2 cm
Likefaksiyon süresi:	<60 dk
Volüm:	>2 ml
Ph:	7,2-8,0
Sperm sayısı:	>20 milyon/ml
Total sperm sayısı:	>40 milyon/ml
Total motilite:	>% 50
(a)Hızlı ileri hareket:	>% 25
Morfoloji:	>% 30 WHO kriteri (>%14 Kruger strict kriteri)
Vitalite	>% 75
Beyaz küre:	<1 milyon/ml
İmmünobead test:	Motil spermatozooların % 50'den azı immün taneciklere bağlı
MAR Testi:	Motil spermatozooların % 50'den azında partiküller yapışık
<b>Bioasseyler</b>	
Hemizoma indeks:	>% 35
HOS Test	>% 60
Sperm Penetrasyon Assay:	>% 10
<b>Diğer testler</b>	
Glukozidaz (nötral):	>20 Mu
Çinko (total):	>2,4 mmol
Sitrik asit (total):	>52 mmol
Asit fosfotaz (total):	>200 U
Fruktoz (total):	>13 mmol

Bazı semen değişkenleri için terminoloji şu şekildedir:

- **Normozoospermi:** Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat
- **Oligozoospermi:** Referans değerden düşük sperm konsantrasyonu
- **Asthenozoospermi:** Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer
- **Teratozoospermi:** Morfoloji için referans değerden daha düşük değer
- **Oligoasthenoteratozoospermia:** Her üç değişkenin de bozukluğuna işaret eder (sadece iki ön ekin kombinasyonu da kullanılabilir)
- **Azoospermi:** Ejakülatta hiç spermatozoa bulunmaması
- **Aspermia:** Hiç ejakülat elde edilememesi(44)

Klasik semen analizi için incelenecek ejakülat en az 48 saatlik cinsel perhiz sonrasında mastürbasyon ile steril bir kaba alınmalı ve cinsel perhiz 7 günü

geçmemelidir. Örnek en geç 30 dakika içerisinde tetkik yapılacak laboratuara getirilmiş olmalıdır. Ejakülatın makroskopik muayenesinde görünümü, miktarı, likefaksiyon zamanı, viskozitesi ve pH'ı değerlendirilir.

İlk değerlendirme için iki örnek alınmalıdır. İki örnek arasında geçen zaman 7 günden az, 3 haftadan çok olmamalıdır.

Mikroskopik incelemede sperm sayısı, hareketliliği, yuvarlak hücre sayısı, aglütinasyonun varsa derecelendirilmesi, morfoloji ve yuvarlak hücrelerin sınıflandırılması incelenir.

**Sayı:** Güvenilir bir değerlendirme için ideal olan 100 karedeki spermleri saymaktır. Kullanılan alete bağımlı olarak, tek karedeki ortalama sperm sayısı temel alınıp sayım milyon/ml olarak ifade edilir.

**Hareketlilik:** WHO hareketliliği 4 sınıfta değerlendirilmektedir.

- a) Hızlı doğrusal progresif hareket
- b) Yavaş doğrusal ya da doğrusal olmayan hareket
- c) Progresif olmayan hareketlilik
- d) Hareketsiz(1)

**Morfoloji:** Kruger ve arkadaşları(45) tarafından 'Strict' kriterleri ile morfoloji değerlendirilmesinin tanımlanmasıyla bu parametre giderek artan bir önem kazanmıştır. Bu yöntem ilk kez 1986 yılında yayınlanmış ve 1990 yılında Menkveld ve arkadaşları(46) tarafından modifiye edilmiştir. Kısa süre içerisinde rutin incelemede yerini alan bu yöntemin, WHO kriterlerine göre morfoloji değerlendirilmesi yöntemine olan üstünlüğü de gösterilmiştir. Kruger'e göre morfoloji %4 den az, %4-14 ve %14 den fazla olarak sınıflandırılmaktadır. Normal morfoloji %4'den az olduğunda IVF ile her oosit başına fertilizasyon oranı %7,6 iken, %14'den büyük olanlarda oran %63,9'a yükselmektedir(47).

### 2.2.2.3. Endokrin değerlendirme

Endokrin değerlendirme şu erkeklerde yapılmalıdır:

Sperm konsantrasyonu 5-10 milyon/ml'nin altında ise, bozulmuş cinsel fonksiyon mevcutsa, özel endokrin bozukluğunu düşündüren bulgular mevcutsa (kılınma azlığı, jinekomasti, galaktore, koku alma bozukluğu)

### 2.2.2.4. Ultrasonografi

**Transrektal USG:** Serum testosteronu normal olan, fizik muayenesinde palpe edilebilen iki taraflı vaz deferensleri bulunan düşük ejakulat volumlü bir hastada TRUSG yapılmalıdır.

**Skrotal ultrasonografi:** Palpasyonun çok kesin bilgi vermediği testiküler kitle veya subklinik varikozel varlığını ortaya koymak için skrotal ultrasonografi yapılmalıdır.

### 2.2.2.5. Özel semen ve sperm testleri

Bu testler, infertil erkeğin rutin değerlendirilmesi esnasında kullanılmazlar. Ancak küçük bir hasta grubunda açıklanamayan infertiliteye katkıda bulunan erkek faktörünün araştırılmasında ve ART teknolojisi gibi bir tedavi yönteminin seçilmesinde yardımcı yöntemlerdir. Bunlar;

- Semende lökosit miktar
- Anti-sperm antikor testleri
- Sperm MAR testi
- HOS testi
- HOP testi
- Eosin testi

### **2.2.2.6. Genetik**

Erkek infertilitesinin %40'nın nedeni bilinmemekle birlikte, genetik faktörler bu nedenler arasında önemli bir yer tutmaktadır(48). Sayısal ve yapısal kromozomal düzensizliklere, sebebi bilinmeyen oligozoospermik ve azoospermik olgularda sık rastlandığı bilinmektedir(49). Yapılan çok sayıdaki çalışmada oligozoospermik ve azoospermik olgularda kromozomal düzensizlik oranı %2,1-10,3 arasında verilmektedir(50,51). 94465 yenidoğan erkek çocukta yapılan sitogenetik analiz sonucunda kromozomal düzensizlik oranı %0,38 (%0,14 gonozomal, %0,25 otozomal) olarak bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise oligozoospermik olgularda kromozomal düzensizlik oranı %6 verilirken, azoospermik olgularda bu oran %19,6 olarak bildirilmiştir(52).

## **2.3. TİROİD HASTALIKLARI VE İNFERTİLİTE**

### **2.3.1. Hipotiroidi ve İnfertilite**

20-40 yaş arası reproduktif kadınlarda hipotiroidi prevalansı %2 ile % 4 arasında değişmektedir(53-54). Bu yaş grubunda OİTH hipotiroidinin en sık karşılaşılan nedenidir(55-56). Hipotiroidi anormal seksüel gelişimden menstrüel düzensizlik ve infertiliteye kadar gelişen geniş bir reproduktif hastalık spektrumu ile ilişkilidir. Hipotiroidinin menstrüel siklus üzerine etkisi 1950'lerden bu yana bilinmektedir. Hipotiroidi siklus uzunluğu ve kanama miktarında değişikliklere sebep olmaktadır(57-58). Joshi ve arkadaşları, çalışmalarında 49 kontrol hastasının %12'sinde ve 22 hipotiroidi hastasının %68'inde menstrüel düzensizlikler saptamışlardır(59). Krassas ve arkadaşları çalışmalarında 214 kontrol hastasının %8'inde, 171 hipotiroidi hastasının %23'ünde menstrüel düzensizlik (özellikle

oligomenore) olduğunu saptamışlardır( $p<0.05$ ). Ayrıca hipotiroidi saptanan grupta %12 hastada amenore saptanırken kontrol grubunda hiç saptanmamıştır.

Araştırmacılar yüksek serum TSH düzeyi ile menstruel düzensizliklerin şiddeti arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir(60). Bu çalışmalardaki menstruel düzensizlik frekansları arasındaki farklılıklar, Kransas ve arkadaşlarının çalışmasındaki tiroid hastalıklarının erken tanısına bağlı olabilir. Hipotiroid hastalarda infertilite insidansı çalışmaları çok azdır. İdeal olarak insidans kontrol grubuyla birlikte prospektif olarak karşılaştırılmalı incelenmelidir. Ne yazık ki bu şekilde yapılmış yeterli çalışma yoktur.

Joshi ve arkadaşlarının çalışmalarında hipotiroid hastaların %6'sında, guatra sahip ötiroid hastaların %5'i ve kontrol grubu hastalarının %2-4'ünde infertilite saptanmıştır. Ancak bu çalışmada hasta sayısının az olması, tiroid otoantikör durumunun bilinmemesi ve kontrol grubunun net tanımlanmaması çalışmanın dezavantajlarıdır(59). Lincoln ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada tiroid hastalığı varlığı bilinmeden 704 infertil hastanın TSH seviyeleri değerlendirilmiştir. Hastaların %2-3'ünde belirgin veya subklinik hipotiroidiyi gösterir şekilde TSH seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu çalışma kontrol grubu içermemekteydi ancak artmış serum TSH prevalansı reproduktif yaştaki bayan popülasyonundaki prevalans ile karşılaştırılabilir seviyedeydi. Arojoki ve arkadaşlarının 299 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, artmış serum TSH prevalansı %4 ve belirgin hipotiroidizm prevalansı ise %3.3 olarak tespit edildi. En yüksek artmış serum TSH yüzdeleri idiopatik grup ve endometriozis olmayan tubal infertilite grubu ile karşılaştırıldığında ovulatuvar disfonksiyonu olan kadınlarda tespit edilmişti. Farklı infertilite grupları arasında hipotiroidi frekansı karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık tespit edilmemişti(61). Klinik uygulamada belirgin tiroid hastalığı olan kadınların, infertilite bölümüne refere edilmeden önce hastalıkları tespit edilmektedir. Bu nedenle,

infertilite hastalıklarında gerçek hipotiroidi prevalansı tutarlı değildir. Hipotiroidi hastalarında L-tiroksin tedavisi uygulanmalıdır çünkü ötiroidi prolaktin ve LH seviyelerinin normalleştirilip menstruel düzensizlikleri düzelterek spontan fertilitayı artırır(62). Ovulatuvar disfonksiyona sahip kadınların hipotiroidi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

### **2.3.2. Subklinik Hipotiroidi ve İnfertilite**

Subklinik hipotiroidi(SKH) tanısı bilgiler elde edildikçe değişmekte olup fizyolojik sT4 varyasyonları kişisel alanda populasyon referans aralığından daha dardır. Elde edilen bu bilgiler orta derecede artmış serum TSH değerlerine sahip hastalar için anormal düşük TSH düzeylerini yansıtabilir(63,64). Bazı yazarlar serum TSH üst normal limitini 2-5 mU/l de sınırlamayı teklif etmişlerdir. Bugün bununla birlikte endokrinologlar arasında en uygun normal serum TSH üst limiti hakkında ortak bir görüş bulunmamaktadır(65).

Günümüzde SKH ve infertilite arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar hala daha önceki üst serum TSH düzeyleri üzerinden temellendirilirken bazı çalışmalar ise TRH stimülasyon testi sonrasında anormal TSH seviyeleri üzerinden temellendirilmiştir. Bohnet ve ark. çalışmalarında SKH'nin infertilite açısından tek başına etkili bir faktör olduğundan bahsedilmiştir. Bu nedenle 20 kadının 11'i 50microgram/gün L-tiroksin ile tedavi edilmişlerdir. Bu tedavi hastaların orta düzey progesteron sekresyonunu normalize etmiştir ve 11 hastanın ikisi gebe kalmıştır(66). Bals-pratsch ve ark. SKH'li kadınlarda korpus luteum yetersizliği gözlemlememişlerdir(67). Gerhard ve ark. bazal TSH, LH ve testosteronun erken foliküler fazda ki konsantrasyonları arasında ki pozitif korelasyonu göstermişlerdir. Yüksek serum TSH ya sahip kadınların, TRH stimülasyon sonucu normal serum TSH seviyeleri olan kadınlara göre daha düşük gebelik oranlarına sahip olduğu tespit edilmiştir. 185 infertil kadının 80'i anormal TRH

testine sahipti, sadece 1 hasta artmış serum TSH'sına sahipti(%0,5). Shalev ve ark'nın yaptığı çalışmada SKH prevalansı 444 infertil ve tümü ovulatuvar disfonksiyona sahip olan kadınlarda %0,67 idi(68). Grassi ve ark. ovulatuvar disfonksiyonu, erkek ve idiyatik infertilitesi olan 129 kadını araştırmışlardır(69). 6(%4,6) hastanın bazal serum TSH seviyesi >4,5 mU/l olarak tespit edilmiş ve bu 6 hastanın 5'inde OİTH saptanmıştır. Araştırmacılar tiroid hastalığı olanlarla tiroid hastalığı olmayanlar karşılaştırıldığında, tiroid hastalığı olanlarda ortalama infertilite süresinin belirgin olarak uzun olduğunu saptamışlardır(3.8 ve 2.6 yıl) (p=0.05). Arajoki ve arkadaşları artmış serum TSH seviyeleri olan hastaların %4'ünün ilk olarak gebe kalamama şikayeti ile başvurduklarını saptamışlardır. Bu hastalarda yüksek serum TSH prevalansı ovulatuvar disfonksiyonu olan grupta en yüksek olarak tespit edilmiştir(%6.3). 299 hastanın 10'u primer hipotiroidizm nedeniyle infertilite araştırmalarından önce L-tiroksin kullanmaktaydı ve bu oran normal populasyon aralığındaydı. Bu hastalar çıkarıldığında oran %4'e düşmekteydi.

Poppe ve arkadaşlarının yaptığı olgu kontrol araştırmasında YÜT merkezine ilk kez başvuran 438 infertil hastada SKH prevalansı araştırmışlar. Kontrol grubu olarak, yaşa göre seçilen 100 fertil kadını çalışmaya almışlar. Yüksek serum TSH prevalansının(TSH>4.2 MU/L) her iki çalışma ve kontrol grubu arasında karşılaştırılabilir seviyede olduğu sonucuna ulaşmışlardır(5). En geniş kohort yayınında infertil kadınlarda SKH prevalansı %1 ile %4 arasında olduğu ve bunların çoğunun ovulatuvar disfonksiyon ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Son zamanlarda Rober ve arkadaşları infertilite nedeniyle başvuran 283 hastayı araştırmışlardır(70). Tüm hastalara TRH stimülasyon testi uygulanmış ve serum TSH seviyesi >15 MU/L olanlar SKH olarak tanımlanmışlar. SKH tanılı kadınlar L-tiroksin ile tedavi edilmişler ve 5 yıl prospektif olarak takip edilmişlerdir. Refere edilen kadınların %34'ünün SKH

olduğu ve alışık olmadık bir şekilde yüksek prevalansa sahip olduğu tespit edilmiştir. Takip sırasında gebe kalan hastalarda konsepsiyon sırasında %25 SKH tespit edilmiştir. Bazal serum TSH <2.5 MU/L olacak şekilde ve veya TRH stimüle TSH seviyesi <20 MU/L seviyelerine ulaşamayan kadınlar, bu seviyeye ulaşanlara göre daha az gebe kalmışlardır. Bazal serum TSH seviyeleri yüksek olan kadınlarda daha sık abort gözlemlenmiştir. Otoimmüniteden bağımsız olarak, SKH prevalansı, TRH stimülasyon testi sonucunu baz alarak yapılan çalışmalarda üst limit bazal serum TSH seviyelerini baz alan çalışmalara göre, belirgin olarak yüksekti.

### **2.3.3. Subklinik, Belirgin Hipertiroidi ve İnfertilite**

Genel popülasyonda subklinik hipertiroidi prevalansı yaklaşık %1-5'tir(53,54). Joshi ve arkadaşları hipertiroidili hastaların %65'inde kontrol grubunun %17'sinde menstruel düzensizlikleri tespit etmişlerdir(59). Krasas ve ark. 214 hipertiroidi hastasının 46'sında(%22) irregüler siklus gözlemişlerdir. Bu hastaların 24'ünde hipomenore, 15'inde polimenore, 5'inde oligomenore, 2'sinde menoraji tespit etmişlerdir. Kontrol grubuna göre menstruel düzensizlik prevalansı 2-3 kat daha sık izlenmiştir(71). SHBG üretimi hipertiroidili kadınlarda artmaktadır. Östrojen metabolizması değişmekte ve androjenlerden östrojenlere konversiyon artmaktadır. Hipertiroksinemi GnRh'a gonadotropin yanıtını artırır ve baseline gonadotropin konsantrasyonu da sıklıkla artar. Menstruel akımdaki azalma, faktör 8'i de içeren pıhtılaşma faktörleri üzerine etki nedeniyle olabilir(72,73). Bu metabolik değişikliklere rağmen hipertiroidili kadınlarda ovulasyon olmaktadır ve bu endometriyal biopsilerle gösterilmiştir(58). Hipertiroidizm tedavisi sıklıkla siklus değişikliklerini düzeltmektedir. Hipertiroidizmin fertilité üzerine olan etkisi hala net değildir. Hipotiroidide olduğu gibi infertil hastalardaki hipertiroidizm prevalansı retrospektif ve kontrolü olmayan çalışmalardan elde edilmiştir. Sadece küçük bir çalışmada 53 hastanın %5-8'i infertil

olarak tespit edilmiştir(59). Tiroid fonksiyonları özellikle ART planlanan hastalarda düzeltilmelidir(74,75).

#### **2.3.4. Otoimmün Tiroid Hastalığı ve İnfertilite**

Otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH) kadın popülasyonunda %5-10 oranı ile en sık izlenen otoimmün hastalıktır(54,56). OİTH prevalansı kadınlarda erkeklerden 5-10 kez daha fazladır. OİTH' nin iki önemi vardır. Birincisi, kadınların %5-10'unu etkileyen en sık otoimmün hastalık olması, ikincisi ise tiroid disfonksiyonunun en sık karşılaşılan sebebi olmasıdır.

OİTH tiroid antikorlarının varlığı ile karakterizedir ve ötiroid hastalarda da ortaya çıkabilir. Anti TG antikor OİTH olan kadınlarda en sık belirlenen antikordur. TG tiroid hücrelerinde sentezlenen ve kolloidde depolanan bir moleküldür. Temel fonksiyonu tiroid hormonlarının sentezi ve depolanmasıdır(76). Bu antikorun artması anormal ya da hasarlanmış tiroid foliküler yapı ile ilişkilidir(77). Anti TPO ise Anti mikrozomal antikor olarak bilinir ve çalışmalarda prevalansı anti TG'ye göre daha azdır. TPO, tirozin rezidülerinin iyodlanması ve bunların birleşerek tiroid hormonları oluşturabilmeleri için gereklidir. TSH tiroidin primer trofik hormonudur. Tiroidin büyümesi ve gelişmesini sağlar. Tiroid hücre aktivitesi tiroid hormon sentezini yansıtır(76). Antitiroid antikorlar sağlıklı reproduktif bayanlarda daha sık saptanmaya başlanmıştır(78). Embriyonun başarılı bir implantasyon ve gelişimi için bir tarafta progesteron ve östrojen diğer tarafta adezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve sitokinlerin uyum içinde olması gerekmektedir(79). Fertilizasyon, implantasyon ve plasenta gelişim basamaklarında immunolojik faktörlerin önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir(80). Kadınlarda ki yüksek immünolojik yanıt kendini organ spesifik olan ya da olmayan otoimmünite varlığı ile göstermektedir(81). Bu yanıt tiroid antikorları varlığında artmış gebelik kayıpları oranları ile desteklenmiştir(82). Bir

çalışmada normal tiroid fonksiyonları olan, OİTH içeren veya içermeyen hasta grupları arasında gebelik sonuçları karşılaştırıldığında sonuç olarak OİTH' nin embriyo implantasyonunu etkilemediği sonucuna varılmıştır(69,83). Farklı çalışmalar tiroid otoantikörleri gibi spesifik olan ya da organ spesifik olmayan otoantikörlerin varlığında gebelik kaybı prevalansının arttığını tespit etmişlerdir(84,85,86). OİTH olan bütün hastalar, kan ve tiroid bezinde, TSH, TG ve TPO reseptörlerini tanıyan T hücrelerine sahiptirler. Bu T hücrelerinden bazıları kendi tiroid hücrelerine hasar vermekte ve antikör üretimi ile bu antikörlerin aynı moleküllere bağlanmasını sağlayan B hücre aktivasyonuna neden olmaktadır(76). Bu T hücrelerinin saptanması klinik olarak zordur. Alternatif olarak B hücre uyarılması sonucu ortaya çıkan antikörlerin saptanması daha kolay ve ucuz görünmektedir. Bu tiroid otoantikörleri gebelik kaybına sebep olan anormal T hücre fonksiyonlarının periferik belirteci olarak davranmaktadır(87). Bu, Pratt ve arkadaşları tarafından 1993'te yaptıkları çalışma ile desteklenmiştir(88).

OİTH ve gebelik kaybı arasındaki ilişkinin patofizyolojik metabolizmaları, hipotez şeklindedir. Üç geçerli hipotez bulunmaktadır(89,90,91).

Birincisine göre gebelik kaybı direk olarak OİTH varlığı ile ilişkili değildir.

İkinci hipoteze göre jeneralize otoimmün dengesizlik fetal grefte karşı rejeksiyondan sorumludur. Bu hipotez, rekürren gebelik kaybı olan kadınlarda, bir veya daha az abortusu olan kadınlara göre artmış sayıda CD5/20 pozitif B hücreleri varlığı tespitiyle desteklenmiştir(92). Anormal T hücre fonksiyonu OİTH olan kadınlarda bildirilmiştir(93,94). Ayrıca bazı hayvan modellerinde tiroid mikrokimerizmi fetal kaybı hızlandırmada rol oynayabilir(95). Son olarak TG antikörlerinin plasental antijenleri ve TG'yi anormal olarak tanımları, insan TG'si ile immunize edilmiş farelerde fetal plasental ağırlık azalmasının gösterilmesi ile teyit edilmiştir(96). İkinci

hipoteze göre gebelik ve ovaryan hiperstimülasyon gibi östrojen seviyelerinin yükseldiği durumlarda OİTH varlığının oluşturduğu gizli yetmezlik ile tiroidin bu değişikliklere yetersiz yanıt vermesine sebep olabilir.

Önceden normal doğum yapmış kadınlara göre düşük öyküsü olan kadınlarda tiroid hormon düzeylerinin düşük olduğu gözlemlenmiştir(97). Glinoeer ve arkadaşları ilk trimestirde OİTH olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında OİTH saptanan hastalarda serum TSH seviyelerinin yükselme tirendi içinde olduğunu tespit etmişlerdir ve bu hastalarda serum sT4 seviyelerinin belirgin düşük olduğunu da bildirmişlerdir(98).

Yakın zamanda yayınlanan bir meta analiz göstermiştir ki gebelik öncesinde normal sınırlar içinde olmasına rağmen TSH, OİTH olan kadınlarda olmayanlara göre daha yüksek tespit edilmiştir(90). ART sonrası gebeliklerinde, tiroid hormonlarının değişim patenti OİTH olmayan hastalara göre OİTH olan hastalarda belirgin değişiklikler, TSH(yüksek) ve sT4(düşük) izlenmektedir(99). Bagis ve ark. yaptıkları bir çalışmada sadece OİTH ve düşük öyküsü olan hastalarda TSH(yüksek) ve sT4(düşük) açısından farklılıklar izlenmiştir(100). Çalışmalarda AFA varlığında gebelik kaybı ortalama 22. haftalarda olmakta iken OİTH'na sahip kadınlarda gebelik kaybı ilk trimestirde izlenmektedir(101).

Üçüncü hipotez OİTH'nın infertilite ile olan belirgin ilişkisi üzerine kuruludur. Bu üç hipotez de birbirlerini tamamen çürütemezler; bu yüzden OİTH'nın artmış gebelik kayıpları ile ilişkisi multifaktöriyeldir(90,91) OİTH olan hastalarda gebelik kaybını önlemek için uygulanan medikal yaklaşımlar yukarda bahsedilen hipotezler üzerinden yola çıkılarak öne sürülmüştür.

OİTH olan hastaların immun sistemlerinin modülasyonunun IVIG ile yapılabileceğini öne süren çalışmalar yayınlanmıştır(102,103,104). Bu tedaviler

faydalı görünmekle birlikte az sayıda hasta içermesi diğer antikörlara sahip hastalarında çalışmalara dahil edilmesi ve bu çalışmaların yetersiz kontrolü, çalışmaların güvenilirliğini azaltmaktadır. Abalovich ve arkadaşları belirgin ya da subklinik hipotiroidinin gebelik sonuçlarıyla ilişkisini ortaya koymanın tek başına yeterli olmayacağını bunun yanında L-tiroksin tedavisinin yeterli olup olmadığının da incelenmesinin önemli olduğunu bildirmişlerdir(105). Bu çalışmaya göre 16 belirgin 35 SKH olan gebe hasta ve 99 tiroid tedavisi alıp ötiroid olan hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuç olarak L-tiroksin tedavisi yetersiz gelen belirgin hipotiroidi olan hastaların %60'ı ve SKH olan hastaların %71'inde düşük meydana gelmiştir. Tedavisi yeterli olan hastalarda ise abortus izlenmemiştir.

Son yıllarda YÜT hızla gelişmektedir. 2007 yılına ait SART raporuna göre siklus başına gebelik oranları 35 yaş altında %45,8 olup yaşla birlikte azalmakta ve 40 yaş üzerinde %10-15'lere düşmektedir(106). YÜT sonuçlarını birçok faktör etkilemektedir. Bunlar hastanın yaşı, infertilite süresi ve nedeni, stimülasyon protokolü, transfer edilen embriyo sayısı ve kalitesi, eşlik eden endometriozis ya da uterin anomali varlığıdır(78). Son zamanlarda otoimmün anormalliklerin üreme başarısızlığı ile yakından ilişkili olduğu ortaya çıkmaktadır. TG ve TPO antikörları varlığı kötü IVF sonuçları ve gebelik kayıplarında belirgin rol oynamaktadır. Hiper ya da hipotiroidizm mevcut olan hastalarda bu antikörlar, uygun tedavi ile normalize edilene kadar persiste ederler. Dahası tiroid antikörları asemptomatik, ötiroid kadınlarda da ortaya çıkabilirler(107). Birçok yazar tiroid otoantikörlarının izole ya da tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili olabileceğinden şüphelenmektedirler (82,88,108,109). Eğer tiroid antikörları gebelik kaybı ile ilişkili ise fertilizasyonu, embrio gelişimini ve implantasyonu etkileyebilirler ve YÜT'e gidecek olan hastalarda gebelik kaybını öngörmede iyi bir marker olabilir.

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza 2008-2009 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Rektörlüğü Aile Planlaması ve Kısırlık Araştırma Uygulama Merkezine başvuran YÜT endikasyonu nedeniyle KOH programına alınan 200 hastanın verileri kullanıldı ve katılma kriterlerine uygun 169 hasta çalışmaya dahil edildi. Belirlenen kriterlere göre seçilen, KOH için r-FSH ve / veya hMG kullanarak uzun protokol agonist veya multidoz antagonist tedavi protokolleri uygulandı. Folliküler sıvı örnekleri rutin olarak IVF programına katılan bütün hastalardan toplandı. Folikül ponksiyonu esnasında toplanan folikül sıvısında sT3, sT4, TSH, anti TG antikor ve anti TPO antikorları çalışıldı, ICSI yöntemi ile fertilizasyon sağlandıktan sonra elde edilen 1-3 adet embriyo transfer edildi. IVF uygulanan bu hastalarda gebelik sonuçları ile tiroid otoimmünitesi ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Anamnezleri alınmış, fizik muayeneleri tamamlanmış, histerosalpingografi ya da histeroskopileri yapılmış olan hastalar çalışmaya alındı. Belirgin bir infertilite sebebi bulunamayan hastalar idiyomatik infertilite olarak kabul edildiler.

Bu hastalar genel olarak değerlendirildiğinde infertilite nedeni olarak 68'i (%40,2) idiyomatik, 80'i (%47,3) erkek faktörü, 14'ü (%8,3) tubal faktör, 3'ü (%1,8) ovulatuvar faktör, 4'ü (%2,8) diğer nedenlere sahiplerdi. Hastaların 158'inin(%93,5) adetleri düzenli idi. 3'ünde (%1,8) metroraji, 4'ünde (%2,4) oligomenore vardı. 4 (%2,4) hastanın adetleri ise ilaçla regüle idi. Tedavi başı değerlendirmede hastaların 14'ünde (%8,3) tedavi başında over kisti saptandı ve bunlar aspire edildikten sonra tedaviye başlandı.

Hastaların 150'sine (%88,8) antagonist protokol, 14'üne (%8,3) uzun protokol, 5'ine (%3) sadece hMG uygulandı. 126'sında (%74,6) doz değişimi yapılmadı. 5 (%3)

hastada doz artımına, 38 (%22,5) hastada doz azaltılmasına gidildi. Toplam hasta grubumuzun 124 (%73,4) ü sigara içmiyordu, 45 hasta (%26,6) sigara içmekteydi.

Seçilen hastaların ilk muayenelerinde kimlik ve yaş tespiti yapıldı, obstetrik ve jinekolojik özgeçmişleri, menstruel siklus düzenleri sorgulandı. Fizik muayenelerinde kan basıncı, boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi(ağırlık/boy<sup>2</sup>) hesaplandı. Sekonder seks karakter gelişimi değerlendirildi. Rutin pelvik muayeneleri yapıldı. Erken foliküler fazda(2-3. gün) ise; bazal USG yapıldı ve uterus boyutları, endometriyum kalınlığı, over boyutları, folikül sayısı ve çapları ölçüldü. Bunun için Siemens(ACUSON SC2000 792 US 01194) marka ultrasonografi cihazı ve 5 MHz' lik vajinal prob kullanıldı. Bazal (3. gün) FSH, LH, E<sub>2</sub>, Prolaktin(Elecsys, Meinheim, Almanya kitleriyle Roche Elecsys 1010 cihazı ile) değerleri ölçüldü. Erkek infertilitesi için 2 semen analizi değerlendirildi. Gereğinde daha ileri androlojik inceleme planlandı.

Çalışmamıza alınan hastaların 14'ünde agonist uzun protokol ve 150 hastada multidoz antagonist protokolü uygulandı. Over stimulasyonu menstrual siklusun 3. gününde başlandı. Stimulasyonda r-FSH[(Puregon; Organon, Hollanda) ya da (Gonal-F; Serono, İtalya)], Highly Purified human FSH(Fostimon; IBSA, İsviçre) ve/veya u-FSH(Menogon, Er-Kim, Türkiye) kullanıldı. Başlangıç dozu belirlenirken her bir olgu için tahmini over cevabı göz önüne alındı. Buna göre sabah ve/veya akşam sc enjeksiyonlar karın bölgesine hastanın kendisi tarafından uygulandı. Stimulasyonun 6-7. gününden itibaren USG ile folikül sayı boyutu ve serum östradiol ölçümleri ile değerlendirilen over cevabına göre yeni doz ayarlaması yapıldı ve stimulasyon hCG gününe dek devam etti.

**Antagonist Protokolü:** Gonadotropinlerle over stimulasyonu devam ederken, dominant folikül boyutu  $\geq 14$  mm olarak saptandığında ya da E<sub>2</sub> >800 pg/ml

olduğunda GnRH antagonisti, Cetrotide 0,25 mg flakon(Cetrorelix; Serono, İtalya) 1x1 sc veya Orgalutron 0,25 mg flakon(Ganirelix; Organon, Hollanda) başlandı. GnRH antagonisti hCG enjeksiyon günü dahil devam edildi.

**Agonist Uzun Protokolü:** Pituitar desensitizasyonu için önceki siklusun luteal fazında -21.gün- sc 0,1 mg/gün Triptorelin asetat(Ferring; Kiel, Almanya) başlandı. Over baskılanması için serum E<sub>2</sub> konsantrasyonu <50 pg/ml ve overde >10mm folikül olmaması kriterleri kullanıldı. Down regülasyonun 14. günü gonadotropin ile stimülasyon başlandı ve aynı gün agonist dozu yarıya indirilerek hCG gününe dek devam edildi.

Her iki protokolde de oosit matürasyonu için hCG uygulama kriteri aynıydı. Önde giden folikül 18mm olduğunda veya foliküllerden ikisi 17mm olduğunda üriner hCG 10000 IU(Pregnyl amp, Organon, Türkiye) veya r-hCG 250µgr(Ovitrelle, Serono, İtalya) ile ovulasyon tetiklemesi yapıldı. Oosit toplama işlemi hCG uygulamasından 35-36 saat sonra gerçekleştirildi. Oosit toplama işlemi sırasında 14mm ve üzerinde olan tüm foliküller aspire edildi. ICSI standart prosedür uygulanarak oosit toplanmasından 3 gün sonra skorlanan embriyolardan tercihen Grade 1 iyi kalitede olanlarından 1-3 adet embriyo assisted hatching sonrası, USG eşliğinde uterin kaviteye transfer edildi. Tüm hastalara luteal destek oosit toplanmasından sonraki sabah intravajinal mikronize progesteron 3x200mg (Progestan yumuşak kapsül, Koçak ilaç, Türkiye ) ve/veya günde bir Crinone %8 vaginal gel ile sağlandı. Gebelik oluştuğu taktirde vajinal progesteron desteği 8-12. gestasyonel haftaya dek devam edildi.

**Çalışmaya alınma kriterleri:**

- IVF ya da ICSI ile tedavi endikasyonuna sahip olan hastalar
- Yaş ≥ 20, ≤ 45 arasında olan hastalar

- Primer ya da sekonder infertilite öyküsü olanlar
- HSG ya da H/S' de uterin kavite normal tespit edilenler
- Semende sperm bulunanlar

#### **Çalışmadan çıkarılma kriterleri:**

- Klinik olarak anlamlı sistemik hastalığın olması.
- Habitüel abortus öyküsü olması
- Histerosalpingografi ya da ofis histeroskopi ile endometrial kavitenin değerlendirilmesi sonucunda polip, submükoz myom, septum uteri gibi yer kaplayan lezyon tespit edilmesi.
- Eşlerine TESE uygulanan hastalar

Bütün folliküler sıvı örnekleri anti TG, anti TPO, TSH, sT3 ve sT4 varlığı açısından standart ve yüksek sensitive olan ELISA ile değerlendirildi. Anti TG, anti TPO, "Immulite ® Diagnostic Products Corporation, LA, USA" marka otoanalizer ile "kemilümünisens" yöntemi kullanılarak L2KTG2, L2KTG6, L2KT02, L2KTO6 kitleri ile çalışıldı. TSH, sT3 ve sT4 ise ELISA yöntemi ile "Aeskulisa" cihazı ile çalışıldı. Laboratuar tarafından verilen normal değerler sT4 için 0.932-1.71 ng/dl, sT3 için 1.82-4.62 pg/ml, TSH için 0.270-4.2µIU/ml, anti TG ve anti TPO için 40IU/ml idi.

#### **İstatistik:**

Elde edilen datalar SPSS13.0 ile analiz edilerek gruplar arası farklılıklarda ki-kare testi uygulanmıştır. Ortalamaların karşılaştırılmasında parametrik değerlerde one-way ANOVA ve nonparametrik değerlerde Mann whitney U testi uygulanmıştır. İstatiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  ve küçük değerler anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

YÜT programına alınan ve çalışmaya katılma kriterlerine uyan 169 hasta çalışmaya dahil edildi. Foliküler sıvıda antikor anlamlılığını tespit için standart bir folliküler sıvı eşiği bulunmamaktaydı. Buna göre aynı serum eşik değeri olan anti TG için  $> 40$  IU/ml ve anti TPO için  $> 20$  IU/ml olanlar anlamlı kabul edildi.

Bu hastaları kanda ve folliküler sıvıda antikor pozitifliklerine göre 4 gruba ayırdık.

- **GRUP 1:**Kanda ve folliküler sıvıda anti TG ve anti TPO negatif saptananlar
- **GRUP 2:**Sadece kanda herhangi anti TG ve/veya anti TPO pozitifliği saptananlar
- **GRUP 3:**Sadece folliküler sıvıda herhangi anti TG ve/veya anti TPO pozitifliği saptananlar
- **GRUP 4:**Kan ve folliküler sıvıda aynı anda antiTG ve/veya antiTPO pozitifliği saptananlar

169 hastanın demografik özellikleri ve bazal infertilite değerlendirme parametreleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

4 gruptaki hastalar arasında sonuçları etkileyebilecek parametrelerden ortalama yaş, ortalama infertilite süresi, infertilite tipi, sigara içiciliği, kadın-erkek ve total infertilite nedenleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3:** Hasta gruplarının genel karakteristik özelliklerini göstermektedir

	GRUP 1 (n = 112)	GRUP 2 (n = 8)	GRUP 3 (n = 9)	GRUP 4 (n = 40)	p değeri
YAŞ	31,9 ± 4,4	32 ± 6,1	33,1 ± 7,3	33,5 ± 3,9	0,28
EM (mm)	5 ± 1,8	4,6 ± 1,4	5,4 ± 1,4	4,8 ± 2	0,31
FSH (mIU/ml)	6,3 ± 3,6	7,3 ± 2	9,5 ± 8,9	6,7 ± 2,7	0,11
LH (mIU/ml)	5,5 ± 3,1	6,1 ± 1,8	7,2 ± 7,5	5,7 ± 4,2	0,61
E <sub>2</sub> (pg/ml)	45,7 ± 21,9	49,1 ± 12,2	43,3 ± 13	40,8 ± 12,8	0,51
PRL (ng/ml)	17,2 ± 9,4	19 ± 10,9	18 ± 14,1	18 ± 10,1	0,93
BAF	8 ± 4	7 ± 2	8 ± 5	9 ± 4	0,72

\*P<0,05 , istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmamızda 4 grup arasında yaş, endometriyum kalınlığı, bazal FSH, LH, E<sub>2</sub>, Prolaktin kan seviyeleri ve bazal antral folikül sayıları açısından istatistiksel bir anlamlılık bulunmamaktaydı.

**Tablo 4:** Gruplara göre kan ve folliküler sıvı tiroid hormon ve antikor değerleri

	GRUP 1 ( n = 112 )	GRUP 2 ( n = 8 )	GRUP 3 ( n = 9 )	GRUP 4 ( n = 40 )	p değeri
Kan sT3 (pg/ml)	2,9 ± 0,5	2,8 ± 0,4	3,5 ± 2,1	3 ± 0,5	0,1
Kan sT4 (ng/dl)	1 ± 0,28	1,1 ± 0,25	1,6 ± 1	0,9 ± 0,23	<0,001*
Kan TSH (µIU/ml)	1,7 ± 0,97	1,7 ± 1,17	1,3 ± 1,2	2,1 ± 1,1	0,056
Kan Anti TG (IU/ml)	21 ± 12,1	79,1 ± 87	20 ± 0	280,9 ± 539	<0,001*
KanAntiTPO (IU/ml)	25,1 ± 1,7	130,6 ± 273,4	25 ± 0	292,5 ± 326,2	<0,001*
Folikül sT3 (pg/ml)	3,08 ± 0,3	2,8 ± 0,67	2,9 ± 0,4	3,03 ± 0,39	0,203
Folikül sT4 (ng/dl)	1,17 ± 0,24	1,1 ± 0,14	1,2 ± 0,28	1,1 ± 0,16	0,218
Folikül TSH (µIU/ml)	2,09 ± 0,97	1,7 ± 1,07	1,5 ± 1,3	3,3 ± 3,6	0,002*
FolikülAntiTG (IU/ml)	20 ± 0	20 ± 0	78,1 ± 76,7	96,8 ± 173,3	<0,001*
FolikülAntiTPO (IU/ml)	25 ± 0	25 ± 0	38,4 ± 29,8	188,7 ± 186,6	<0,001*

\*P<0,05 , istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 5:** Gruplara göre ovulasyon indüksiyon parametreleri

	GRUP 1 ( n = 112 )	GRUP 2 ( n = 8 )	GRUP 3 ( n = 9 )	GRUP 4 ( n = 40 )	p değeri
Toplanan follikül sayısı	9,9 ± 7,4	8,6 ± 7	6,3 ± 7	11,2 ± 7,6	0,32
Metafaz 2 seviyesindeki yumurta sayısı	7,2 ± 5,2	7,5 ± 6,9	4,1 ± 2,7	7,6 ± 5,4	0,34
Transfer edilen embrio sayısı	2,5 ± 0,7	2,1 ± 1,1	1,6 ± 1,1	2,6 ± 0,7	0,007*
Kullanılan toplam doz	1877,4 ± 632,5	1809,3 ± 462,7	2086,1 ± 585,6	1826 ± 556,4	0,69
Max LH (mIU/ml)	4,4 ± 5,4	3,8 ± 1,5	3,6 ± 3,1	3,0 ± 1,9	0,39
Max E <sub>2</sub> (pg/ml)	1425 ± 998,7	1091 ± 513,9	1584 ± 1544,1	1413 ± 1010,2	0,78
Max endometriyum kalınlığı(mm)	10,3 ± 2	9,5 ± 1,9	9,3 ± 1,9	10,5 ± 1,8	0,25

\*P<0,05 , istatistiksel olarak anlamlı

Gruplar arası ovulasyon indüksiyon parametreleri karşılaştırıldığında (Tablo 5) ortalama toplanan follikül sayısı, metafaz 2 oosit sayısı, toplam kullanılan doz ve max

LH arasında anlamlı bir fark izlenmedi ( $p>0.05$ ). Buna karşın foliküler sıvıda tiroid antikor pozitifliği olan grupta diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak transfer edilen embriyo sayısı daha az saptandı ( $1.6\pm 1.1$ ,  $p=0.007$ )

Gruplar arasında gebelik oranları karşılaştırıldığında grup1'de toplam 112 hastanın 62(%55,4)'sinde, Grup2'de toplam 8 hastanın 5(%62,5)'inde, Grup3'de toplam 9 hastanın 7(%77,8)'sinde, Grup4'de toplam 40 hastanın 23(%57,5)'ünde gebelik elde edilemezken, grup1'de 50(%44,6) hastada, grup2'de 3(%37,5) hastada, grup 3 de 2(%22,2) hastada, grup4'de 17(%42,5) hastada gebelik elde edilebildi.

**Tablo 6:** Gruplara göre gebelik oranları

	Gebelik yok	Gebelik var	Toplam sayı
GRUP 1	62 (%55,4)	50 (%44,6)	112
GRUP 2	5(%62,5)	3(%37,5)	8
GRUP 3	7(%77,8)	2(%22,2)	9
GRUP 4	23(%57,5)	17(%42,5)	40

**Tablo 7:** 8 haftalık takipte gebelik sonuçları

	Gebelik kaybı	Devam eden gebelik
GRUP 1	5 (%10)	45 (%90)
GRUP 2	0	3
GRUP 3	0	2
GRUP 4	3(%15)	14(%75)

Çalışmamızda 8 haftalık takip sonucu Grup 1 de 50 gebeliğin 5'i (%10) kaybedilirken, Grup 2 de, 3(%15) gebelik ve Grup3 de, 2 gebelik devam etti, kayıp olmadı. Grup 4 de ise 17 gebelikten 3'ü kaybedildi.

## 5. TARTIŞMA

İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar tiroid ve infertilite ilişkisini ortaya koymuştur. Normal tiroid fonksiyonları sorunsuz bir gebelik için önemlidir. Ancak tiroid hormonlarının over aktivitesine olan etkisi hala belirsizdir(69). 20. yüzyılın başlarında, hipotiroidizmi olan infertil kadınlara, over fonksiyonlarını ve fertilitiyi geliştirmek amacı ile tiroid hormon tedavisi başlanmıştır(110). Wakim ve ark. granuloza hücre çekirdeklerinde T3 reseptör karakteristikleri ile benzer olan T3 bağlanma alanlarının varlığından bahsetmişlerdir. Sonraki çalışmalarında insan folikül sıvısında T3 ve T4 hormonları ile beraber çekirdekte T3 reseptörlerinin bulunduğunu ispat etmişler(111,112) ve over stroma hücrelerinde tiroid hormon reseptörleri için mRNA varlığını göstermişlerdir(113). Bu bulgular tiroid hormonlarının sadece follikülogeneziste değil, ayrıca stromal hücrelerden androjen sentezinde de etkili olduğunu göstermektedir. Hayvan deneyleri sonucu, tiroid hormonlarının FSH' in aromataz aktivitesini arttırdığı tespit edilmiştir(114). Ayrıca insülin, kortizol ve T4 hormonlarının lüteinizasyonda, progesteron sentezinde ve LH reseptörleri üzerine sinerjik etki yapmakta olduğu tespit edilmiştir(115). İnsan korpus luteumunda tiroid nükleer bağlanma alanlarının olduğu gösterilmiştir(116). Da Silva, insan serum ve folliküler sıvısında çalışılan TSH değerleri için, eğer bu değerler hipotiroidi aralığında ise, ART programlarında gebeliğin elde edilmediğini göstermiştir(117). Diğer çalışmalarda SKH bulguları saptanan hastalarda, T4 tedavisi sonrasında artmış gebelik oranları olduğu gösterilmiştir(66,118). Ötiroid hastalarda antitiroid antikor varlığının azalmış konsepsiyon şansı ile ilişkisi hala belirsizdir. Yakın zamanda ki çalışmalar ise tiroid antikorları ile ilk trimester kayıpları arasındaki ilişkiye yoğunlaşmıştır. Ancak bu konular üzerinde ki tartışmalar devam etmektedir(82,119).

Son yirmi yıldır araştırmacılar kandaki otoantikörlerin gebelik kayıpları ile alakalı olabileceğini tespit etmişlerdir. Özellikle AFA, AKA ve LAK, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olanların %10'unda ve fetal ölüm izlenen hastaların %1'inde tespit edilmiştir(119,120,121). Tiroid antikörlerinin plasenta oluşumu esnasında trofoblastik aktiviteyi etkilemesi mümkündür. Bununla birlikte bu etkinin indirekt olduğu düşünölmektedir ve bu antikörler artmış T hücre aktivasyonunu yansıtır olabilirler(87,122). Bu antikörlerin tamamen organ spesifik olup olmadığı şu an hala bilinmemektedir. Bu antikörler ile diğer organ spesifik olmayan antikörler arasında ki çapraz reaksiyon varlığını göz önünde bulundurmak araştırmacılara cazip gelmektedir. Ancak bazı araştırmacılar organ spesifik olan antikörler ile spesifik olmayan antikörler arasında bir ilişki bulamamışlardır(14,88). Görünen o ki tiroid antikörleri otoimmün başarısızlıklarda tek başına bağımsız bir markerdir. İmmünite kriterlerine göre gebelik ürünü allogreft olarak değerlendirilmesine rağmen, annenin gebeliği reddetmemesi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Açıklanamayan infertilite nedeni ile ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon yapılan hastalara prednizolon uygulaması gebelik sonuçlarını iyileştirmiştir(123). Ancak bu araştırmada otoantikör titrelerine bakılmamıştır. Sher ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada antitiroid antikörleri pozitif olan ve IVF yapılan hastalarda IVIG tedavisinin gebelik sonuçlarını iyi yönde etkilediği bildirilmiştir(103). Bu pozitif sonuçlar göz önünde bulundurulacak olur ise organ spesifik otoimmünite ile gebelik başarısızlığı arasındaki immünopatolojik ilişkiyi açıklayabilmek için ileri inceleme yapılmalıdır.

Son çalışmalar göstermiştir ki tiroid antikörleri izole(82,108,109) ya da tekrarlayan gebelik kayıpları(88) ile ilişkilidir. Stagnaro ve ark. tiroid antikörlerinin varlığının diğer otoimmün antikörlerden bağımsız olarak gebelik kayıpları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir(82). Kim ve ark 1998 yılında benzer şekilde, IVF programı

öncesi kanda tiroid antikor pozitifliği saptanan ve gebe kalan hastalarda gebelik kayıplarının fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Lejeune ve ark. gebelik esnasında tiroid antikor pozitifliğinin gebelik kayıpları ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir(109). Müler ve ark. gebelik öncesinde var olan anti TPO'nun eğer hastada habitüel abortus öyküsü yok ise gebelik kaybı ihtimalini ve IVF'te gebelik şansını azaltmadığını bildirmişlerdir(124). Bizim çalışmamızda gruplar arasında antitiroid antikorlar, hormon değerleri ve gebelik kayıpları açısından istatistiksel anlamlılık izlenmemekle beraber sadece foliküler sıvıda otoantikor tespit edilen grupta kan sT3, sT4 seviyeleri diğer gruplara oranla daha yüksek ve TSH değerleri ise daha düşük saptandı. Bu değerler normal sınırlarda kalmakla beraber diğer gruplara göre sınırlara daha yakın saptandı. Serumda antitiroid antikorlarında ve/veya tiroid hormon seviyelerinde bozukluk olan hastaların hepsi endokrinologlar tarafından değerlendirildi. Grup 2 ve grup 4'teki 48 hastanın 4'ü hariç hepsi tedavi aldı.

Yoshimura ve ark'nın görüşüne göre SKH olan hastalara yapılan ovulasyon indüksiyonunun tehlikeli olabileceği bildirilmiştir. Bu olgularda gonadotropinlerin ve hCG'nin uygulanmasının tirotoksikozu tetikleyebileceği düşünülmüştür. Yoshimura ve ark. hCG'nin invitro TSH reseptörlerini aktive edebildiğini göstermişlerdir. Bu mekanizma yüksek doz gonadotropin uygulanan IVF hastalarında ki tirotoksikoz ataklarının mekanizmasını da açıklayabilir. Ancak mevcut çalışmada IVF ya da IUI da istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır(125). 129 hastanın 2 tanesinde subklinik hipertiroidi ve 6 tanesinde SKH saptanmıştır. Gruplar arasında sekonder infertilite ile tiroid antikorları ve infertilite etyolojileri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Sadece ovulatuar disfonksiyon ile ilişkili tiroid disfonksiyonu olan hastalarda infertilite süresi belirgin uzun bulunmuştur. Yoshimura ve ark. bu hastalara infertilite tedavisinden önce tedavi verilmesi gerektiğini bildirmişlerdir(69).

Tavmergen Göker(1993) ve Bussen(2000) mekanik ya da açıklanamayan infertilite nedeni ile IVF uygulanan hastalarda antitiroid antikor ya da anti ovaryan antikor pozitifliği olanlar ile bunların olmadığı grup arasında gebelik oranları arasında fark olduğunu saptamışlardır(14,126). Geva 1996, Kim 1998 kötü IVF sonuçları ile toplanan yumurta sayıları, artmış fertilizasyon oranları ve transfer edilen embriyo sayısı arasında bir ilişki bulamamışlardır. Bu çalışmalara sadece ötiroid, ilk IVF denemesi olan ve mekanik ya da açıklanamayan infertilite sebebi olanlar dahil edilmiştir(12,127). Geva 1995 ve Bussen 2000 tiroid antikor pozitiflik insidansı ile çeşitli infertilite subgrupları arasında ilişki tespit etmemişler. Bu bulgular tiroid antikorları saptanan hastalarda ayrıca başka infertilite sebeplerinin de bulunabileceğini düşündürmüştür(13,14). Geva ve ark. yaptıkları çalışmada en az 3 IVF siklusu uygulanan ve başarısız olan kadınlar ile 3'ten az siklus uygulanan ve gebe kalan kadınlar arasında tiroid antikor prevalansını sırasıyla (%8 ve %0) bulmuşlardır(13,126). Shaleyb ve ark. 1994'te ki çalışmada tiroid disfonksiyonu olan hastaların infertilite sürelerini, özellikle ovulatuar infertilitesi olan grupta belirgin uzun saptamışlardır. Ama sadece antitiroid antikoru pozitif olan ötiroid kadınlar göz önüne alındığında böyle bir infertilite süresinde uzama tespit edilmemiştir. Bu bulgular belirgin bir tiroid disfonksiyonu olmadan tek başına antikor pozitifliğinin infertiliteyi etkilemediğini göstermiştir. Bu veri Shalev ve ark. önerdiği, sadece ovulatuar sorunları olan hastalara tiroid testleri yapılması gerektiği fikri ile örtüşmektedir(68). Bizim çalışmamızda hastaların infertilite süreleri, yaş, infertilite nedenleri, ovulasyon indüksiyon parametreleri, ART sayıları arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı. Ancak diğer gruplarla karşılaştırıldığında Grup 3 te oosit toplanan folikül sayısı, MII oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayısının daha düşük olduğu görülmektedir. Bu grupta toplam kullanılan dozun ünite bazında diğer üç gruba göre daha fazla

olduğu görülmektedir. Otoantikrleri olan olguların erken menapoza girmeleri ile ilgili yayınlarda bu olgularda over cevabının düştüğünü göstermektedir. Bu olguların kanda otoantikrleri pozitif olan olgularla karşılaştırıldığında başarılarının daha düşük olması kanda otoantikrleri pozitif olan olguların antitiroid tedavi almaları ile ilgili olabilir. Foliküler sıvı antikrleri pozitif olan grubun her 4 grup içerisinde FSH değerlerinin en yüksek olması da bu sonucu desteklemektedir. İstatistiksel açıdan sadece Grup 3 te transfer edilen embryo sayıları istatistiksel anlamlı olarak diğer gruplara göre daha az bulundu.

Homojen hipoekoik patern tiroid otoimmun hastalıklarda ultrasonografik bulgu olarak düşünülür(128,129). Bir çalışmada hastalara tiroid USG yapılmış ve en sık izlenen morfolojik paternin diffüz hipoekoik parankim olduğu bildirilmiştir(%54,5). Ancak belirgin tiroid antikör ykseklıği tespit edilen 6 vakada tiroid USG bulgularının normal olduğu izlenmiş (%27,3) ve son karar olarak tiroid USG'nin asemptomatik tiroid antikru pozitif olan hastalarda çok faydalı olmadığı dşnlmştir (%73).(69)

Kim ve ark. alışmalarında tiroid antikrlerinin varlığında gebelik oranını %26, yokluğunda %40 olduğunu bulmuşlardır(12). Poppe ve ark 2003 yılında yaptıkları prospektif çalışmada antitiroid antikrleri pozitif olan ve İlk kez ART uygulamasına alınan kadınlarda düşük oranını %50 saptamıştır. Buna karşılık otoimmun tiroid hastalığı olmayan gruptaki gebelik kaybı oranı %23 bulunmuştur(83). Bu çalışmada sadece ilk kez ART siklusuna girenler dahil edilmiştir(83). Otoimmun tiroid hastalığı negatif ve pozitif gruplar arasındaki gebeliklerin karşılaştırılabilir olması ve biokimyasal gebeliklerin otoimmun tiroid hastalığı bulunan hastalarda düşük oranda olması, sadece implantasyon ile alakalı olmadığını göstermiştir(83,130). Bu çalışmada sonuç olarak gebelik kayıpları ile otoimmun tiroid hastalığı arasında ilişki bulunamamıştır(83). Kim ve arkadaşları çalışmalarında diğer organ spesifik

antikorlardan bağımsız olarak anti TPO'nun tek başına varlığının IVF sonrası gebelik kaybı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür(12). Geva ve ark 1995 yılında ve Busen ve ark 2000 yılında yaptıkları çalışmalarda eğer antitiroid antikorlar kanda mevcut ise hasta ötiroid olsa dahi tekrarlayan IVF başarısızlıkları için artmış bir risk mevcut olabileceğini belirtmişlerdir(13,14). Bunların yanında Müller ve arkadaşları tiroid antikor varlığının infertilite ile ilişkili olmadığını öne sürmüşlerdir(124). Bu çalışmada ART siklusuna giren hastaların kaçınıcı ART uygulaması olduğu belirtilmemiştir. Kutteh ve ark 1999 yılında yaptıkları çalışmada tiroid antikor prevalansı açısından aynı yaş grubuna göre hastalar kıyaslandığında artış görmediklerini bildirmişler. Bu çalışmada infertilite tanısı alan 688 hasta katılmıştır. Ancak çalışmanın dezavantajı çok heterojen bir hasta grubu içermesi, bu hasta gruplarına hangi tedavinin uygulandığının bilinmemesi ve dahil edilen hastalara sınırlama getirilmemesidir. Örneğin sadece asemptomatik ötiroid kadınlar değil, %8(n=55) anormal TSH değerine sahip hastalar alınmış ve tiroid parametreleri sadece gebelikte bakılmıştır(15). Biz çalışmamıza tiroid dışı diğer organ spesifik antikor belirteçleri anormal olan hastaları dahil etmedik. Böylece Kim ve ark.'nı destekler şekilde antitiroid antikor varlığının tek başına, istatistiksel anlamlılık olmamasına rağmen Grup 3'te gebelik oranlarını diğer gruplara göre daha azalttığını tespit ettik. Grup 4'te ise diğer gruplar arasında gebelik oluşması açısından farklılık olmaması ise kanda tiroid antikorları tespit edildiğinde bu hastaların tiroid hastalığı açısından tedavi alması olabilir. Grup 3'te kan değerleri negatif olduğu için bu tedavi hastalara uygulanmamıştır ve gizli bir folliküler sıvı antikor pozitifliği sebat etmektedir.

## 6. SONUÇ

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda IVF ile otoimmünite ve gebelik sonuçları, kayıpları arasındaki ilişkiyi saptayabilmek için sayısız çalışmalar yapılmıştır. Genel olarak bakıldığında bu ilişkiyi destekleyen ciddi ipuçları olmakla beraber değişik çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar bildirilmektedir. Yapılmış çalışmaların en önemli sıkıntıları heterojen grup içermeleri, retrospektif olmaları ve bilgilerin ulaşılabilirliğinin az olmasıdır. Çalışmalarda ki farklı sonuçların sebebi örneklem grubunun sayıca az olması coğrafi özelliklerinin ve kullanılan kitlerin ve test yöntemlerinin farklı olmasıdır.

Biz çalışmamızda folliküler sıvı içindeki oositin gelişimi açısından antitiroid antikorların ortamda varlığının sorun teşkil edip etmediğini araştırdık. Sonuç itibarı ile istatistiksel anlamlılık saptanmamış olsada sadece folliküler sıvıda antikor pozitif olan grupta FSH düzeylerinin daha yüksek olduğu, daha az sayıda oosit elde edildiği, daha az sayıda MII oosit sayısı olduğu ve gebelik oranlarının diğerlerine göre daha düşük olduğu tespit edildi. Folliküler sıvıda gizli bir antitiroid antikor varlığı, düzgün bir oogenezis oluşumunu, overin cevabını ve gebelik sonuçlarını etkiliyor gibi görünmektedir. Çalışmamızda belirli bir cut off değer saptanmamış olması ve istatistiksel anlamlılık olmaması yapılan çalışmada örneklem boyutunun küçük olmasına bağlı olabilir. Mevcut bulgular ile bu konuda daha ileri inceleme yapılması gerekmektedir.

## 7. ÖZET

### Yardımcı Üreme Teknikleri Uygulamalarında Folliküler Sıvı Tiroid Hormonları ve Antikorlarının Gebelik Başarısına Etkilerinin Araştırılması

**Amaç:** YÜT endikasyonu nedeniyle KOH programına alınan 169 hastanın folliküler sıvı tiroid hormonları ve antikorlarının gebelik başarısına etkilerinin araştırılmasıdır.

**Materyal ve Metod:** prospektif olarak düzenlenen bu çalışmada, 2008 -2009 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Rektörlüğü Aile Planlaması Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezine başvuran önceden belirlenmiş kriterlere göre seçilen 169 infertil hasta çalışmamıza dahil edildi. Kanda ve folliküler sıvıda ki tiroid hormon ve antikor seviyelerine göre hastalar 4 gruba ayrıldı. Grup 1 kan ve folliküler sıvıda anti TG ve anti TPO negatif saptananlar, Grup 2 sadece kanda anti TG ve/veya anti TPO pozitif olanlar, Grup 3 sadece folliküler sıvıda anti TG ve/veya anti TPO pozitif olanlar, Grup 4 aynı anda hem kan hem folliküler sıvıda anti TG ve/veya anti TPO pozitif olanlar. Gruplar genel epidemiyolojik özellikleri, ovülasyon indüksiyon parametreleri konsepsiyon oranları ve ilk 8 haftada gebelik sonuçları açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** 4 gruptaki hastalar arasında sonuçları etkileyebilecek epidemiyolojik parametrelerden ortalama yaş, ortalama infertilite süresi, infertilite tipi, sigara içiciliği, kadın-erkek ve total infertilite nedenleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ). 4 grup arasında yaş, endometriyum kalınlığı, bazal FSH, LH, E<sub>2</sub>, Prolaktin kan seviyeleri ve bazal antral folikül sayıları açısından istatistiksel bir anlamlılık bulunmamaktaydı. Gruplar arası ovulasyon indüksiyon parametreleri karşılaştırıldığında ortalama toplanan folikül sayısı, metafaz 2 oosit sayısı, toplam kullanılan doz ve max LH arasında anlamlı bir fark izlenmedi ( $p>0,05$ ). Buna karşın foliküler sıvıda tiroid antikor pozitifliği olan grupta diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak transfer edilen embriyo sayısı daha az saptandı ( $1.6\pm 1.1$ ,  $p=0.007$ ) Gruplar arasında gebelik oranları karşılaştırıldığında grup1'de toplam 112 hastanın 62(%55,4)'sinde, Grup2'de toplam 8 hastanın 5(%62,5)'inde, Grup3'de toplam 9 hastanın 7(%77,8)'sinde, Grup4'de toplam 40 hastanın 23(%57,5)'ünde gebelik elde edilemedi. Çalışmamızda 8 haftalık takip sonucu Grup 1 de 50 gebeliğin 5'i (%10) kaybedilirken, Grup 2 de, 3(%15) gebelik ve Grup3 de, 2 gebelik devam etti, kayıp olmadı. Grup 4 de ise 17 gebelikten 3'ü kaybedildi.

**Sonuç:** Sonuç itibarı ile istatistiksel anlamlılık saptanmamış olsa da sadece folliküler sıvıda antikor pozitif olan grupta FSH düzeylerinin daha yüksek olduğu, daha az sayıda oosit elde edildiği, daha az sayıda MII oosit sayısı olduğu ve gebelik oranlarının diğerlerine göre daha düşük olduğu tespit edildi. Folliküler sıvıda gizli bir antitiroid antikor varlığı, düzgün bir oogenezis oluşumunu, overin cevabını ve gebelik sonuçlarını etkiliyor gibi görünmektedir.

## 8. ABSTRACT

**Investigate affect the pregnancy outcome of follicular fluid thyroid hormon and antibodies levels in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET).**

**Aim:** To evaluate affect the pregnancy outcome of follicular fluid thyroid hormon and antibodies levels in 169 women applied controlled ovarian stimulation for IVF-ET application.

**Material and method:** We designed a prospective cohort study and 169 infertile case that owned our inclusion criteria was included at Ege University IVF-ET Department between 2008-2009. All of case were divided 4 group according to blood and follicular fluid thyroid hormon and antibodies levels. Group 1 was both of anti-peroxidase (TPO Ab) and anti-thyroglobulin (Tg Ab) negative at blood and follicular fluid. Group 2 was (TPO Ab) and/or anti-thyroglobulin (Tg Ab) positive at only blood. Group 3 was (TPO Ab) and/or anti-thyroglobulin (Tg Ab) positive at only follicular fluid. Group 4 was both of anti-peroxidase (TPO Ab) and anti-thyroglobulin (Tg Ab) positive at blood and follicular fluid. Groups were compared by epidemiological conditions, ovulation induction parameters, conception rate and pregnancy outcomes for first 8 gestational weeks.

**Result:** There was no statistical difference between cases in groups regarding to mean age and infertility interval, infertility type, smoking and total infertility reasons ( $p > 0,05$ ). No difference was found with relation to age, endometrial thickness, basal FSH, LH,  $E_2$ , Prolaktin blood levels and basal antral follicle count among groups. Collected follicle and metaphase II oocyte counts, drug amounts and maximum LH were similar inter groups ( $p > 0,05$ ). However transferred embryo count was significantly lesser than other groups at group 3 that antibody positive at only follicular fluid ( $1.6 \pm 1.1$ ,  $p = 0.007$ ). Pregnancy rates were 62 (%55,4) in group 1, 3(%15) in group 2, 7(%77,8) in group 3 and 23(%57,5) in group 4. at the end of eighth gestational week, abortion rates were 5(%10) in group 1, 3(%15) in group 2 and 3(%17) in group 4. no abortion was observed in group 3.

**Conclusions:** As a result, basal FSH was higher in group 3 that anti-peroxidase (TPO Ab) and/or anti-thyroglobulin (Tg Ab) positive at only follicular fluid. collected follicle, metaphase II oocyte counts and pregnancy rates were lesser than other groups too. But these differences wasn't statistical significant. Pregnancy outcomes and oogenesis could be effected by anti-peroxidase (TPO Ab) and anti-thyroglobulin (Tg Ab) existed in follicular fluid.

## 9. KAYNAKLAR

1. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Öneroğlu LS. Erkeğe bağlı infertilite, Androloji. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ed. Ankara:Güneş:1996;s:1119-1129,1287
2. Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conway GS, Jacobs HS. Is it possible to run a succesful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial of endometrial measurements. Fertil Steril:1991;56:p:836-841
3. Speroff L, Glass NH, Kase RG. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 7nd edition. 2007;p:84, 171, 213, 236, 1013, 1026, 1142, 1143, 1075, 1097, 1133
4. Tuarnaye H. Gamete source and manupulation. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting. Geneva:WHO:2002;p:83-101
5. Poppe K, Glinoyer D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, Velkeniers B. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. 2002;12:p:997–1001
6. Van Voorhis BJ, Stovall DW. Autoantibodies and infertility: a review of the literature. J Reprod Immunol. 1997;33:p:239–256
7. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC. Incidence of early loss of pregnancy. N Engl J Med. 1988;28:p:189–194
8. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. Fertil Steril. 1996;66:p:24–29

9. Steer C, Campbell S, Davies M, Mason B, Collins W. Spontaneous abortion rates after natural and assisted conception. *Br Med J.* 1989;25:p:1317–1318
10. Poppe K, Glinoeer D. Thyroid autoimmunity before and during pregnancy. *Hum Rep Update.* 2003;9:p:1–13
11. Geva E, Vardinon N, Lessing JB, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, Burke M, Yust I, Grunfeld R, Amit A. Organ-specific autoantibodies are possible markers for reproductive failure: a prospective study in an in-vitro fertilization- embryo transfer programme. *Hum Reprod.* 1996;11:p:1627–1631
12. Kim CH, Chae HD, Kang BM, Chang YS. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Am J Reprod Immunol.* 1998;40:p:2–8
13. Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, Lessing JB. Autoimmune disorders: another possible cause for in-vitro fertilization and embryo transfer failure. *Hum Reprod.* 1995;10:p:2560–2563
14. Bussen S, Steck T, Dietl J. Increased prevalence of thyroid antibodies in euthyroid women with a history of recurrent in-vitro fertilization failure. *Hum Reprod.* 2000;15:p:545–548
15. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott Jr RT. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril.* 1999;71:p:843–848
16. Cahil DJ. What is the optimal medical management of infertility and minor endometriosis? *Human Reproduction* 2002; 17(5): 1135-1140.
17. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod.* 2000;15:p:723-32.

18. Evers JLH, Hoons HW, Lond JA, et al. Treatment independent pregnancy rate in patients with severe reproductive disorders. *Human Reproduction* 1998; 13(5): 1206-1209.
19. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83(12): 4177-4188.
20. Kahraman S, Yakın K. Ovulasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.
21. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril.* 1982;37:p:175-82.
22. Collins JA, Corsignani PG. Unexplained infertility: A review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynecol Obstet.* 1992;39:p:267-75
23. Tıraş MB, Aybar F. İn vitro Fertilizasyon (ivf)-intrasitoplazmik Sperm İnjeksiyonu(icsi) Endikasyonları. *Türkiye Klinikleri, J Surg Med Sci.* 2006;2(5):p:37-41
24. American Fertility Society. Investigations of the infertile couple. Birmingham, American Society for Reproductive Medicine. 1992.
25. ESHRE Capri Workshop. Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility. *Hum Reprod.* 1996;11:p:1775-807.
26. Thanahatoe SJ, Hompes PGA, Lambalk CB. Should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination? *Human Reproduction.* 2003;p:8-11
27. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2000;73:p:1-14

28. Gürbüz R. İnfertilite ile ilgili kavramlar ve infertilite sebepleri. Bölüm: 2. Erkek infertilitesi(Yaklaşım ve tedavi). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 1994;p23-25.
29. Mackenna AJ, Zeges-Hochschild F, Fernandez EO, Fabres CV, Huidobro CA, Prado JA, Roblero LS, Altieri EL, Guadarrama AR, Lopez TH. Fertilization rate in couples with unexplained infertility. Hum Reprod. 1992;7:p:233
30. Ruiz A, Remohi J, Minguez Y, Guanes PP, Simon C, Pellicer A. The role of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in couples with unexplained infertility after failed intrauterine insemination. Fertil Steril. 1997;68:p:171-3.
31. Fishel S, Aslam I, Lisi F, Rinaldi L, Timson J, Jacobson M, Gobetz L, Green S, Campbell A, Lisi R. Should ICSI be the treatment of choice for all cases of in vitro conception? Hum Reprod. 2000;15:p:1278-83.
32. Taylor PV, Campbell IM, Scott JS. Presence of autoantibodies in women with unexplained infertility. AmJ Obstet Gynecol. 1989;p:161:377
33. Wilson e, Elstein M, Eade OE, et al. Smooth-muscle antibodies in infertility Lancet. 1975;2:p:1238
34. Peaceman AM, Rehnberg KA. The effect of immunoglobulin G fractions from patients with lupus anticoagulant on placental prostacyclin and thromboxane production. AmJ Obstet Gynecol 1993;169:p:1403
35. Birkenfeld A, Mukaida T, Minichiello L, et all. Incidence of autoimmune antibodies in failed embriyo transfer cycles. Am J Rerod Immunol 31:65, 1994
36. Sher G, Feinman M, Zouves e, et al. High fecundity rates following in-vitro fertilization and embryo transfer in antiphospholipid antibody seropositive women treated with heparin and aspirin. Hum Reprod. 1994;9:p:2278

37. Bohring e, Krause W. Immune infertility: Towards a better understanding of sperm autoimmunity Hum Reprod. 2003;18:p:915-924
38. Vazquez-Levin MH, Kupchik GS, Torres Y, et al. Cystic fibrosis and congenital agenesis of the vas deferens, antisperm antibodies and CF-genotype. J Reprod Immunol. 1994;27:p:199
39. Bronson RA, Cooper GW, Rosenfeld DL. Autoimmunity to spermatozoa: Effect on sperm penetration of cervical mucus as reflected by postcoital testing. Fertil Steril. 1984;41:p:609
40. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Folliclestimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. Fertil Steril. 1989;51:p:651-4
41. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 1995;64:p:1136-40
42. Rogerson L, Bates J, Weston M, Duffy S. A comparison of outpatient hysteroscopic with saline infusion hysterosonography. BJOG. 2002;109:p:800-4.
43. Tomlinson MJ, Amisshah-Arthur JB, Thompson KA. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. Hum Reprod. 1996;11(9):p:1892-6
44. Günalp S, Aktan E, Yücel A (eds). WHO laboratuvar el kitabı: insan semeni ve sperm servikal mukus etkileşimi değerlendirilmesi. Ankara: Tıp Teknik Yayınevi, 4. baskı. 2002;s:6-7-60-61-62
45. Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, Van Zyl JA, Smith KA. Sperm morphologic features as a prognostic factor in vitro fertilization. Fertil Steril. 1986;46:p:1118-1123

46. Menkveld R, Stander FSH, Kotze TJW, Kruger TF, Van Zyl JA. The evaluation of morphological characteristic of human spermatozoa according the strict criteria. *Human Reproduction*. 1990;5:p:586-592
47. Işık AZ, Vicdan K, In Vitro Fertilizasyon ve Mikromanüplasyon Uygulamalarında Laboratuar. 1999;79:s:129,151
48. De Kretser DM. Male infertility. *Lancet*. 1997;349:p:787-90
49. Chandley A. Chromosome anomalies and Y chromosome microdeletions as casual factors in male infertility. *Hum. Reprod*. 1998;13:p:45-50
50. Koulischer L, Schoysman R. Chromosomes and human infertility. I. Mitotic and meiotic chromosome studies in 202 consecutive male patients. *Clin. Genet*. 1974;5:p:116-26
51. Vannn Assche E, Bonduelle M, Tournaye H. Cytogenetics of infertile men. In: Steirteghem AV, Devroey P, and Liebaers I, editors. *Genetics and Assisted Human Conception*. *Hum Reprod*. 1996;(11)4:p:1-24
52. Chandley A.C. Chromosomal basis of human infertility. *Br Med Bull*. 1979;35(18):p:1-186
53. Wang, C. & Crapo, L.M. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1997;26:p:189–218.
54. Bjoro T, Holmen J, Kruger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, Sandnes L, Brochmann H. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. *The Health Study of Nord-Trondelag (HUNT)*. *European Journal of Endocrinology*. 2000;143:p:639–647.

55. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical Endocrinology*. 1995;43:p:55–68.
56. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87:p:489–499.
57. Benson RC, Dailey ME. The menstrual pattern in hyperthyroidism and subsequent posttherapy hypothyroidism. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. 1955;100:p:19–26.
58. Goldsmith RE, Sturgis SH, Lerman J, Stanbury J.B. The menstrual pattern in thyroid disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1952;12:p:846–855.
59. Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M, Balaiah D, Shah R. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *Journal of Postgraduate Medicine*. 1993;39:p:137–141.
60. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, Duntas LH. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clinical Endocrinology*. 1999;50:p:655–659.
61. Arojoki M, Jokimaa V, Juuti A, Koskinen P, Irjala K, Anttila L. Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecological Endocrinology*. 2000;14:p:127–131.

62. Cramer DW, Sluss PM, Powers RD, McShane P, Ginsburgs ES, Hornstein MD, Vitonis AF, Barbieri RL. Serum prolactin and TSH in an in vitro population: is there a link between fertilization and thyroid function? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2003;20:p:210–215.
63. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87:p:1068–1072.
64. Baloch Z, Carayon P, Conte Devolx B, Demers LM, Feldt Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13:p:3–126.
65. Brabant G, Beck Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, Weetman AP, Wiersinga WM. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *European Journal of Endocrinology*, 2006;154:p:633–637.
66. Bohnet HG, Fiedler K, Leidenberger FA. Subclinical hypothyroidism and infertility. *Lancet*, 1981;5:p:1278.
67. Bals Pratsch M, De Geyter C, Muller T, Frieling U, Lerchl A, Pirke KM, Hanker JP, Becker Carus C, Nieschlag E. Episodic variations of prolactin, thyroid-stimulating hormone, luteinizing hormone, melatonin and cortisol in infertile women with subclinical hypothyroidism. *Human Reproduction*, 1997;12:p:896–904.
68. Shalev E, Eliyahu S, Ziv M, Ben-Ami M. Routine thyroid function tests in infertile women: are they necessary? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1994;171:p:1191–1192.

69. Grassi G, Balsamo A, Ansaldi C, Balbo A, Massobrio M, Benedetto C. Thyroid autoimmunity and infertility. *Gynecological Endocrinology*, 2001;15:p:389-396.
70. Raber W, Nowotny P, Vytiska Binstorfer E, Vierhapper H. Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5-year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. *Human Reproduction*, 2003;18:p:707-714.
71. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Batrinos M. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clinical Endocrinology*, 1994;40:p:641-644.
72. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertility and Sterility*, 2000;74:p:1063-1070.
73. Tanaka T, Tamai H, Kuma K, Matsuzuka F, Hidaka H. Gonadotropin response to luteinizing hormone releasing hormone in hyperthyroid patients with menstrual disturbances. *Metabolism*, 1981;30:p:323-326.
74. Evans PM, Webster J, Evans WD, Bevan JS, Scanlon MF. Radioiodine treatment in unsuspected pregnancy. *Clinical Endocrinology*, 1998;48:p:281-283.
75. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004;18:p:267-288.
76. O'Connor G, Davis TF. Human autoimmune thyroid disease: a mechanistic report. *Trends Endocrinol Metab.* 1990;1:p:266-272
77. Bayraktar M, Ergin M, Boyacıoğlu A, et al. A preliminary report of thyroglobulin release after fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *J. Int. Med. Res.* 1990;18:p:253-255
78. Geva E, Amit A, Geva L, et al. Autoimmunity and reproduction. *Fertil. Steril.* 1997;67:p:599-611

79. Jones RL, Hannan NJ, Kaitu'u TJ, Zhang J, Salamonsen LA. Identification of chemokines important for leukocyte recruitment to the human endometrium at the times of embryo implantation and menstruation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004;89:p:6155–6167.
80. Billingham R, Head J. Current trends in reproduction immunology: an overview. *J. Reprod. Immunol.* 1981;3:p:253-265.
81. Chiovato L, Lapi P, Fiore E, et al. Thyroid autoimmunity and female gender. *J. Endocrinol. Invest.* 1993;16:p:384-389
82. Stagnaro Green A, Roman S, Cobin R, El-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies T. Detection of at-risk pregnancy by means of a highly sensitive assay for thyroid autoantibodies. *JAMA.* 1990;264:p:1422-5.
83. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Devroey P, Van Steirteghem A, Kaufman L, Velkeniers B. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2003;88:p:4149–4152.
84. Roussev RG, Kaider BD, Price DE, Coulam CB. Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure. *American Journal of Reproduction Immunology*, 1996;35:p:415–420.
85. Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB, Roussev RG. Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *American Journal of Reproductive Immunology*, 1999;42:p:335–346.
86. Reimand K, Talja I, Metskula K, Kadastik U, Matt K, Uibo R. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure. *Journal of Reproductive Immunology*, 2001;51:p:167–176.

87. Stagnaro-Green A, Roman S, Cobin RH, et al. A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T-cell etiology for post partum thyroid dysfunction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992;74:p:645-653
88. Pratt D, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Karande V, Gleicher N. The association of antithyroid antibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy. *Fertil Steril.* 1993;60:p:1001-5.
89. Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004;18:p:167–181.
90. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *European Journal of Endocrinology*, 2004;150:p:751–755.
91. Glinoe D. Miscarriage in women with positive anti-TPO antibodies: is thyroxine the answer? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006;91:p:2500-2502.
92. Roberts J, Jenkins C, Wilson R, Pearson C, Franklin IA, MacLean MA, McKillop JH, Walker JJ. Recurrent miscarriage is associated with increased numbers of CD5/20 positive lymphocytes and an increased incidence of thyroid antibodies. *European Journal of Endocrinology*, 1996;134:p:84–86.
93. Matalon ST, Blank M, Ornoy A, Shoenfeld Y. The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2001;45:p:72–77.
94. Stewart-Akers AM, Krasnow JS, Brekosky J, DeLoia JA. Endometrial leukocytes are altered numerically and functionally in women with implantation defects. *American Journal of Reproductive Immunology*, 1998;39:p:1–11.

95. Ando T, Davies TF. Self-recognition and the role of fetal microchimerism. *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004;18:p:197–211.
96. Matalon ST, Blank M, Levy Y, Carp HJ, Arad A, Burek L, Grunebaum E, Sherer Y, Ornoy A, Refetoff S, Weiss RE, Rose NR, Shoenfeld Y. The pathogenic role of anti-thyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice. *Human Reproduction*, 2003;18:p:1094–1099.
97. Maruo T, Katayama K, Matuso H, Anwar M, Mochizuki M. The role of maternal thyroid hormones in maintaining early pregnancy in threatened abortion. *Acta Endocrinologica*, 1992;127:p:118–122.
98. Glinoeer D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1994;79:p:197–204.
99. Poppe K, Glinoeer D, Tournaye H, Schiettecatte J, Devroey P, Van Steirteghem A, Haentjens P, Velkeniers B. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004;89:p:3808–3812.
100. Bagis T, Gokcel A, Saygili ES. Autoimmune thyroid disease in pregnancy and the postpartum period: relationship to spontaneous abortion. *Thyroid*, 2001;11:p:1049–1053.
101. American College of Obstetricians and Gynaecologists educational bulletin. Antiphospholipid syndrome. American College of Obstetricians and Gynaecologists. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 1998;61(2):p:193-202.

- 102.** Kiproff DD, Nachtigall RD, Weaver RC, Jacobson A, Main EK, Garovoy MR. The use of intravenous immunoglobulin in recurrent pregnancy loss associated with combined alloimmune and autoimmune abnormalities. *American Journal of Reproductive Immunology*, 1996;36:p:228–234.
- 103.** Sher G, Maassarani G, Zouves C, Feinman M, Sohn S, Matzner W, Chong P, Ching W. The use of combined heparin/aspirin and immunoglobulin G therapy in the treatment of in vitro fertilization patients with antithyroid antibodies. *American Journal of Reproductive Immunology*, 1998;39:p:223–225.
- 104.** Stricker RB, Steinleitner A, Bookoff CN, Weckstein LN, Winger EE. Successful treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin. *Fertility and Sterility*, 2000;7:p:536–540.
- 105.** Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*, 2002;12:p:63–68.
- 106.** SART (Society for Assisted Reproductive Technology) IVF Success Rate Reports 2007
- 107.** Gerhard I, Becker T, Eggert-Kruse W, Klinga K, Runnebaum B. Thyroid and ovarian function in infertile women. *Hum Reprod*. 1991;6:p:338–345.
- 108.** Glinoer D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M et. al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1991;73:p:421–427.

109. Lejeune B, Grun JP, De Nayer P, Servais G, Glinoyer D. Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1993;100:p:669–672.
110. Koblanck D. *Taschenbuch der Frauenheilkunde*. Berlin: Urban & Schwarzenberg, 1916:p:193–4
111. Wakim AN, Ramani N, Rao CV. Triiodothyronine receptors in porcine granulosa cells. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156:p:237–40
112. Wakim AN, Polizotto SL, Buffo BS, et al. Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells. *Fertil Steril*. 1993;59:p:1187-90
113. Wakim AN, Palijug WR, Jasnosz KM, et al. Thyroid hormone receptor messenger ribonucleic acid in human granulosa and ovarian stromal cells. *Fertil Steril*. 1994;62:p:531–4
114. Maruo T, Hiramatusu S, Otani T, et al. Increase in the expression of thyroid hormone receptors in porcine granulosa cells early in follicular maturation. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1992;127:p:152–60
115. Channing CP, Tsai V, Sachs D. Role of insulin, thyroxine and cortisol in luteinization of porcine granulosa cells grown in chemically defined media. *Biol Reprod*. 1976;15:p:235–40
116. Bhattacharya S, Danerjec J, Jamaluddin MD, et al. Thyroid hormone binds to human corpus luteum. *Experientia*. 1988;44:p:1005–7
117. Da Silva M. Detection and measurement of thyroid stimulating hormone in human follicular fluid. *J Reprod Med*. 1994;39:p:679–80

118. Bispink L, BrandleW, Lidner C, et al. Praktinische Hypotyreose und Ovarialfunktionsstorungen. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1989;49:p:881–8
119. Esplin M, Sean MD, Branch D, Ware MD, Silver Robert MD, Stagnaro-Green Alex MD. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 1998;179(6):p:1583-1586
120. Scott J, Rote N, Branch D. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. Obstet Gynecol. 1987;70:p:645-56.
121. Rai R, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, et al. Antiphospholipid antibodies and beta-2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. Hum Reprod. 1995;10:p:2001-5.
122. Gleicher N. Autoantibodies in infertility: current opinion. Hum Reprod Update. 1998;4(2):p:169-76.
123. Kim CH, Cho YK, Mok JE. The efficacy of immunotherapy in patients who underwent superovulation with intrauterine insemination. Fertil Steril. 1996;65(1):p:133-8.
124. Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, Berghout A. Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. 1999;71:p:30–34
125. Yoshimura M, Hershman JM, Pang XP, et al. Activation of the thyrotropin receptor by human chorionic gonadotropin and luteinizing hormone in Chinese hamster ovary cells expressing functional human TSH receptors. J Clin Endocrinol Metab. 1993;77:p:1009–13

126. Tavmergen EN, Tavmergen E, Çapanoğlu R: The importances of antisperm antibodies and zona pellucida antibodies in an invitro fertilization program. Second international forum of reproductive immunology, 14-18.6.1993, Magdeburg-Germany(Ennglish)
127. Geva E, Lessing JB, Lerner-Geva L, et al. The presence of antithyroid antibodies in euthyroid patients with unexplained infertility and tubal obstruction. *Am J Reprod Immunol.* 1997;37:p:184–6
128. Gooding GAW. Sonography of the thyroid and parathyroid. *Radiol Clin North Am.* 1993;31:p:967
129. James EM, Charboneau JW, Hay ID. The thyroid. In Rumack CM, Wilson SR, eds. *Diagnostic Ultrasound.* St Louis: Mosby-Year Book, 1991:p:507
130. Singh A, Dantas ZN, Stone SC, Asch RH. Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: biochemical versus clinical pregnancies. *Fertil Steril.* 1995;63:p:277–281