

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Koray ELTER

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE İLE TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU İLİŞKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Süheyla GÖRMEZ

EDİRNE -2020

TEŞEKKÜR

Kadın hastalıkları ve Doğum eğitimim süresince bilgi birikiminden faydalandığım, tezimin hazırlanmasında tüm içtenliği ile bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Koray ELTER'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Kadın hastalıkları ve Doğum eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, görüş ve tecrübelerine hayatım boyunca değer vereceğim, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cenk SAYIN'a olmak üzere, Prof. Dr. Füsun VAROL'a, Doç. Dr. Nihal DOLGUN ALTINTAŞ'a, Doç. Dr. Cihan İNAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen, her sorunumuzda yanımda olan birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Öğr. Gör. Dr. Sinan Ateş'e, Uzm.Dr. Havva Sütçü'ye, Uzm. Dr. Cem Yener, Uzm. Dr. Esra Altan'a teşekkürlerimi sunarım.

Beraber çalışma şansı bulduğum tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum ailesine, özellikle Dr. Başak Dağdelen'e, Dr. Meltem Şahin'e, Dr.Şeyma Yoğurtçu'ya, hep yanımda olmasını dilediğim Mesut'a, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

TÜBAP (Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi)'a vermiş olduğu destekten dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Süheyla GÖRMEZ

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
İNFERTİLİTE	3
AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE	4
TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI	9
TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI İle İNFERTİLİTE İLİŞKİSİ	15
GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
BULGULAR.....	20
TARTIŞMA	27
SONUÇLAR.....	31
ÖZET	32
SUMMARY	34
KAYNAKLAR.....	36
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AI	: Açıklanamayan İnfertilite
AMH	: Antimüllerien Hormon
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
HSG	: Histerosalfingografi
İUI	: İntrauterin İnseminasyon
İVF	: İn Vitro Fertilizasyon
LH	: Luteinizan Hormon
sT3	: Serum Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serum Serbest Tiroksin
T3	: L-Triiyodotironin
T4	: L-Tiroksin
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
USG	: Ultrasonografi

GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, korumasız cinsel ilişkiye rağmen 1 yıl boyunca gebe kalınamaması olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, üreyen yaş grubunun %10-15'inde görülmektedir. Normal genç bir çiftin 1 ay sonunda gebelik elde etme olasılığı %25, 6 ayın sonunda %70 ve 12 ay sonunda ise %80'dir (1). Primer infertilite, daha önce hiç gebe kalamayanları tanımlarken; sekonder infertilite ise daha önce gebe kalabilirken sonrasında korunmasız ilişkiye rağmen gebelik sağlanamaması durumunda kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre infertilite sebepleri genel olarak kadına ait sebepler (%38), erkeğe ait nedenler (%19-20) ve çifte ait nedenler (%27) ve nedeni açıklanamayan infertilite (%15-16) olarak ayrılabilir (2).

Açıklanamayan infertilite (AI), infertilite için yapılan tetkikler sonucunda hiçbir neden bulunamayan olarak tanımlanır. Literatürde değişken oranlar belirtildiğinde infertil çiftlerin yaklaşık %15'inde açıklanamayan infertilite görülmektedir (3).

İnsan vücudunda endokrin bezlerinin en büyüğü olan tiroid bezi, tiroid hormonlarının üretim ve salınımından sorumludur. Salgılanan bu hormonların büyük kısmını L-tiroksin (T4) ve az bir kısmını ise L-triiodotironin (T3) oluşturmaktadır. Tiroid hormonları, vücutta birçok sistemi etkileyerek homeostatik mekanizmaları düzenlemede rol oynamaktadır (4).

Tiroid hastalıkları, tiroid boyutu ve şeklindeki değişiklikler ya da hormon salgılanmasındaki düzensizlikler sonucu ortaya çıkar. Tiroid bezinin büyümesine guatr denmekte ve diffüz ya da nodüler şekilde olabilmektedir. Tiroid hormonları yetersiz salgılanırsa hipotiroidi, fazla salgılanırsa hipertiroidi denir. Guatr, hipotiroidi, hipertiroidi ve ya normal tiroid fonksiyonlarında da görülebilmektedir (4).

Tiroid fonksiyon bozuklukları özellikle kadına bağılı infertilitede olmak üzere infertilite için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (5). Tiroid fonksiyon bozukluklarının foliküler büyüymeyi ve olgunlaşmayı bozarak fertilitiyi olumsuz etkileyebileceği literatürde gösterilmektedir. Yine bu çalışmalarda spontan düşük, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi olumsuzluklara tiroid fonksiyon bozukluklarının neden olabileceği belirtilmektedir (6). Yapılan bazı çalışmalarda ise; infertil kadınlarda serum serbest tiroksin (sT4) düzeyinin normal olmasına rağmen yüksek tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri ile subklinik hipotiroidi olguklarını ve bu durumun infertiliteden sorumlu önemli nedenlerden biri olduğunu belirtmektedirler (7,8). İnfertil kadınlarda serum TSH seviyelerinin normal fertil kadınlardakinden daha yüksek olduğu ve infertil kadınlarda artmış serum TSH düzeylerinin, azalmış over rezervi ile ilişkili olabileceğine dikkat çekilmiştir (9,10).

Çalışmamızda kliniğimize infertilite nedeniyle başvuran ve Aİ olarak değerlendirilen hastalarda açıklanamayan infertilitenin tiroid fonksiyon bozukluklarıyla ilişkisini araştırmak amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

İNFERTİLİTE

İnfertilitenin Tanımı

İnfertilite, korumasız cinsel ilişkiye rağmen 1 yıl boyunca gebe kalınamaması olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, üreyen yaş grubunun %10-15'inde görülmektedir. Normal genç bir çiftin 1 ay sonunda gebelik elde etme olasılığı %25, 6 ayın sonunda %70 ve 12 ay sonunda ise %80'dir (1). Primer infertilite, daha önce hiç gebe kalamayanları tanımlarken; sekonder infertilite ise daha önce gebe kalabilirken sonrasında korunmasız ilişkiye rağmen gebelik sağlanamaması durumunda kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre infertilite sebepleri genel olarak kadına ait sebepler (%38), erkeğe ait nedenler (%19-20) ve çifte ait nedenler (%27) ve nedeni Aİ (%15-16) olarak ayrılabilir (2).

İnfertilite Nedenleri

İnfertilitenin nedenleri arasında en önemli olanları; ovulatuvar bozukluk, peritoneal ve tubal patolojiler ve erkek faktörleridir. Bu nedenler arasında uterin nedenler daha az sıklıkla görülen nedenlerdir. Bunlar dışında kalan nedenler açıklanamayan infertilite olarak adlandırılmaktadır (Tablo 1). İnfertilite nedenlerinin sıklığı yaşa göre değişiklik göstermektedir.

Tablo 1. İnfertilite Nedenleri

1. Kadın Nedenli İnfertilite Nedenleri	
<u>Ovulatuvar patolojiler</u> Polikistik over sendromu (PKOS) Hiperprolaktinemi Konjenital Adrenal Hiperplazi Hipotiroidizm Prematür Ovaryan Yetmezlik Hipotalamik Hipogonadizm	<u>Uterin Hastalıklar</u> Konjenital uterin anomaliler Fibroidler Endometriozis İntrauterin adezyonlar Mülleryan gelişim anomaliler Endometriyal polipler
<u>Tubal Hastalıklar</u> Tubal Obstrüksiyonlar Geçirilmiş tubal cerrahi Pelvik adezyonlar	
2. Erkek Kaynaklı İnfertilite Nedenleri	
<u>Non-obstüktif hastalıklar</u> Kallman sendromu Eksojen testosteron alımı Testiküler yetmezlik	<u>Obstrüktif hastalık</u> Vazektomi Vas deferansın konjenital yokluğu Ejakulatif kanal obstrüksiyonları
<u>Fonksiyonel Hastalıklar</u> Eretil disfonksiyon	
2. Açıklanamayan İnfertilite	

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

Aİ, düzenli ilişkiye rağmen 12 ay ve üzeri sürede, 35 yaş üstü kadınların ise 6 ay ve üzeri süre gösterilebilir bir neden bulunmaksızın gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır (11,12). Bireylere Aİ tanısı koyabilmek için öncelikli olarak ovulasyonun fonksiyonel olduğunu objektif olarak kanıtlanması, bilateral tubal açıklığın gösterilmesi, normal uterin kavitenin varlığı, yeterli over rezervinin olduğunun gösterilmesi ve semen analizinin normal olduğunun gösterilmesi gerekmektedir (13).

İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

Kadın bireyin temel infertilite değerlendirmesinde, iyi bir anamnez alındıktan sonra overin, uterusun, tubal yapıların ve peritonun fonksiyonel ve anatomik olarak incelenmesi gerekmektedir.

Erkek bireyin temel infertilite değerlendirmesinde, detaylı anamnez sonrasında spermiogram yapılmasıdır (14). Spermiogram; 2-7 günlük cinsel perhizden sonra alınan semenin incelenmesidir (13).

Ovulatuvar Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Ovulatuvar disfonksiyon, infertilitenin en sık nedenlerinden birisi olması nedeniyle ovulatuvar fonksiyon değerlendirmesi kadın infertilitesini değerlendirmesinde ana role sahiptir.

Yaklaşık 28 günde bir düzenli menstrüel siklus yaşayan ve minimal semptomları (memede hassasiyet, şişkinlik ve halsizlik) olan kadın sıklıkla ovulatuvardır. Ovülasyonun değerlendirmesinde en kolay yöntem, beklenen menstruasyondan 1 hafta öncesinde midluteal fazda bakılan serum progesteron düzeyidir. Midluteal fazda bakılan serum progesteron düzeyi 3ng/dL'nin üstünde olması ovülasyon olduğunun kanıtıdır (15). Eğer serum progesteron düzeyi <3ng/dL ise anovulatuvar olarak kabul edilir (13). Ovülasyonun saptanmasında bir başka yöntem de, seri ultrasonografi (usg) ile folikül gelişimi takibi ve sekretuar değişiklikleri göstermek için endometrial biyopsi yapılmasıdır (16).

Over rezervinin Değerlendirilmesi

Over rezervinin azalması, oosit kalitesinin ve sayısının azalması ile birlikte azalmış reproduktif potansiyel ile ilişkilidir (17). Bu rezervin değerlendirmesinde ideal bir yöntem yoktur. Birçok testin kombine olarak değerlendirmesi iyi bir değerlendirme sağlar. Antimüllerien hormon (AMH) ölçümü, mensin 3.günü bakılan foliküler stimüle hormon (FSH), estradiol ölçümü ve antral folikül sayımı over rezervini değerlendirmede kullanılan yöntemler arasındadır.

AMH, 8mm'den küçük preantral ve erken antral foliküllerden salınır. AMH seviyesi primordiyal folikül havuzunu yansıtmaktadır (18). Yaşın ilerlemesi ile primordial folikül havuzunun azalması sürecinde düzeyi azalır ve menepozal dönemde ölçülemeyecek seviyelere iner (19,20). AMH seviyesi, azalan over rezervini gösteren güvenilir ve erken bilgi veren iyi bir belirteçdir (21). Net bir eşik değeri belirlenmemiş olup; in vitro fertilizasyon (İVF) tedavisi planlanan hastalarda AMH düzeyi, stimülasyondan sonra alınan oosit sayısı ile korele bulunmuş ve zayıf ya da aşırı over yanıtını tahmin etmek için kullanılan iyi bir biyobelirteçdir (22,23). Kesin bir eşik değeri yoktur. AMH <1ng/dL'de kötü embriyo kalitesi, zayıf overiyen yanıt ve kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili iken; >3,5 ng/dL'de artmış hiperstimülasyon sendromu riskiyle ilişkilidir (16). AMH siklusun herhangi bir zamanında ölçülebilmektedir (13).

Mensin 3.günü ölçülen FSH ve Estradiol düzeyi varolan over rezervinin değerlendirmesinde kullanılan yöntemlerden biridir. Bu testlerin temel özelliği, iyi over rezervine sahip kişilerde menstrüel siklusun erken döneminde küçük foliküllerden salınan

ovaryan hormonların FSH'ı baskılamasına dayanmaktadır. Bunun tam tersinde de; over rezervinin düşük olduğu kişilerde ovaryen hormonların yetersiz olması nedeniyle hipofizden salınan FSH'ı inhibe edemez ve menstrüel siklusun erken döneminde FSH seviyesi artar. Bu sebeple over rezervi azalan kişilerde inhibin üretimi azalır ve FSH düzeyi artar; erken foliküler dönemde estradiol seviyesi de buna bağlı olarak yükselir (24).

Antral folikül, çapı 2-10 mm olan foliküllere verilen isimdir. Antral folikül primordiyal folikül sayısı ile orantılı olup; düzenli menstrüel siklusu olan kadınlarda siklusun 2-4.günleri arasında >6 antral folikül olması iyi over rezervini; <4 antral folikül olması ise kötü over rezervini göstermektedir (25).

Tubal Açıklığın Değerlendirmesi

Tubal açıklığın değerlendirilmesinde, histerosalpingografi (HSG), histerosalpingokontrast sonografi ve laparoskopi en sık kullanılan yöntemlerdir. HSG'nin avantajları, uterin boşluk hakkında bilgi vermesi ve peritoneal çevreyi değiştirerek fekundabiliteyi artırabilmesidir. Laparoskopinin HSG'e üstünlüğünde en önemli noktalardan biri tubal ve peritoneal patolojiler açısından daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olmasıdır. Bunun yanında laparoskopik değerlendirmede endometriozis ve peritoenal patolojiler tespit edildiğinde tanı anında müdehaleye izin verebilmektedir. Histerosalpingokontrast sonografide ise uterin kaviteye albumin, galaktoz, lipit ve polimer gibi maddeler içeren mikroköpükçük bir sıvı verilerek endometrial kavite ve tubal yapıların geçişinin usg ile tespit edilmesi mantığına dayanmaktadır (26).

Uterin Kavitenin Değerlendirilmesi

Uterin kavitenin şeklinin değerlendirmesinde HSG faydalıdır. Fakat uterin kavitede miyom ya da polip gibi yapıların bulunması durumunda sonohisterografi, HSG'den üstündür (14,27). Endometrial kavitenin değerlendirilmesinde histeroskopi altın standarttır. Tanı yanında tedaviye de imkan sağlamaktadır (28).

Semen Analizi

İnfertilitenin erkek kaynaklı olup olmadığının belirlenmesinde semen analizi en önemli parametrelerden biridir. Semen örneği; 2-7 günlük cinsel perhiz sonrasında alınmaktadır. Semen analizi için alınan örnekte semen konsantrasyonu dolal varyasyon

gösterdiğinden dolayı 1-2 hafta arayla en az 2 farklı örnek incelenmelidir. Standart semen analizi örneği değerlendirmesinde DSÖ'nün belirlediği değerler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. DSÖ normal semen analizi parametreleri (84)

Parametre	Referans değerler
Semen hacmi (mL)	1,5 (1,4-1,7) mL
Ph	$\geq 7,2$
Sperm konsantrasyonu	15 (12-16) milyon/mL
Total sperm sayısı	39 (33-46) milyon/ejakulat
Total hareket	%40 (38-42)
İleri hareket	%32 (31-34)
Canlılık	%58 (55-63)
Normal morfoloji	%4 (3-4)
Peroksidaz pozitif lökosit	< 1 milyon/mL

Açıklanamayan İnfertilitede Etiyoloji

Aİ olgularında, tubal iletim bozuklukları, zigot oluşum bozuklukları, ovulatuvar disfonksiyonlar, luteal faz yetersizliği, implantasyon bozuklukları, semen analizinde sperm konsantrasyonunun ve hareketliliğinin normal aralığın altında olması etiyolojide rol oynayan nedenler arasında sayılmaktadır.

Bu nedenler yanında tek başına Aİ nedeni olmayan fakat çiftlerin ikisinde de bulunması ile infertiliteyi etkileyen nedenlerin de etiyolojide rol oynadığı belirtilmektedir (13).

Bu nedenlere ek olarak bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi, immün faktörler ve endometrial perfüzyonun azalması Aİ'nin etiyolojisinde rol oynamaktadır.

Açıklanamayan İnfertilitenin Yönetimi

Aİ tanısı alan çiftlerde infertilite yönetimi etkinlik ve maliyet dikkate alınarak planlanmalıdır. Bu nedenle ortak görüş az maliyetli ve hasta yönlendirilebilir yöntemlerle başlamayı (yaşam tarzı değişikliği, planlı cinsel ilişki gibi) sonrasında daha maliyetli tedavi yöntemlerine geçmeyi önermektedir (29).

Ampirik tedavi başlanır ve bu tedavide hedef, karşı karşıya gelen oosit ve sperm sayısını artırmaya yöneliktir. Aİ'de ampirik tedavide 1.basamak tedavi olarak 3 siklus klomifen tedavisi başlanmaktadır. Aİ'de infertil olan kadınlar mono ovulatuvar oldukları için klomifen sitrat ile hafif ovaryan hiperstimülasyon yapılarak çift ovulasyona neden olunmaya çalışılmaktadır. Eğer bu şekilde gebelik elde edilmez ise iki siklus da gonodotropin ve

intrauterin inseminasyon (İÜİ) tedavisi; bu şekilde de gebelik elde edilmez ise İVF önerilmektedir (30).

Gebelik olasılığı artan yaş ve infertilite süresi ile ters orantılıdır. Tedavi planlamadan önce çiftlerin yaşı, infertilite süresi, daha önceki gebelik öyküleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Açıklanamayan infertilitede ampirik ovulasyon indüksiyonu ve İÜİ

Ovulasyon indüksiyonu:Anovulasyon tedavisinde ilk basamaktır. Aİ ve ovulatuvar fonksiyon bozukluğu olanlarda hafif ovaryan hiperstimülasyon amaçlı kullanılır. Ovulasyon indüksiyonunda hedef 14-16 mm çapında birden çok folikül elde etmektir.

İntrauterin inseminasyon:İÜİ, spermin alerjenik reaksiyonları tetkikleyebilecek protein ve prostoglandinlerden yıkanarak arındırılması ve konsantre edilen çok sayıda spermin küçük bir kateter aracılığı ile uterus içine enjekte edilmesidir.

Aİ'si olan çiftlerde sadece İÜİ tedavisi ile bile siklus başına %5 gebelik oran artmaktadır. Erkek kaynaklı faktörlere bağlı infertilite vakalarında klomifen sitrat ile siklus başına gebelik oranı %6-8,gonadotropin ile siklus başına gebelik %10-15 olmaktadır (31).

İÜİ endikasyonları Tablo 3'de verilmiştir. İÜİ aktif servikal, uterin ve pelvik enfeksiyonlar varlığında da kontrendikedir. İÜİ tedavi sonrası gebelik oranı %10-20 arasında değişmektedir. Fakat bunun yanında ileri yaş, infertilite süresinin uzun olması ve ciddi erkek kaynaklı infertilite nedeni olan çiftlerde gebelik oranları düşük olmaktadır (32).

Tablo 3. İÜİ endikasyonları (32)

İÜİ endikasyonları
❖ Ciddi vajinusmus
❖ Servikal nedenlere bağlı infertilite
❖ Erkek kaynaklı infertilite
❖ Açıklanamayan infertilite
❖ Evre 1 ve 2 endometriozis

İÜİ Başarısını Etkileyen Faktörler

Semen analizi: Toplam motil sperm sayısı arttıkça İÜİ başarısı da artmaktadır (33). Yıkama sonrasında hareketli sperm sayısı 5 milyon/ml'den az olduğunda da gebelik olabilse de istenen 5-10 milyon/ml üstünde motil sperm olmasıdır (34). 10 milyon/ml üstünde olması gebelik olasılığını arttırsa da, belli bir eşikten sonra sperm sayısının artması gebelik olasılığı üstünde fazla etkili olmamaktadır (35,36).

Bunun yanında morfolojik olarak normal sperm sayısının artması gebelik olasılığı üstünde artan etkiye sahiptir. Morfolojik olarak normal sperm oranı %14 ve üzerinde olan kişilerde İÜİ başarısı en yüksek, %4-14 arasında olanlarda orta ve %4'ün altındakilerde düşüktür (37).

İÜİ başarısı üstünde kadın yaşı İÜİ için kilit rol oynar ve arttıkça İÜİ başarısı azalır. Bununla birlikte ovulatuvar bozukluğu olan ve ovulasyon indüksiyon uygulanan hastalarda, ovulasyon indüksiyonu İÜİ için kombine edildiğinde gebelik oranları daha yüksek olmaktadır (37). İÜİ başarısı, erkek kaynaklı infertilite nedenleri ile tubal ve uterin faktörlerle birlikteliğinde düşmektedir.

İÜİ zamanlaması: Başarılı bir İÜİ olması için, spontan ya da indüklenmiş ovulasyon zamanı ile aynı anda İÜİ yapılmaya çalışılmalıdır. Sperm fertilizasyon yeteneğini koruyarak 24-72 saat kalabilmektedir. Aynı şekilde oosit de fertilizasyon yeteneğini 24-48 saat koruyabilmektedir. Koitus ovulasyondan 1 gün önce ya da sonra ise konsepsiyon olasılığı artmaktadır. Spontan ya da indüklenmiş İÜİ zamanının en iyi tespiti beklenen ovulasyondan 3 gün öncesinde LH monitörizasyonunun başlatılması ile olur. LH artışından bir gün sonra İÜİ yapılması önerilir. Gonodotropin enjeksiyonu sonrasında transvajinal usg ile takip yapıp, foliküller 15-18 mm çapa ulaştığında da hCG ile ovülasyon tetiklemek ve bu uygulamadan 36 saat sonrasında İÜİ yapılmalıdır (38).

TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Tiroid hastalıkları klinik değerlendirmede çok sık karşılaşılan bir endokrin patolojidir. Tüm endokrin hastalıklarda olduğu gibi, tiroid hastalıkları esas olarak ya aşırı salgılanması ya da hormon eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan semptomlarla seyreder (39). Yaş ilerledikçe tiroid hastalık insidansı artmaktadır. Bununla birlikte yaşlanmaya bağlı olarak bezde oluşan dejeneratif değişikliklere bağlı olarakta ortaya çıkabilecek semptomlar mevcuttur. Bundan dolayı ileri yaşda komorbid hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir (40).

Hipotiroidi

Hipotiroidi, tiroid bez fonksiyonlarının ve tiroid hormon üretiminin azalması olarak tanımlanmaktadır (41). Kadınların %5-20'sinde ve erkeklerin %4-8'inde hipotiroidi kliniği görülmektedir (42). Hipotiroidi prevelansı kadınlarda %1,9 olup yaşla birlikte artmaktadır. Erkeklerde bu oran %0,1-0,2 olarak bildirilmektedir (43).

Hipotiroidinin en sık sebepleri; tiroid bezinin otoimmün olarak destrüksiyonu, tiroid operasyon öyküsü ve radyoaktif iyot tedavisidir. Yüksek doz iyot alımı ve ilaç alımı sonrasında da (amiodaron, lityum, interferon, interlökin ve granülosit makrofaj koloni stimulan faktör gibi) hipotiroidi görülebilmektedir (42) (Tablo 4).

Tablo 4. Hipotiroidi nedenleri (42)

Santral (Hipotalamik/Hipofizer) Hipotiroidi	Primer (Tiroidal) Hipotiroidizm
<u>Fonksiyonel Doku Kaybı</u> Tümörler Travma Vasküler patolojiler İnfiltratif hastalıklar Lenfositik Hipofizit Konjenital patolojiler	<u>Tiroid dokusu kaybı</u> Kronik otoimmün tiroidit Geçici otoimmün tiroidit Cerrahi ya da radyasyon öyküsü İnfiltratif ve enfeksiyöz nedenler sonrası Tiroid disgenезisi
<u>TSH sentez ve salınım fonksiyon bozuklukları</u> TRH reseptörü kodlayan gen mutasyonu İlaçlar	<u>Tiroid hormon sentez ve salınımında fonksiyon bozuklukları</u> Tiroid hormon biyosentezi konjenital anomalileri İyot eksikliği ya da fazlalığı İlaçlar
	<u>Tiroid dışı hipotiroidi</u> Tiroid hormon direnci

Klinik

Hipotiroidi semptomları arasında yorgunluk, halsizlik, laterji, soğuk intoleransı, kilo artışı, saç dökülmesi, konsipasyon, ses kısıklığı, kuru cilt, hareketlerde düşüklüğü, menstrüel düzensizlik, mental yeteneklerde azalma, eklem ağrıları ve depresyon sayılabilmektedir. Kız çocuklarında hipotiroidi de erken puberte, menoraji, amenore ve galaktore görülebilmektedir. Etkilenen hastalarda, girişkenlikte ve sosyallikte azalma olacağından dolayı depresyon; kojnitif defisitler ise hafızada hafif bozulmalardan deliryum, demans, nöbetler ve komaya kadar değişkenlik gösterebilmektedir (44).

Hipotiroidizmde fizik muayene bulguları hastalık başlangıç yaşı ve hastalık ciddiyetine göre değişkenlik gösterebilmektedir. Erişkinlerde bradikardi, diyastolik hipertansiyon ve hafif hipotermi görülebilir. Deri kuru, kaba ve periferik vazokonstrüksiyon nedeniyle soğuk olabilir. Saçlarda diffüz azalma, lateral kaş kaybı ve tırnaklarda tırılzanlaşma görülebilmektedir (39). Glikozaminoglikan depolanması nedeniyle ekstremitelerde gode bırakmayan ödem olabilir.

Tanı ve Tedavi

1980'li yılların sonuna doğru TSH immünometrik assay yöntemiyle ölçümün bulunması nedeniyle tiroid hastalıklarının değerlendirmesinde iyi bir yöntem olmuştur (45).

Hafif vakalarda semptomların çoğunun non spesifik olması ve yaşlılığın kendi sürecine bağlanması nedeniyle yaşlı hastalarda hipotiroidi tanısı oldukça sık şekilde atlanmaktadır (45).

Primer hipotiroidide TSH yüksek ve sT4 düşük saptanırken; TSH yüksekliği yanında sT4'ün normal saptanmasında ise subklinik hipotiroidi düşünülür. Santral hipotiroidi de ise TSH normal veya düşük saptanırken sT4 düzeyi düşüktür (44).

Bunların yanında hipotiroidide; anemi, hiponatremi, hipoglisemi, LDL ve trigliserit yüksekliği, prolaktin yüksekliği ve kreatinin fosfokinaz yüksekliği laboratuvar olarak tespit edilebilmektedir.

Hipotiroidide hormon replasman tedavisi ilk kez 1891 yılında Murray tarafından hipotiroidili bir hastaya koyun tiroid bezi ekstresinin subkutan olarak verilmesi ile tanımlanmıştır (46,47). 1926 yılında Harrington, 1952 yılında ise Gross ve Pitts-River tarafından hipotiroidi tedavisinde gelişmeler olmuştur.

Hipotiroidinin medikal tedavisinde kullanılan levotiroksin, günlük kullanıma izin vermekte ve yedi günlük yarılanma ömrüne sahiptir (48). Tiroksinin ortalama replasman dozu 1.7 mcg/kg/gündür. Yaşlı hastalarda günlük 50-100 mcg/gün tedavi dozu olarak başlanırken; koroner arter hastalığı, çarpıntı ve aritmi öyküsü olanlarda ise 12.5-25 mcg/gün tedavi dozu olarak başlanır. Serum TSH düzeyi normal sınırlar içinde tespit edilen hastalarda replasman dozu sağlandıktan sonra yıllık TSH ölçümleri yıllık olarak yapılmalıdır.

Hipertiroidi

Tirotoksikoz, serumda yüksek düzeyde bulunan tiroid hormonlarının doku düzeyinde yarattığı biyokimyasal ve klinik bulgulara verilen isimdir. Tirotoksikoz, tiroid bezinin fazla hormon üretmesi sonucunda ortaya çıkmışsa buna hipertiroidi denir. Primer hipertiroidide, artmış tiroid hormonu üretimine bağlı olarak metabolizma hızında, termogeneze ve sempatik sinir aktivesinde artış sonucu ortaya çıkan klinik tablo olarak tanımlanmaktadır (49). Yapılan çalışmalarda hipertiroidi prevelansı erkeklerde %0,2 ve kadınlarda %2 olarak saptanmıştır. Hipertiroidi vakalarının %15'i 65 yaş üstü hastalardır (50).

Etiyoloji

Genç hastalarda primer hipertiroidinin en sık sebebi Graves hastalığı iken; iyot eksikliği olan bölgelerde ve yaşlı hastalarda en sık neden toksik nodüler guatrdir. Tiroiditler, ilaç ilişkili tiroid fonksiyon bozuklukları ve gebelik hipertiroidiye sebep olabilmektedir (51,52) (Tablo 5).

Tablo 5. Hipertiroidi Nedenleri

Baskılanmış Serum TSH	
<u>Normal veya artmış Radyoaktif iyot alımı</u>	<u>Azalmış radyoaktif iyot alımı</u>
Graves hastalığı	Subakut tiroidit
Toksin nodüler guatr	Sessiz tiroidit
Toksik adenom	Postpartum tiroidit
Hidatiform mol/karyokarsinom	Tirotoksikozis factisia
	Metastatik foliküler karsinom
	Struma ovarii
Normal veya Artmış Serum TSH	
TSH salgılayan hipofiz adenoma	
Tiroid hormon direnci	

Klinik

Hipertiroidi kliniği yaşa, hastalık süresine, hormon salınım şiddetine ve komorbid hastalık durumlarına göre farklılık gösterebilmektedir (53).

İştahın fazla açık olmasına rağmen kilo kaybı olması, sıcak intoleransı, çarpıntı, tremor, hipertansiyon, hiperdefekasyon, hiperaktivite ve yorgunluk gibi tirotoksikozun klasik semptomları mevcut olduğunda klinik olarak tanı konulabilir (54). İnsomnia, irritabilite, güçsüzlük, aksiyete ve egzersiz sırasında dispne olması da tirotoksikozun atipik semptomlarıdır. Bu semptomlarla erken dönemde tirotoksikoz ayırt edilemeyebilmektedir. Yaşlı hastalar kilo kaybı ve semptomimetik belirti ve bulguların yokluğu ile giden atipik tirotoksikoz ile prezente olabilmektedir (43,44) (Tablo 6).

Klinik bulgular sıklıkla altta yatan tirotoksikoz nedeniyle ilgili bilgi vermektedir. Graves hastalığında, tiroid bezi diffüz ve pürüzsüz büyümekte ve dinlemekle üfürüm alınabilmektedir. Oftalmopati ve dermopati Graves hastalığına özgü bulgulardır. Toksik nodüler guatrı olan hastalarda nodül tespit edilmektedir (44). Subakut tiroidit ağrılı ve sıklıkla ateş eşlik ederek bulgu veren inflamatuvar bir patolojidir (55). Subakut tiroiditte bez orta düzeyde büyümüş ve aşırı hassastır. Yakın zamanda amiodaron, iyot içeren başka bileşikler ve interferon alfa veya farmakolojik tiroid hormonları eksojen alan hastalarda birlikte karakteristik tirotoksikoz formlarını düşündürür (44).

Tanı

Tirotoksikoz şüphesi olan hastaların çoğunda tanı TSH ölçümü ile konulmaktadır. Serum sT3 ve sT4 testleri de tirotoksikozu doğrular, hastalık şiddetini belirler ve altta yatan hastalık nedeniyle ilgili bilgi verebilmektedir. sT3 ve sT4 düzeyi referans aralığının üst sınırının üstünde ise aşikar tirotoksikoz; normal referans aralığında sT3 ve sT4'te hafif veya subklinik tirotoksikoz; sadece sT3 veya sT4 yükseldiğinde ise sırasıyla T3 tirotoksikozu veya T4 tirotoksikozu denmektedir.

Tablo 6. Hipertiroidide klinik bulgular (43,44)

<u>Klasik semptomlar</u> Sinirlilik, insomnia Terlemede artma Kilo kaybı Yorgunluk Tremor, hiperkinezi Sıcak toleransı	<u>Göz semptomları</u> Eksoftalmi Konjunktivit Kemozis Oftalmopleji Optik sinir tutulumu
<u>Deri semptomları</u> Sıcak, nemli ve ince cilt Kellik Hiperpigmentasyon Vitiligo Onikozis, akropaki Ürtiker	<u>Gastrointestinal sistem semptomları</u> Kusma İshal İştah artma ve susama hissi Karaciğer fonksiyon testlerinde artma Hepatomegali
<u>Nöromusküler sistem semptomları</u> El ve dilde tremor Proksimal kaslarda kas zafiyeti Miyopati Kas atrofisi Hipokalemi periyodik paralizi	<u>Reprodüktif semptomlar</u> Jinekomasti Fertilite azalması Menstrüel düzensizlikler
<u>Kardiyovasküler sistem semptomları</u> Taşikardi, dispne, aritmi, göğüs ağrısı Konjestif kalp yetmezliği Nabız basıncı artışı Sistolik hipertansiyon, diyastolik hipotansiyon	<u>Hematopoietik sistem semptomları</u> Anemi Lenfositoz Splenomegali, Timus hiperplazisi Lenfadenopati
<u>Metabolik ve endokrin sistem semptomları</u> Hiperkalsemi, hiperkalsüri Alkalen fosfat artışı Osteoporoz Ferritin artışı Hiperproteinemi, serbest hormon bağlayıcı glonulin artışı	<u>Diğer sistem semptomları</u> Guatr, tiroid bezinde üfürüm Disfaji, Wheezing, stridor Takipne Psikotik hastalık Alt ekstremitelerde ödem Pemberton belirtisi

Tirotoksikoz hastalarında hiperkalsemi veya hiperkalsüri, artmış karaciğer fonksiyon testleri, alkolan fosfataz yüksekliği, azalmış total ve LDL kolesterolü seviyesi görülebilmektedir (44).

Tedavi

Hipertiroidide tedavideki amaç, mümkün olan en güvenli ve en hızlı şekilde hormon düzeyini normal aralığa çekerek ötiroidiyi sağlamak ve korumaktır (56). Graves hastalığına bağlı hipertiroidide antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi yöntemler uzun zamandır tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (57,58).

1940'lı yıllarda Astwood tarafından ortaya konulan tionamidler antitiroid ilaç tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Metimazol, karbimazol ve propiltiourasil bu grubun başlıca ilaçlarıdır. Metimazol, karbimazolün aktif metabolitidir ve tiroid bezinin hormon üretimini bloklar. Temel etkileri ise tiroglobülin içersindeki tirozin rezidülerinin iyodinasyonuna aracılık eden tiroid peroksidaz enzimi üzerinden tiroid hormon sentezini inhibe ederek T3 ve T4 üretimini engellemektir. Propiltiourasil ayrıca T4'ün T3'e periferde dönüşümünü engellemektir (59).

Tedavide hasta bazlı seçim ön planda olmalıdır. Metimazolun yarılanma ömrü 6-8 saat iken propiltiourasilin ki 1-2 saattir (59). Bunun yanında metimazolün 20 saate kadar tiroid bezinde ölçülebilir konsantrasyonda olduğu tespit edilmiştir (60). Bu çalışmalar sonucunda metimazolün günlük tek doz kullanımının etkili olduğu bulunmuştur (61,62).

Karbimazol ve metimazol başlangıç olarak hipertiroidide 20-40 mg/gün olarak, propiltiourasil ise günde 3 kez 100-150 mg dozunda başlanmaktadır. 100 mg propiltiourasil 10 mg karbimazol/metimazol'e eşdeğerdir. Bu tedaviler başlangıç dozlarından sonra istenilen tiroid hormon dozuna ulaşılan kadar 4-8 haftada bir azaltılarak titre edilebilir. Metimazol idame olarak 5-20 mg/güne ve eşdeğeri olan propiltiourasil dozuna 4-6 aylık sürede ulaşılır. Bu idame doza 12-18 ay devam edilir. Medikal tedavilerde seçilen ne olursa olsun bu tedavilerin %60'ında relaps görülebilmektedir. Erkek cinsiyet, guatr boyutu, serum sT3 seviyesinde yükseklik, sigara kullanımı ve TSH reseptör antikor düzeyi relaps için sorumlu tutulan faktörlerdendir (59).

İlaç yan etkileri arasında en sık döküntü, en az ise bulantı ve baş ağrısı, nadir görülse de nötropeni, agranülositoz ve hepatotoksitite en ciddi olan yan etki olarak görülür (63).

Gebelikte görülen hipertiroidide; kalp yetmezliği, preeklamsi, gebelik kaybı, erken doğum, ölü doğum ve neonatal mortalite gibi komplikasyonlara neden olmaktadır (64).

Propiltiourasil bu hastalarda sıklıkta tercih edilen ilaçtır. Fetal yan etkilerden ve fetal guatrı önlemek amacıyla da minimal verilecek doz tercih edilmelidir (65).

Semptomatik tirotoksikozda olan tüm hastalarda beta blokör ilaçlar tercih edilmelidir. Bu tedavi ile katekolaminlerinkullandığı beta reseptörleri antagonize etmektir. Propanolol hipertiroidinin klinik bulgularını (tremor, ht, kas güçsüzlüğü ve çarpıntı gibi) ortadan kaldırmaktadır (66,67).

1941 yılında ABD’de Hertz ve Roberts’ın hipertiroidili hastalarda radyoaktif iyot (RAİ) tedavisini başarılı şekilde kullanmaları ile hipertiroidinin major tedavi seçenekleri arasında girmiştir. Bu süreç boyunca kullanım ve klinik tecrübelerine rağmen halen kullanımı ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. RAİ kullanımının zamanlaması, doz ayarlanması, uzun dönem etkileri ve antitiroid ilaçlarla birlikte kullanılması konusunda farklı uzman görüşleri bulunmaktadır (68).

RAİ tedavisi sonrası yapılan uzun takip süreleri sonucunda kalıcı hipotiroidinin kaçınılmaz olduğu tespit edilmiştir (69). Göz tutulumunun progrese olması, geçici tiroid bezi ağrısı, bulantı, tiroid fırtınası, geçici hipokalsemi, hiperparatiroidi RAI tedavisinin nadiren de olsa görülebilecek komplikasyonları arasındadır (70,71).

Cerrahi tedavi uzman kişiler tarafından yapıldığı takdirde hastalığı hızlı şekilde kontrol altına almakta ve morbiditeyi azaltmaktadır. Fakat başlangıç tedavisi olarak nadiren önerilen tedavidir. Rekürren Graves hastalığında, diğer tedavi seçenekleri sonucunda terapötik iyileşme sağlanamadıysa, büyük guatr olması ve buna bağlı bası bulguları ortaya çıkan hastalarda, şüpheli ya da tanımlanmış malignitesi olan hastalarda, gebelik ve emzirme döneminde olan hastalarda cerrahi endikasyonlar mevcuttur (72,73). Bu hastalarda pre-post operatif hazırlık için uygun medikal tedavi ile hastalar cerrahiye hazırlanmalıdır. Cerrahi yapılan bu hastalarda amaç, rekürrens, sekonder hipotiroidi ve komplikasyonlar ile ilgili riski minimale indirerek hastalarda ötiroidiyi sağlamaktır (74,75).

TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI İLE İNFERTİLİTE İLİŞKİSİ

Literatürdeki çalışmalarda, TSH ve tiroid hormonunun oosit gelişimi ve implantasyonu sırasında önemli faktörler olduğunu göstermektedir (76-78). Bir in vivo model çalışmasında, insanlarda aynı zamanda TSH'nin oosit gelişimi için önemini ortaya koymaktadır, çünkü oosit donörlerindeki TSH seviyeleri $\geq 2,5$ mIU/L, alıcının TSH seviyesinden bağımsız olarak gebelik kliniğinde ters yönde etkiye sahiptir (79). Hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizmde menstrüel düzensizlikler görülür (80,81). Hashimoto

tiroiditi ve Graves hastalığı olan kadınlarda infertilite oranlarının %50'ye kadar çıktığı bildirilmiştir (82). İnfertilitesi olan kadınların daha yüksek bir şekilde anormal TSH seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (83). Amerikan Tiroid Derneği Tiroid ve Gebelik Kılavuzları infertilite değerlendirmesi isteyen tüm kadınlarda TSH'yi kontrol etmeyi önermektedir (84). Bununla birlikte, normal TSH'si olan ve bilinen bir tiroid hastalığı öyküsü olmayan bir kadın popülasyonunda daha yüksek TSH seviyelerinin Aİ fenotipinin bir parçası olup olmadığı cevaplanmamış bir soru olmaya devam etmektedir.

Subklinik hipotiroidizm, normal tiroid hormon düzeylerinin belirlenmesinde yüksek bir TSH seviyesi olarak tanımlanır, ancak TSH için normalin üst sınırının ne olması gerektiği tartışmalıdır(85,86). TSH düzeylerinin $\geq 2,5$ mIU/L olması artan gebelik kaybı riski de dahil olmak üzere olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkilidir (87). Bu nedenle gebelik planlanan kadınlar için normal TSH aralığı konusunda zayıf bir görüş birliği vardır, ancak mevcut kılavuz bildirilerinde gebeliğin ilk üç ayında TSH seviyesine kadınlar için 4 mIU/L olan bir üst sınır belirler. Tiroid hormonunun hCG stimülasyonu nedeniyle en düşük seviyede olmaları, hamile olmayan kadınlar için normalin üst sınırının > 4 mIU / L olduğunu açıklamaktadır (84). Ayrıca, güncel kılavuzlar, doğal olarak gebe kalmaya çalışan subklinik hipotiroidili kadınların, gebe kalma olasılığını artırmak için tiroid hormon replasmanı ile tedavi edilmesini önermemektedir (84,88).

Hipotiroidizm, değişen ovulatuvar fonksiyon, adet düzensizlikleri, subfertilite ve daha yüksek (tekrarlayan) düşük oranları ile ilişkilendirilmiştir. Genellikle tedavi bu sorunları düzeltir. Daha yakın tarihli çalışmalar menstrüel anormalliklerin daha düşük sıklıkta olduğunu bildirmiştir (89).

Subklinik hipotiroidizm, normal sT4 seviyeleri ile serum TSH konsantrasyonlarında bir artış ile tanımlanır. Subfertil ve infertil kadınlarda subklinik hipotiroidizm prevalansının %0.7 ila %43 arasında değiştiğini bildirilmiştir (90). Endokrin Derneği'nin revize klinik uygulama kılavuzları, 30 yaşın üzerindeki infertilite veya daha önce düşük yapma öyküsü olan kadınlarda tiroid fonksiyon bozukluğunu taramak için serum TSH ölçümünü önermektedir (91).

Hipotiroidizmi olan birçok infertil kadın, ovulasyon işlev bozukluğunda tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) üretiminin artması nedeniyle hiperprolaktinemi ile ilişkili bulunmuştur (7,92). Yükselmiş PRL varlığında, diğer PRL nedenlerini değerlendirmeden önce hipotiroidizmi düzeltmek için tedavi verilmesi önerilmektedir.

Aksine, kadınlarda hipertiroidi durumu da zayıf üreme durumu nedeniyle gebe kalma yolunda engel oluşturmaktadır. Hipotiroidizmden farklı olarak, TSH düzeylerinin yüksek T3 ve T4 ile bastırıldığı bir durumdur. Tiroid bezinde otonom nodüllerin oluştuğu ve hipertiroidizm durumuna neden olan Plummer hastalığından kaynaklanabilir. Sık görülen tiroid bozukluğu olan tiroidit, hipertiroidizme neden olan başka bir durumdur. Hipertiroidizmin bir başka belgelenmiş nedeni, antikorların tiroid bezini uyardığı ve tiroid hormonlarının aşırı üretimiyle sonuçlandığı otoimmün bir durum olan Graves hastalığıdır (93).



GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi 25.03.2019 tarihli TUTF-BAEK 06/48karar no.lu etik kurulu onayı (Ek-1) alındıktan sonra başlandı. Çalışmamız prospektif bir çalışma olduğu için laboratuvar tetkikleri için(sT4, sT3, TSH ve tiroid antikorları)2019/223 proje no'su ile TÜBAP desteği almıştır.Trakya Üniversitesi Sağlık ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ve Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite bilim dalına ve Kadın hastalıkları polikliğine gelen hastalar bilgisayar ortamındaki bilgileri ve jinekolojik muayene kartlarından faydalanılmış olup kliniğe başvuran kriterlere uygun hastalar belirlendi.

Bu hastalara çalışma hakkında bilgi yüzyüze görüşme yöntemi ile anlatıldı ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalardan “Aydınlatılmış Onam Formu” imzalatıldı ve onam veren hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamız tek merkezli ve prospektif olarak yapılan bir çalışmadır. Bu hastalar arasında çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu tespit edildi ve çalışmaya dahil edildi.Çalışmamıza hipotiroidizm ve hipertiroidizm öyküsü olan, son üç aydır tiroid tedavisi alan ,yüksek prolaktin seviyesi olan ,kompleks over kisti ,geçirilmiş ovarian cerrahisi olan ,endometriozis ve polikistik over sendromu olan kadınlar dahil edilmemiştir.

İnfertilite ile başvuran infertil çiftlerden bazal tetkikler istendikten sonra iki grup çalışmaya dahil edilecektir.Birinci grup açıklanamayan infertilitesi olanlar (standart testlerle tanı konulamayan sperm veya oosit fonksiyon anormallikleri, tubal fonsiyon bozukluğu olmayan, dölleme, implantasyon ve embriyo gelişim bozukluklarını içermektedir.); ikinci grup infertil olmayan daha önce sağlıklı gebeliği olmuş 18-40 yaş aralığında olan kadınlar

olarak belirlendi. İnfertilite ve kadın hastalığı polikliğine başvuru yapan hastalarda laboratuvar tetkikleri olan sT4, sT3, TSH ve tiroid antikorları bakıldı.

Çalışmamızda hastalardan TSH, sT3, sT4, anti-troglobülin ve Anti-TPO antikor testleri çalışılması amacıyla alınan kan örnekleri, alındıktan sonra biyokimya laboratuvarına gönderildi. Bu kan örnekleri M 815 model Elektromag marka santrifüj cihazı ile 4000 devirde santrifüf edildikten sonra serum ve plasma örnekleri ayrıldı. Bu örnekler arasından TSH, sT3, sT4 ve anti-TPO testleri DXI 800 model Beckman Coulter marka Immunoassay System cihazda CMIA (chemiluminescence microparticle immunoassay)yöntemi ile analiz edildi. Anti-troglobülin testi ise Immulite 2000 model Siemens marka XPi immunoassay system ile analize edildi. Elde edilen analiz sonuçları ve diğer çalışma verileri daha önce hazırlanmış olan excel veri dosyası aracılığıyla dijital ortamda kaydedildi. Bu aşama sonrasında veri girişi tamamlandıktan sonra istatistiksel analiz yapıldı.

VERİLERİN ANALİZİ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'nda 10240642 lisans numaralı SPSS 23.0 for Windows® istatistik programı (IBM Inc. Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Normal dağılım kontrolü için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Gruplar arasında (Açıklanamayan infertil / Kontrol) normal dağılıma uymayan niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi (2x2 tablolarda gözlerden en az birinin beklenen değeri 5'in altındaysa ve çok gözlü tablolarda gözlerden en az %20'sinin beklenen değeri 5'in altındaysa kullanılmıştır) kullanıldı. Parametrelerin cut off, sensivite ve spesifite değerlerini elde etmek için ROC analizleri yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak nicel değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca ve en küçük - en büyük değer verilirken, nitel değişkenler için sayı ve yüzde verildi. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmamıza çalışma kriterlerini karşılayan 50 hasta ve 50 kontrol grubu alındı. İnfertil gruptaki 9 hastaya IVF(invitrofertilizasyon) , 41 hastaya IUI(intrauterin inseminasyon) tedavisi uygulanmıştır. Olguların yaş ortalamasına ($\pm$ Standart sapma (SS)) bakıldığında hasta grubunda 29.10 ± 3.91 yıl ve kontrol grubunda 32.00 ± 4.78 yıl olarak bulundu. Hasta grubunda ilk menarş yaşı ortalaması ($\pm$ SS) 12.96 ± 1.14 yılda görülürken, kontrol grubunda ortalaması ($\pm$ SS) 13.06 ± 1.01 yılda görülmüştür. İnfertil grupta serum TSH ortalamaları ($\pm$ SS) 2.20 ± 0.94 μ IU/mL ölçülürken; sağlıklı grupta ortalama ($\pm$ SS) 1.66 ± 0.64 μ IU/mL ölçülmüş ve infertil grupta görülen bu yükseklik istatistiksel anlamlı bulunmuştur (**p=0.001**). İnfertil grupta serum T3 ve T4 değerleri ortalamaları ($\pm$ SS) sırasıyla 3.58 ± 0.43 ve 0.87 ± 0.10 ng/dL; sağlıklı grupta ise T3 ve T4 değerleri ortalamaları ($\pm$ SS) sırasıyla 3.48 ± 0.40 ve 0.84 ± 0.11 ng/dL olarak ölçülmüş olup iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0.05$). Yine infertil grupta bakılan antral folikül sayısı ortalamaları ($\pm$ SS) 8.52 ± 2.64 ölçülürken; sağlıklı grupta ortalama ($\pm$ SS) 7.06 ± 1.82 ölçülmüş ve infertil grupta görülen bu yükseklik istatistiksel anlamlı bulunmuştur (**p=0.002**). Diğer karşılaştırılan parametreler arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışma verilerinin sağlıklı kontrol grubu ve infertil grup arasında karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1	Grup 2	p*
	İnfertil Grup	Sağlıklı Grup	
	Ortalama±SS (Min-Maks)	Ortalama±SS (Min-Maks)	
Yaş (yıl)	29.10±3.91 (19-37)	32.00±4.78 (22-39)	.001
Menarş (yıl)	12.96±1.14 (11-16)	13.06±1.01 (10-15)	.641
TSH (μIU/mL)	2.20±0.94 (0.45-4.44)	1.66±0.64 (0.35-3.48)	.001
T3	3.58±0.43 (2.83-4.80)	3.48±0.40 (2.71-4.54)	.275
T4	0.87±0.10 (0.68-1.10)	0.84±0.11 (0.63-1.06)	.115
Anti TPO	13.62±81.94 (0.2-2451.0)	9.36±36.71 (0.1-241.0)	.738
BMI	25.44±5.22 (17.6-40)	25.83±4.64 (18-43)	.698
FSH	7.74±2.15 (3.8-13.3)	7.65±2.73 (2.7-14.5)	.852
E2	38.92±15.19 (16.0-79.1)	35.31±17.10 (8.0-90.0)	.267
Progesteron	0.54±0.28 (0.11-1.43)	0.58±0.57 (0.70-3.05)	.675
Antral Folikül	8.52±2.64 (3-13)	7.06±1.82 (4-10)	.002

*:Bağımsız T Testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan tüm olgularda bakılan anti-TPO ve/veya anti-tiroglobulin pozitifliği ve negatifliğine göre gruplandırıldı ve bu hastalarda TSH düzeyi ortalamaları karşılaştırıldı. İnfertil grupta olguların %12'sinde (n=6) antikor pozitifliği saptandı ve TSH ortalamaları 1.74±0.64 μIU/mL ölçülürken; sağlıklı grupta olguların %14'ünde (n=7) antikor pozitifliği saptandı ve TSH ortalamaları(±SS) 1.82±0.27 μIU/mL ölçüldü. Antikor pozitifliği saptanan bu iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

İnfertil grupta antikor negatifliği olan 44 olgu tespit edildi ve bakılan serum TSH ortalamaları(±SS) 2.27±0.97 μIU/mL olarak tespit edildi. Sağlıklı grupta ise antikor negatifliği saptanan 43 olgu tespit edildi ve bakılan serum TSH ortalamaları(±SS) 1.64±0.68 μIU/mL olarak tespit edildi. Antikor negatifliği olan infertil grupta, sağlıklı grupla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı serum TSH düzeyi olduğu görüldü (**p=0.001**) (Tablo 8).

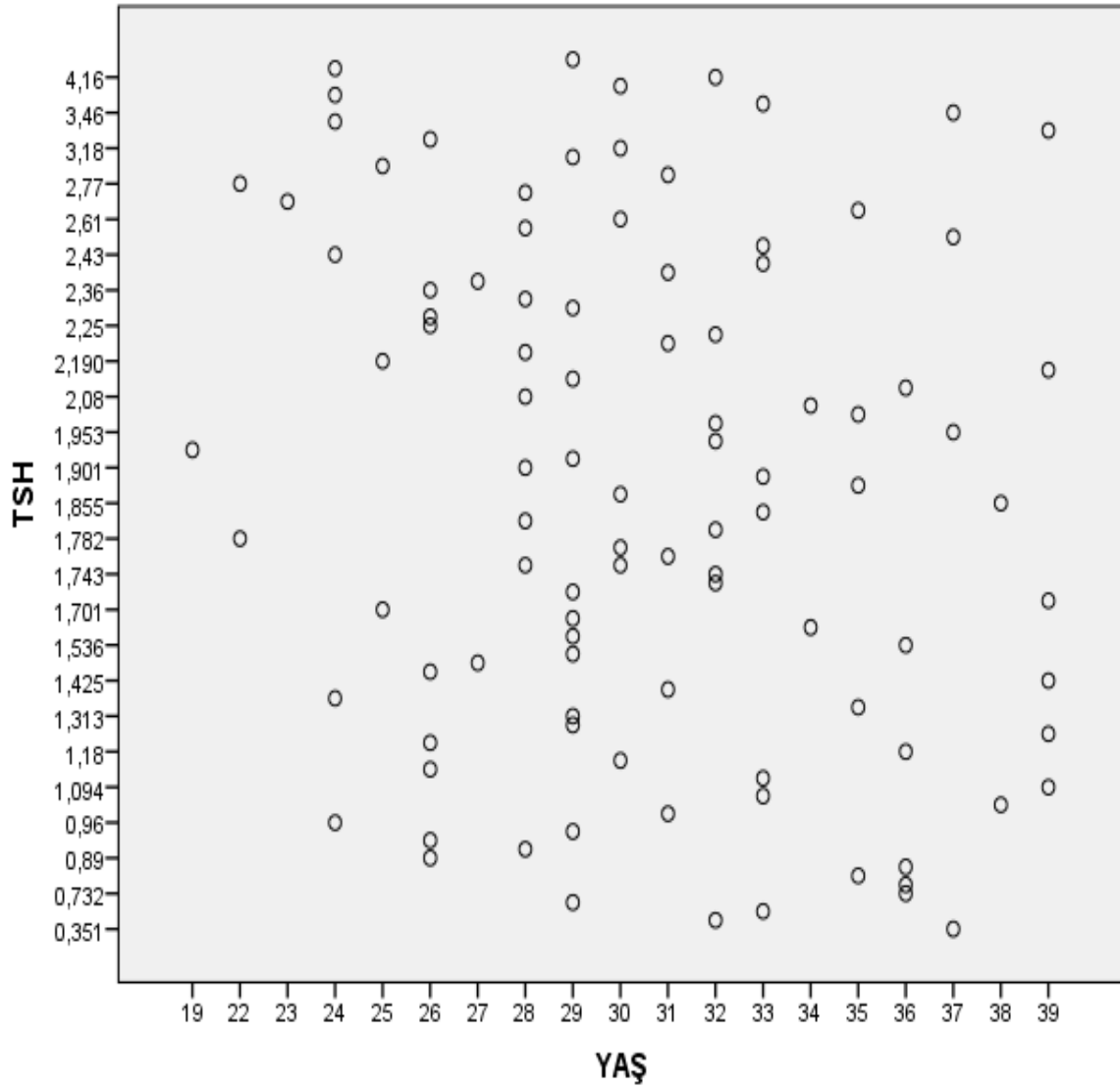
Tablo 8. Tiroid antikor pozitif ve negatifliğine göre gruplar arasındaki TSH düzeyinin karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1 İnfertil Grup Ortalama±SS	Grup 2 Sağlıklı Grup Ortalama±SS	p*
TA Negatif olgular TSH düzeyi (μIU/mL)	2.27±0.97	1.64±0.68	.001
TA Pozitif olgular TSH düzeyi (μIU/mL)	1.74±0.64	1.82±0.27	.771

TA: Tiroid Antikoru;

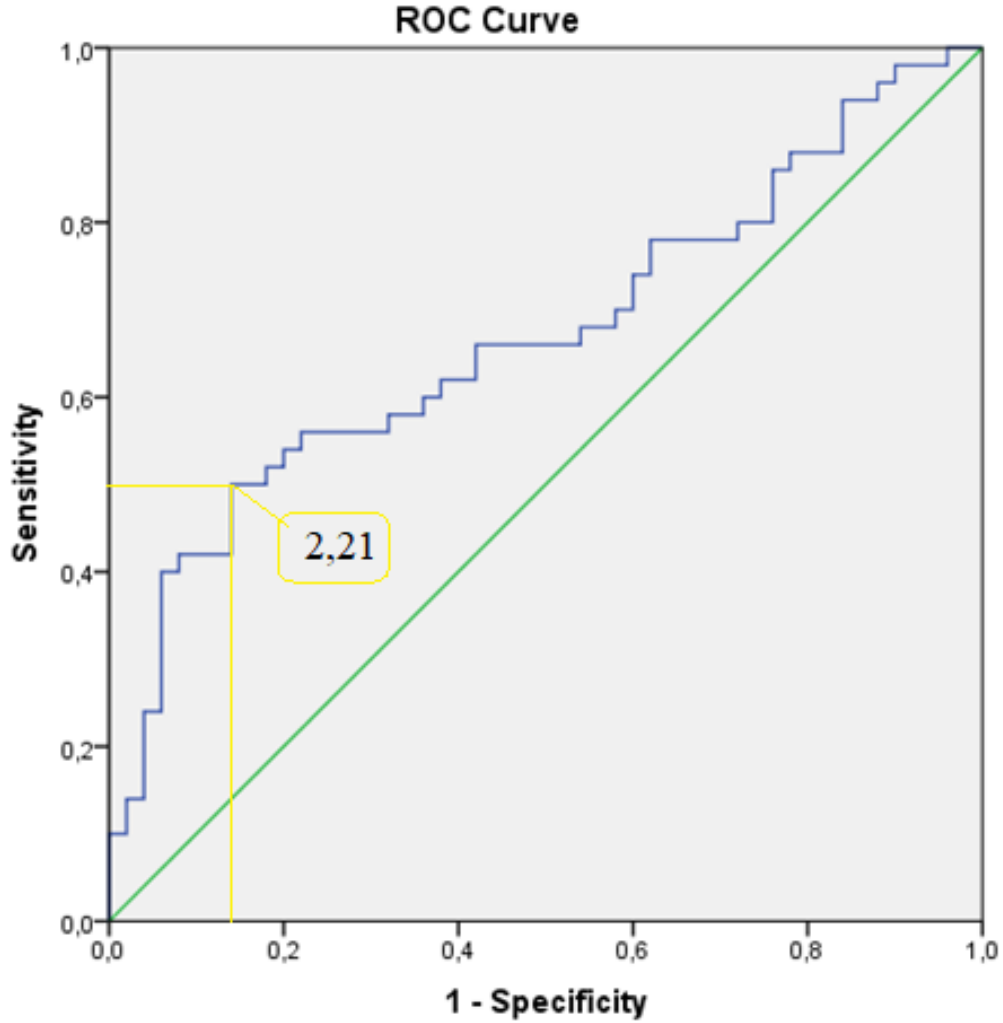
*: Bağımsız T Testi kullanılmıştır.

Olguların yaş-serum TSH düzeyleri arasında yapılan korelasyon sonuçları incelendiğinde; yaş ile TSH değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p < 0.05$) (Grafik 1).



Grafik 1. Yaş-TSH düzeyi grafiği

Tüm TSH değerlerinin infertilite durumlarına göre ROC analizi yapıldı. Elde edilen sonuçlarda serum TSH düzeyinin 2.21 $\mu\text{IU/mL}$ üstündeki değerlerde infertilite için risk faktörü oluşturacağını %50 sensivite ve %86 spesifiteyle belirlediğini tespit ettik (Grafik 2 ve Tablo 9).



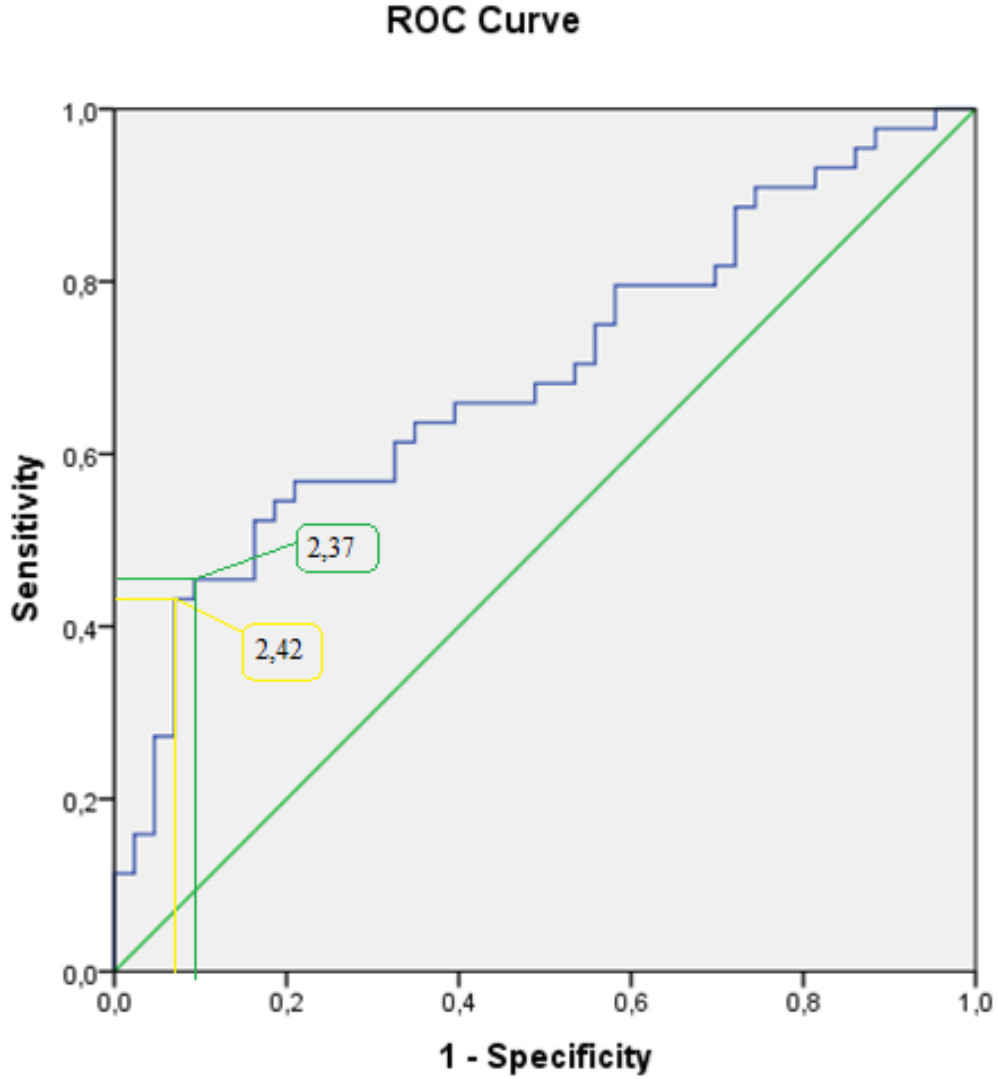
Grafik 2. Tüm olguların serum TSH düzeylerinin İnfertilite üzerinde etkisinin ROC analizi değerlendirilmesi

Tablo 9. Tüm olguların serum TSH düzeylerinin infertilite üzerinde etkisinin ROC analizi sayısal verileri

Cut Off	Sensivite	Spesifite	AUC	p	%95 Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
2.21	50	86	.671	.003	.564	.778

Tiroid antikor negatifliği olan olguların serum TSH değerlerinin infertilite durumlarına göre ROC analizi yapıldı. Elde edilen sonuçlarda serum tiroid antikoru negatif olan grupta

serum TSH düzeyinin 2.37 $\mu\text{IU/mL}$ üstündeki değerlerde infertilite için risk faktörü oluşturacağını %46 sensivite ve %91 spesifiteyle belirlediğini; serum TSH düzeyinin 2.42 $\mu\text{IU/mL}$ üstündeki değerlerde ise infertilite için risk faktörü oluşturacağını %43 sensivite ve %93 spesifiteyle belirlediğini tespit ettik (Grafik 3 ve Tablo 10).

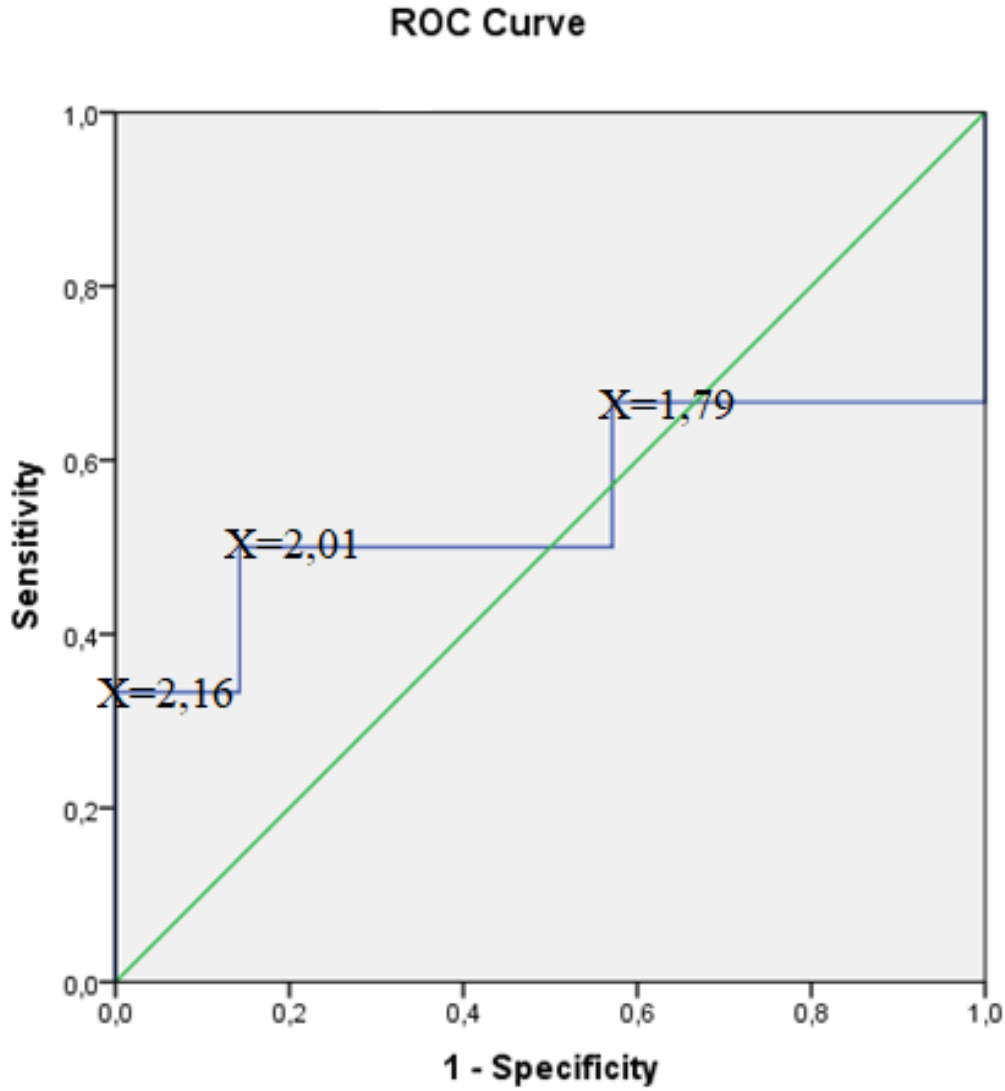


Grafik 3. Tiroid antikor negatifliği olan olguların serum TSH değerlerinin infertilite durumlarına göre ROC analizi

Tablo 10. Tiroid antikor negatifliği olan olguların serum TSH değerlerinin infertilite durumlarına göre ROC analizi verileri

Cut Off	Sensivite	Spesifite	AUC	p	%95 Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
2.37	46	91	.692	.002	.580	.803
2.42	43	93				

Tiroid antikor pozitifliği olan olguların serum TSH değerlerinin infertilite durumlarına göre ROC analizi yapılmış (Grafik 4) ve cut off değerlerine göre sensivite ve spesifite değerleri Tablo 11’de verilmiştir. Tiroid antikor pozitifliği olan olguların serum TSH değerlerinin infertilite durumlarına göre ROC analizinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı.



Grafik 4. Tiroid antikor pozitifliği olan olguların serum TSH değerlerinin infertilite durumlarına göre ROC analizi

Tablo 11. Tiroid antikor pozitifliği olan olguların serum TSH değerlerinin infertilite durumlarına göre ROC analizi

Cut Off	Sensivite	Spesifite	AUC	p	%95 Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1.79	67	43	.548	.775	.185	.910
2.01	50	86				
2.14	33	100				

Gruplarda TSH düzeyinin 2.5 μ IU/mL'nin altında ve üstünde olan kişi sayıları Tablo 12'de verilmiştir. Veriler incelendiğinde; infertil grupta olguların %36'sında TSH 2.5 μ IU/mL'nin üstünde iken bu durum sağlıklı grupta %6 oranındadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 12 Grupların TSH düzeylerinin 2.5 μ IU/mL cut off değerine göre hasta sayıları

Gruplar	TSH düzeyi		p
	TSH<2.5 μ IU/mL n (%)	TSH $\geq$ 2.5 μ IU/mL n (%)	
İnfertil Grup	32 (64.0)	18 (36.0)	<0.001
Sağlıklı Grup	47 (94.0)	3 (6.0)	

*:Pearson Ki Kare Testi Kullanıldı.

Çalışmamızda olguların anti TPO ve/veya anti-tiroglobulin pozitifliği ve negatifliği durumuna göre antral folikül sayıları ortalamaları incelendiğinde; 13 olguda tiroid antikor pozitifliği olduğu ve bu olgularda antral folikül sayısı ortalaması 7.31 ± 2.17 olduğu, bunun yanında negatifliği olan 87 olguda antral folikül sayısı ortalaması 7.86 ± 2.40 olarak hesaplandı. Bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Anti TPO ve/veya ANTİ TG durumuna göre antral folikül sayı ortalamaları

Tiroid antikoru	Antral Folikül Ortalama $\pm$ SS	p*
Pozitif (n=13)	7.31 ± 2.17	.435
Negatif (n=87)	7.86 ± 2.40	

*:Mann Whitney U Testi kullanıldı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, açıklanamayan infertil kadınların tirotropin(TSH) değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca çalışmamızda her iki grubun TSH değerlerinin tamamı laboratuvarın normal referans aralığında idi. Dolayısıyla TSH değerinin normal aralıkta olması durumunda bile küçük TSH değeri değişikliklerinin infertilitede önemli olduğunu düşündürmektedir. İnfertil grubundaki hastaların hiçbirisi subklinik ya da klinik (aşıkâr) hipotiroidi vakaları olmamasına rağmen gruplar arasında TSH değerleri açısından anlamlı fark bulunmuştur.

Lincoln ve arkadaşlarının yaptıkları kesitsel bir çalışmada 704 tane, bir yıldan fazla infertilite öyküsü olan ve tiroid hastalık öyküsü olmayan kadın çalışmaya alınmış ve bu hastaların TSH düzeyleri (normal aralık: 0.45-4.09 mIU / mL) incelenmiştir ve TSH yüksekliği (TSH >4.09 mIU/mL) prevalansı genel popülasyona benzer oranlarda (%2.3) bulunmuştur. Bu hastaların 16'sında (%2.3) yüksek TSH olduğu görülmüş ve bu hastalara hipotiroidi tedavisi başlanmış, 11'inin (% 69) ovulatuvar disfonksiyon mevcut olduğu görülmüş. Hipotiroidi tedavisi verilen 11 ovulatuvar disfonksiyonu olan hastanın 7'si (%64) gebe kalmış olduğu görülmüş. Aşıkâr hipotiroidisi olmayan, semptomu olmayan hipotiroidili hastalarda tedavi sonrası gebelik oranları yüksek olması nedeniyle subklinik hipotiroidinin gözden kaçırılmaması gerektiğini belirtmişlerdir (94). Poppe ve arkadaşları, prospektif yaptıkları çalışmalarında, infertil kadınlar arasında artmış subklinik hipotiroidizm oranları bulamamış, ancak infertil kadınlarda kontrollere kıyasla biraz daha yüksek medyan serum TSH seviyeleri (1.3'e karşı 1.1 mIU/L) bildirmişlerdir (95).

203 infertil olgunun retrospektif olarak incelendiği çalışmalarında Hiraoka ve arkadaşları serum TSH değerlerinin gebelik, düşük, canlı doğuma etkilerini araştırmış ve aynı

zamanda normal serum TSH düzeyinin üst sınırını yeniden tanımlamayı amaçlamışlardır. Bu çalışma artmış TSH (serum TSH üst sınır seviyesinin ister 4.5, ister 2.5 mIU/L alınsın) ile azalmış klinik gebelik oranı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Tubal infertilite, luteal defekt, servikal faktör, erkek faktörü infertilitesi, endometriozis ve uterus faktörü dâhil olmak üzere açıklanamayan infertilite dışındaki diğer infertilite nedenleri, TSH üst sınırına bakılmaksızın(üst sınır 4.5 veya 2.5 mIU/L)yüksek TSH ile anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir.Yüksek serum TSH hastalarında (üst sınır 4.5 mIU/L) açıklanamayan infertilite insidansı % 69.2 ve normal serum TSH hastalarında % 29.4 idi ($p = 0.0051$). TSH üst limiti 2.5 mIU/L alındığı zaman, açıklanamayan infertilite sıklığı (yüksek olgularda) %49.2'e karşın %24.6 (düşük olgularda) idi. Bu sonuçlar, yüksek serum TSH düzeylerinin açıklanamayan infertilite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir(96). Güncel bir kesitsel bir çalışmada, TSH değeri 5 mIU/L altında açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda,ağır erkek faktöre bağlı infertilitesi olan kontrollere göre daha yüksek serum TSH düzeyleri olduğunu göstermiştir.Açıklanamayan infertil grubunda daha fazla kadının, ağır erkek faktör (eşleri sağlıklı kadın) grubundaki kadınlara göre, TSH değerleri ≥ 2.5 mIU/L idi. Açıklanamayan infertil grubunda $TSH \geq 2.5$ mIU/L olan kadınların yüzdesi (%26.9), ciddi erkek faktör grubundakilerin (%13.5)neredeyse iki katıydı.İnfertilitesi olan kadınların daha yüksek bir yüzdesinin kontrollere kıyasla açık bir şekilde anormal TSH seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir ve son Amerikan Tiroid Derneği Tiroid ve Gebelik Kılavuzları, infertilite değerlendirmesi isteyen tüm kadınlarda TSH'ı kontrol etmeyi önermektedir (97). Çalışmamızda, infertil grupta olan olguların TSH ortalaması ($\pm SS$) $2.20(\pm 0.94)$ (aralık: 0.45-4.44) $\mu IU/mL$ iken; sağlıklı gruptaki olguların ise TSH ortalamaları ($\pm SS$) $1.66(\pm 0.64)$ (aralık: 0.35-3.48) $\mu IU/mL$ tespit edildi. Hem sağlıklı grupta hem de infertil grupta elde edilen serum TSH düzeylerinin normal laboratuvar referans aralığında (0.3-5.33 $\mu IU/mL$) olduğu ve infertil grupta TSH ortalamalarının sağlıklı gruba nazaran istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızın verileri literatürle benzer bulundu.

TSH için normalize edilmiş veriler Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES III) popülasyonu tarafından belirlenmiştir. Bu verilerde, hastalıksız bir popülasyon için 2.5 ve 97.5 persentilleri alınarak TSH için ortalama serum değerinde 0.41mIU/L ve 6.1mIU/L 'ye karşılık gelmekteyken median değeri 1.50 mIU/L olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, Ulusal Klinik Biyokimya Akademisi'ne (NACB) göre, tiroid hastalığı kanıtı olmayan bireylerin %95'inin TSH seviyesinin < 2.5 mIU / L olduğu belirtilmiştir (88). Bu nedenle NACB, 2.5 mIU / L TSH seviyesinin tüm hastalar için normalin üst sınırı olması gerektiğini

önermektedir (98). Bununla birlikte, normalin üst sınırı 2.5 mIU / L'ye düşürülürse, Birleşik Devletler nüfusunun % 11.8-14.2'sine (22-28 milyon) hipotiroidizm teşhisi konacaktır. Bu, klasik tanıma (TSH>5 mIU/L) göre teşhis edilen %2.3-4.3 (4.6-8.6 milyon) kişi ile karşılaştırılmaktadır. Çalışmamızda infertil olguların %36'sında (n=18) TSH $\geq$ 2.5 μ IU / mL iken sağlıklı kontrol grubunda bu oran %6 (n=3) olduğu görüldü. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Abalovich ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada TSH >4.22 mIU/l ve TSH değeri 2.0ve 4.22 mIU/l aralığında olan hastalara TRH sitümülasyon testi sonucu TRH >26.6mIU/l olanlar subklinik hipotiroidi olarak tanımlanmıştır. Bu retrospektif çalışmada infertil kadınlarda fertil kontrollere kıyasla daha yüksek subklinik hipotiroidizm oranları (%13.9'a karşın %3.9) bildirilmiştir (99).

Çalışmamızda açıklanamayan infertil grubu ile fertil grubu arasında tiroidantikor (Anti-TPO, Anti-TG) pozitifliği açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Varolan tiroid hastalığı infertilite için iyi bilinen bir risk faktörü olmakla birlikte, hafif tiroiddisfonksiyonunun veya tiroidotoimmünitesinin potansiyel sonuçları bilinmemektedir. Korevaar ve arkadaşlarının çalışması Anti-TPO pozitifliğinin düşük over rezervi ve antralfolikül sayısı ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir. Benzer şekilde yine aynı çalışmada antitiroglobülin pozitifliğinin düşük antralfolikül sayısı ile ilişkili olduğunu ve bu konuda mekanizmanın net anlaşılması için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir (100). Duran ve arkadaşlarının çalışmasında ise infertilite ve erken düşükler ile tiroid hormon ve tiroid antikorları ilişkisini araştırmış; elde ettikleri sonuçta tiroid antikorları pozitifliği ile açıklanamayan infertilite arasında anlamlı ilişki tespit etmediklerini belirtmişlerdir (101). Abalovich ve arkadaşlarının çalışmasında infertil grup ile fertil grup arasında tiroidotoimmünitesi açısından fark izlenmemiştir (99). Bizim çalışmamızda datiroid antikor pozitifliği olan olgularda antral folikül ortalaması ($\pm$ SS)7.31 ($\pm$ 2.17) iken, negatifliği olan grupta antral folikül sayısı ($\pm$ SS)7.86 ($\pm$ 2.40) olarak bulunmuş olup istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Bizde çalışmamızda açıklanamayan infertilite ile tiroid antikor pozitifliği arasında ilişki tespit edilmemiş olup Duran ve ark.'nın ve Abalovich ve ark.'nın çalışmaları ile benzer bulduk. Tiroid antikor pozitifliği tespit edilen hasta sayısının az olması nedeniyle elde ettiğimiz sonuçların güvenilirliği tartışmalıdır.

Açıklanamayan infertilite tanısı alan hastalar grubunun yaş ortalamaları ($\pm$ SS) 29.10 ($\pm$ 3.91) (aralık: 19-37) yıl ve sağlıklı grubun yaş ortalamaları 32.00 $\pm$ 4.78 (aralık: 22-39) yıl olduğu, infertil hasta grubunda yaş ortalamasının sağlıklı gruptan anlamlı olarak düşük olduğu

görüldü. Fakat TSH değeri infertil grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Akıllara TSH değerinin infertil grupta anlamlı yüksek çıkması infertil grubun anlamlı olarak daha genç olmasından etkilendiği sorusunu getirdi. Ancak yapılan çalışmalar yaş ile TSH değerlerinin doğru orantılı olduğu yönündeydi. TEARS (The Epidemiology Audit and Research Study) çalışmasında tiroid hastalığı semptomu olmayan, hayatlarının hiçbir döneminde antitiroid ve radyoaktif iyot tedavisi almayan, tiroid cerrahisi geçirmemiş 153,127 hastada TSH değerleri bakılmış ve yaş ilerledikçe median TSH değerinde anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (1.58 mIU/L ‘den 1.86 mIU/L, $p<0.001$)(102). Sonuç olarak; infertil grubumuzun yaş ortalaması anlamlı olarak daha düşük olması ve bu grubun TSH değerlerinin fertil gruba göre anlamlı olarak yüksek olması yaş ile ilişkisizdir.

Bizim çalışmamızda infertil olgularda tespit edilen antral folikül sayısının kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0,002$). Litaratürde karşılaştırılan infertil ve sağlıklı gruplar arasındaki çalışmalarda sağlıklı grupta antral folkül sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Abrahami ve arkadaşlarının over rezervinin infertilite üstündeki etkisini araştırmayı amaçladıkları çalışmalarında; antralfolikül sayısının sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda az olduğunu belirtmişlerdir (103). Bu çalışmada da kontrol grubu ve infertil grup arasında anlamlı bir yaş farkı bulunmamaktadır. Çalışmamızda elde edilen sonuçların literatürden farklı olmasına neden olarak sağlıklı grubun yaş ortalamasının anlamlı olarak infertil grubun yaş ortalamasından yüksek olması nedeniyle antralfolikül sayısının yaş ortalaması daha yüksek olan sağlıklı grupta daha düşük olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Kliniğimize infertilite nedeniyle başvuran ve açıklanamayan infertilite olarak değerlendirilen hastalarda, açıklanamayan infertilitenin tiroid fonksiyon bozukluklarıyla ilişkisini araştırmak amacıyla yaptığımız çalışmamız sonucunda;

1. Tiroid fonksiyonları ile açıklanamayan infertilite arasında ilişki vardır. Üstelik bu ilişki sadece aşikar hipotiroidisi olanlarda değil, TSH değerleri normal sınırlarda olan hastalar için de geçerlidir.
2. Bu tip subklinik hipotiroidilerin tedavi edildiği takdirde gebelik oranlarını nasıl etkileyeceği çalışmamızda değerlendirilmemiştir.
3. Bundan sonraki basamakta da bu tip tedavilerin etkisinin araştırılması gerekmektedir.
4. Sınır değerler Amerikan Ulusal Klinik Biyokimya Akademisi 2.5 mIU / L TSH seviyesinin tüm hastalar için normalin üst sınırı olması gerektiğini önermektedir. Bizde çalışmamızda benzer olarak, otoimmünitesine bakılmaksızın tüm hastalarda TSH üst sınır değerinin ROC analizine göre 2.21 μ IU/mL olduğunu gözlemledik. Antikor negatif (Anti-TPO ve Anti -TG) hastalar alındığında TSH üst sınır değeri ROC analizine göre 2.37 ve 2. 42 μ IU /m L gözlemledik.

ÖZET

İnfertilite, korumasız cinsel ilişkiye rağmen 1 yıl boyunca gebe kalınamaması olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, üreyen yaş grubunun %10-15’inde görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü’nün verilerine göre infertilite sebepleri içinde açıklanamayan infertilite %15-16 olarak ayrılabilir. Tiroid fonksiyon bozuklukları özellikle kadına bağlı infertilitede olmak üzere infertilite için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamız tek merkezli ve prospektif çalışmadır. Çalışmamıza üçüncü basamak bir hastanenin üreme endokrinolojisi ve infertilite kliniğine başvuran 50 açıklanamayan infertilite ve 50 sağlıklı kişi ile yapıldı. Hastaların demografik verileri ve hastalık verileri daha önceden oluşturulan çalışma formuna kaydedildi.

Çalışmada hasta grubunda yaş ortalaması $29,10 \pm 3,91$ yılı. İnfertil grupta tiroid stimüle hormon ortalamaları sağlıklı grupla karşılaştırıldığında (sırasıyla $2,20 \pm 0,94 \mu\text{IU/mL}$ ve $1,66 \pm 0,64 \mu\text{IU/mL}$) istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Yine infertil grupta bakılan antral folikül sayısı ortalamaları $8,52 \pm 2,64$; sağlıklı grupta $7,06 \pm 1,82$ ölçülmüş ve infertil grupta istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Çalışmada Tiroid Peroksidaz antikor ve anti-tiroglobulin pozitifliği ve negatifliğine göre tiroid stimüle hormon düzeyi ortalamaları değerlendirildiğinde; infertil grupta pozitif olgular ile sağlıklı grupta pozitif olgularda arasında farklılık tespit edilmemiştir. İnfertil grupta antikor negatifliği olan 44 olgunun tiroid stimüle hormon ortalaması, sağlıklı grup antikor negatifliği saptanan 43 olgunun ortalamasına göre (sırasıyla $2,27 \pm 0,97 \mu\text{IU/mL}$ ve $1,64 \pm 0,68 \mu\text{IU/mL}$) istatistiksel anlamlı serum tiroid stimüle hormon düzeyi olduğu görüldü ($p=0,001$). Diğer karşılaştırılan parametreler arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Tiroid fonksiyonları ile açıklanamayan infertilite arasında ilişki vardır. Üstelik bu ilişki sadece aşikar hipotiroidisi olanlarda değil, Tiroid stimüle hormon değerleri normal sınırlarda olan hastalar için de geçerlidir. Bu tip subklinik hipotiroidilerin tedavi edildiği takdirde gebelik oranlarını nasıl etkileyeceği çalışmamızda değerlendirilmemiştir.

Anahtar kelimeler: Açıklanamayan infertilite, Tiroid disfonksiyonu, Subklinik hipotiroidizm



UNEXPLAINED INFERTILITY AND THE RELATIONSHIP OF THYROID FUNCTION DISORDERS

SUMMARY

Infertility is defined as inability to conceive for 1 year despite unprotected sexual intercourse. This situation is observed in 10-15% of the reproductive age group. According to the data of the World Health Organization, unexplained infertility can be separated as 15-16% due to infertility reasons. Thyroid dysfunction is considered as a risk factor for infertility, especially in female-related infertility.

Our study is a single-center and prospective study. Our study was performed with 50 unexplained infertility and 50 healthy people who applied to reproductive endocrinology and infertility clinic of a tertiary hospital. The demographic data and disease data of the patients were recorded on the previously created study form.

In the study, the mean age in the patient group was 29.10 ± 3.91 years. In the infertile group, thyroid stimulated hormone averages were statistically significantly higher compared to the healthy group (2.20 ± 0.94 μ IU / mL and 1.66 ± 0.64 μ IU / mL, respectively) ($p = 0.001$). Also, the mean number of antral follicles in the infertile group was 8.52 ± 2.64 ; 7.06 ± 1.82 was measured in the healthy group and statistically significantly higher in the infertile group ($p = 0.002$). When the averages of thyroid stimulating hormone levels were evaluated according to thyroid peroxidase antibody and anti-thyroglobulin positivity and negativity in the study; There was no difference between positive cases in the infertile group and positive cases in the healthy group. The thyroid stimulating hormone mean of 44 patients with antibody negativity in the infertile group was found to have statistically significant serum

thyroid stimulating hormone levels compared to the mean of 43 patients with healthy group antibody negativity ($2.27 \pm 0.97 \mu\text{IU} / \text{mL}$ and $1.64 \pm 0.68 \mu\text{IU} / \text{mL}$, respectively). (**p=0.001**). No significant difference was found between the other compared parameters.

There is a relationship between thyroid functions and unexplained infertility. Moreover, this relationship applies not only to those with overt hypothyroidism, but also to patients with thyroid stimulating hormone values within normal limits. How this type of subclinical hypothyroidism will affect pregnancy rates has not been evaluated in our study.

Keywords: Unexplained infertility, Thyroid dysfunction, Subclinical hypothyroidism



KAYNAKLAR

1. Cramer DW, Walker AM, Schiff I. Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. *Fertil Steril* 1979; 32:80-6.
2. Moghissi KS. Infertility Evaluation-targeting the work up and management. *Women's Health Primary Care* 2002;5:155-67.
3. Hatasaka H. New Perspectives for Unexplained Infertility. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:727-33.
4. Biberoğlu İ, Süleymanlar Ü. İç Hastalıkları 3. baskı 2012.
5. Poppe K, Velkeniers B. Kadınlarda infertilite ve tiroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18(2):153-65.
6. Krassas GE, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010;31:702–55.
7. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH at al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543–65.
8. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17:05–619.
9. Gerhard I, Eggert-Kruse W, Merzoug K, Klinga K, Runnebaum B. ThyrotropinReleasing-Hormone (TRH) and Metoclopramide Testing in Infertile women. *Gynecol Endocrinol* 1991;5:15– 32.
10. Michalakakis KG, Mesen TB, Brayboy LM, Yu B, Richter KS, Levy M, Widra E, Segars JH. Subclinical elevations of thyroid stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. *Fertil Steril* 2011;95:2634–2637.

11. Moghissi KS, Wallach EE. Unexplained infertility. *Fertil Steril* 1983;39:5-21.
12. Practice Committee. of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008;90:60.
13. Kuohung W, Hornstein MD. Evaluation of female infertility. https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-female-infertility?topicRef=7410&source=see_link. Eriřim tarihi:20.01.2019.
14. Topçu HO, Evliyaoğlu Ö, Şahin Y. Temel infertilite araştırmaları nasıl olmalıdır? *TJRMS* 2017;1(2):104-11.
15. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J* 1984;288:7-9.
16. Ecochard R, Boehringer H, Rabilloud M, Marret H. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. *BJOG* 2001;108:822-9.
17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103:9-17.
18. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;20:370-85.
19. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril* 2011;95:747-50.
20. De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77:357-62.
21. Lutchman Singh K, Muttukrishna S, Stein RC, et al. Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. *Br J Cancer* 2007;96:1808-16.
22. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12:685-718.
23. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009;92:1586-93.
24. Abdalla H, Thum MY. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Hum Reprod* 2004;19:893-8.
25. Broekmans FJ, de Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril* 2010;94(3):1044-51.

26. Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril* 2000;73(2):406-11.
27. Salle B, Gaucherand P, de Saint Hilaire P, Rudigoz RC. Transvaginal sonohysterographic evaluation of intrauterine adhesions. *J Clin Ultrasound* 1999;27(3):131-4.
28. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 2006;86(5 Suppl 1):264-7.
29. Smith JF, Eisenberg ML, Millstein SG, Nachtigall RD, Sadetsky N, Cedars MI, et al. Fertility treatments and outcomes among couples seeking fertility care: data from a prospective fertility cohort in the United States. *Fertil Steril* 2011;95(1):79-84.
30. Hull MG. Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;47(2):99-108.
31. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999;340(3):177-83.
32. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril* 2010;93(1):79-88.
33. Van Weert JM, Repping S, Van Voorhis BJ, van der Veen F, Bossuyt PM, Mol BW. Performance of the postwash total motile sperm count as a predictor of pregnancy at the time of intrauterine insemination: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2004;82(3):612-20.
34. Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergere M, Lombroso R, et al. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2004;19(9):2060-5.
35. Miller DC, Hollenbeck BK, Smith GD, Randolph JF, Christman GM, Smith YR, et al. Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Urology* 2002;60(3):497-501.
36. van der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters. *J Assist Reprod Genet* 1998;15(6):359-64.
37. Lee RK, Hou JW, Ho HY, Hwu YM, Lin MH, Tsai YC, et al. Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination. *Int J Androl* 2002;25(5):277-80.
38. Matorras R, Diaz T, Corcostegui B, Ramon O, Pijoan JI, Rodriguez-Escudero FJ. Ovarian stimulation in intrauterine insemination with donor sperm: a randomized study comparing clomiphene citrate in fixed protocol versus highly purified urinary FSH. *Hum Reprod* 2002;17(8):2107-11.

39. Sağlam F, Çakır B. Clinical approach to thyroid diseases in primary health care. *Ankara Med J* 2012; 12(3):136-9.
40. Naharcı MI, Doruk H. Yaşlılarda Tiroid Hastalıkları. <http://www.klinikgelisim.org.tr/kg>
41. Pinto A., Glick M. Management of patients with thyroid disease. *JADA* 2002;133:849-58.
42. Laurberg P, Andersen S, Bülow Pedersen I, Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 2005;22(1):23-38.
43. Rao NL, Shetty S, Upadhyaya K, R M P, Lobo EC, Kedilaya HP, Prasad G. Salivary C-Reactive protein in hashimoto's thyroiditis and subacute thyroiditis. *Int J Inflam* 2010 Sep 14;2010:514659. doi: 10.4061/2010/514659.
44. Goldman L., Ausiello D., Cecil Medicine 23.Baskı. Ankara : Güneş Tıp Kitabevleri ; 2011. Cilt: 2 Bölüm: 244. (Çeviri Editörü: Ünal S.).
45. Isabela M Bensenor, Rodrigo D Olmos, Paulo A Lotufo. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clinical Interventions in Aging* 2012;7 97–111.
46. Murray GR. Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. *Br Med J* 1891;2(1606):796–797.
47. Chakera AJ, Pearce SH, Vaidya B. Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities. *Drug Des Devel Ther* 2012;6:1-11.
48. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004;363(9411):793–803.
49. Gurgul E, Sowinski J. Primary hyperthyroidism, diagnosis and treatment. Indications and contraindications for radioiodine therapy. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2011;14(1):29-32.
50. Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2005;72(4):623-30.
51. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* 2003;362:459–468.
52. Vitti P, Rago T, Tonacchera M et al. Toxic multinodular goiter in the elderly. *J Endocrinol Invest* 2002;25:16-8.
53. Sherman SI, Tielens ET, Ladenson PW. Sucralfate causes malabsorption of L-thyroxine. *Am J Med* 1994 ;96(6):531-5.
54. Rugge B, Balshem H, Sehgal R, Relevo R, Gorman P, Helfand M. Screening and Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hyperthyroidism. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011. Report No: 11(12)-EHC033-EF.AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.
55. Nakano Y, Kurihara H, Sasaki J. Graves' disease following subacute thyroiditis. *Tohoku J Exp Med* 2011;225(4):301-9.

56. Cheetham TD, Hughes IA, Barnes ND, Wraight EP. Treatment of hyperthyroidism in young people. *Arch Dis Child* 1998;78(3):207-9.
57. Jukić T, Stančić J, Petric V, Kusić Z. Radioiodine versus surgery in the treatment of Graves' hyperthyroidism *Lijec Vjesn* 2010;132(11-12):355-60.
58. Azizi F, Yousefi V, Bahrainian A, Sheikholeslami F, Tohidi M, Mehrabi Y. Long-term continuous methimazole or radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Arch Iran Med* 2012;15(8):477-84.
59. Abraham P, Acharya S. Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:29-40
60. Jansson R, Dahlberg PA, Johansson H, Lindström B. Intrathyroidal concentrations of methimazole in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:129-32.
61. Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, et al. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. *South Med J* 1995;88:973-6.
62. Shiroozu A, Okamura K, Ikenoue H, et al. Treatment of hyperthyroidism with a single daily dose of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:125-8.
63. Bouma DJ, Kammer H. Single daily dose methimazole treatment of hyperthyroidism *West J Med* 1980;132:13-15.
64. Stagnaro-Green A. Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54(3):478-87.
65. Atkins P, Cohen SB, Philips BJ. Drug therapy for hyperthyroidism in pregnancy. *Drug Saf.* 2000;23:229-244.
66. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011;17(3):456-520.
67. Geffner DL, Hershman JM. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med* 1992;93(1):61-8.
68. Alexander EK, Larsen PR. High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1073-7.
69. Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine Therapy in Benign Thyroid Diseases: Effects, Side Effects, and Factors Affecting Therapeutic Outcome. *Endocr Rev* 2012;33(6):920-80.
70. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review : The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(11):3767-76.

71. Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD. Pretreatment with Propylthiouracil but not Methimazole Reduces the Therapeutic Efficacy of Iodine-131 in Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:685-7.
72. Limonard EJ, Bisschop PH, Fliers E, Nieveen van Dijkum EJ. Thyroid function after subtotal thyroidectomy in patients with Graves' hyperthyroidism. *SciWorldJ*. 2012;2012:548796. doi: 10.1100/2012/548796.
73. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998 8;338(2):73-8.
74. Shindo M. Surgery for hyperthyroidism. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008;70(5):298-304.
75. Martin F, Caporal R, Tran Ba Huy P. [Role of surgery in treatment of hyperthyroidism]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1999 ;116(4):184-97.
76. Cecconi S, Rucci N, Scaldaferrì ML, Masciulli MP, Rossi G, Moretti C, D'Armiento M, Ulisse S. Thyroid hormone effects on mouse oocyte maturation and granulosa cell aromatase activity. *Endocrinology* 1999;140(4):1783-8.
77. Aghajanova L, Stavreus-Evers A, Lindeberg M, Landgren BM, Sparre LS, Hovatta O. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. *Fertil Steril* 2011;95(1):230-237.e2.
78. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update* 2014;20(6):884-904.
79. Karmon AE, Cardozo ER, Souter I, Gold J, Petrozza JC, Styer AK. Donor TSH level is associated with clinical pregnancy among oocyte donation cycles. *J Assist Reprod Genet* 2016;33(4): 489-494.
80. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Batrinos M. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40(5):641-7.
81. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, Vasan RS. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community based sample. *Arch Intern Med* 2008;168(6):587-92.
82. Quintino-Moro A, Zantut-Wittmann DE, Tambascia M, Machado HC, Fernandes A. High prevalence of infertility among women with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Int J Endocrinol* 2014;2014:982705.
83. Arojoki M, Jokimaa V, Juuti A, Koskinen P, Irjala K, Anttila L. Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecol Endocrinol* 2000;14(2):127-31.
84. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 guidelines of the

American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315–89.

85. 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). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):489–99.
86. 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; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13(1):3–126.
87. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negativewomen with TSHlevels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):44-8.
88. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril* 2015;104(3):545–53.
89. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103(3):e9–e17.
90. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1999;50:655–9.
91. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol* 2007;66:309–21.
92. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Hyperprolactinemia in hypothyroidism; clinical significance and impact of TSH normalization. *Clin Endocrinol* 2003;58:185–91.
93. Olivar AC, Chaffkin LM, Kates RJ, Allan TR, Beller P, Graham NJ. Is it necessary to obtain serum levels of thyroid stimulating hormone and prolactin in asymptomatic women with infertility? *Conn Med* 2003;67:393–5.
94. Lincoln SR, Ke RW, Kutteh WH. Screening for hypothyroidism in infertile women. *J Reprod Med* 1999;44(5):455-7.
95. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002;12(11):997-1001.
96. Hiraoka T, Wada-Hiraike O, Hirota Y, Hirata T, Koga K, Osuga Y, et al. The impact of elevated thyroid stimulating hormone on female subfertility. *Reprod Med Biol* 2016;15:121-6.

97. Jokar TO, Fourman LT, Lee H, Mentzinger K, Fazeli FK. Higher TSH Levels Within the Normal Range Are Associated With Unexplained Infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(2):632–9.
98. Wartofsky L, Dickey RA. Daha dar bir tirotropin referans aralığının kanıtı dikkat çekicidir. *J ClinEndokrinol Metab* 2005;90:5483-8.
99. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P, Et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecological Endocrinology* 2007;23(5):279-83.
100. Korevaar TIM, Mínguez-Alarcón L, Messerlian C, de Poortere RA, Williams PL, Broeren MA, et al. Association of Thyroid Function and Autoimmunity with Ovarian Reserve in Women Seeking Infertility Care. *Thyroid*. 2018;28(10):1349-58.
101. Duran B, Ozlü T, Koç O, Eşitken C, Topçuoğlu A. Relationship of thyroid hormone levels and thyroid autoantibodies with early pregnancy loss and infertility. *J Obstet Gynaecol* 2013;33(8):862-4.
102. Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS). *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(3):1147-53.
103. Abrahami N, Izhaki I, Younis JS. Do young women with unexplained infertility show manifestations of decreased ovarian reserve? *J Assisted Reproduction Genet* 2019;36:1143-52.

EKLER



EK-1: ETİK KURUL ONAYI

ONAYIBASVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL ADI	Aşılmanmayan İnflamasyon ile Tıbbi Fonksiyon Bozukluğu İncelenmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Prof. Dr. Koray ELTER	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez / Ulusal	Çok Merkez / Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 06/48	Tarih: 25.03.2019	
	Fakültemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Koray ELTER'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Göz. Dr. Sibel GÖRMEZ'in tez çalışması için araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevzuatın oylar birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Ruğul KOSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Üyesi F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Niyazi Çenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Avukat Emine NURLU Üye		T.O. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	Mazeretli

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yard.

EK-2TÜBAP ONAYI



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı

Sayı : 59803669-604.99 -E.162681
Konu : Sözleşme

22/10/2019

Sayın Prof. Dr. Koray ELTER
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Yöneticiliğini yapmış olduğunuz ve Arş. Gör. Dr. Süheyla GÖRMEZ'in "Açıklanamayan İnfertilite ile Tiroid Fonksiyon Bozukluğu İlişkisi" başlıklı tıpta uzmanlık projesinin, 9 (dokuz) ay süre ve 2.985,00 TL ile desteklenmesine, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 15.10.2019 tarih ve 2019/13 sayılı toplantısında mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi'nin 8. maddesinin 4. bendi uyarınca düzenlenen Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Sözleşmesi'nin tarafınızca imzalanarak 1 (bir) hafta içinde Rektörlüğe iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Osman Nuri HATİPOĞLU
Rektör Yardımcısı

Ek: Protokol sözleşmesi (2 sayfa)

**BELGENİN ASLI
ELEKTRONİK İMZALIDIR**

22.10.2019

Evrakı Doğrulamak İçin : https://ebys.trakya.edu.tr/enVision/Validate_Doc.aspx?V=BE845KBV3

Adres Trakya Üniversitesi Rektörlüğü İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı Balkan
Yerleşkesi Edirne 22030
Telefon 2842234210 Faks 2842235507
E-Posta: idamali@trakya.edu.tr Elektronik Ağ: <http://imdb.trakya.edu.tr/>

Bilgi için: Cennet ŞAHİN
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



0 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ SÖZLEŞMESİ

PROJE NO: 2019/223
PROJE NİTELİĞİ: TIPTA
UZMANLIK

1-PROJE BAŞLIĞI

Açıklanamayan infertilite ile tiroid fonksiyon bozukluğu ilişkisi

2-PERSONEL BİLGİLERİ

	Adı ve Soyadı	Unvanı	Telefon
Proje Yöneticisi	Prof.Dr. Koray ELTER	Prof.Dr.	(284)235-7641
Araştırmacılar	Arş.Gör.Dr. SÜHEYLA GÖRMEZ	Arş.Gör.Dr.	(284)235-7641

3-PROJE BÜTÇESİ

Teçhizatın Tanımı :	Detay listesi ektedir.
Ekonomik Kod	
Toplam Fiyatı (TL)	
03.03 Yolluk	
03.05 Hizmet Alımı	2,985.00
03.02 Tüketime Yönelik Mal ve Malzeme Alımı	
03.07 Menkul Mal, Gayrimaddi Hak Alım, Bakım ve Onarım Giderleri	
06.01 Mamul Mal Alımı	
TOPLAM ÖDENEK	2,985.00

3-PROJE GELİŞİMİ

1.Projenin Kabul Tarihi: 15-10-2019	1.Ara Rapor : 21-04-2020	Sonuç : (+ / -)
2.Projenin Başlama Tarihi : 22-10-2019	Sonuç Raporu : 21-07-2020	Sonuç : (+ / -)
3.Projenin Bitiş Tarihi : 22-07-2020		
4.Projenin Süresi: 9 Ay		

5.İLGİLİ BÖLÜM VE FAKÜLTE:**TIP FAKÜLTESİ / CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ****6.PROJENİN UYGULAMASI**

1. Bu proje 2547 sayılı YÖK Kanununun 4684 sayılı Kanunla değişik 58.maddesi gereğince, Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi çerçevesinde yürütülür.
2. Proje süresinde ve harcama fasıllarında Rektörlük onayı alınmadan değişiklik yapılamaz.
3. Proje Yöneticisi her 6 ayın sonunda gelişme raporunu, Bölüm Başkanlığı ve ilgili Dekanlık veya Enstitü Müdürlüğü aracılığı ile Rektörlüğe iletmekle yükümlüdür.
4. Projelerden alınan teçhizat tüm öğretim üyelerinin kullanımına açıktır.
5. Bir ay geçtiği halde gelişme raporu verilmemiş veya süresi bitmiş olup süre uzatımı talebinde bulunulmamış projeler iptal edilir. Bakiye ödenek, BAP Komisyonu tarafından kabul edilecek yeni projelere tahsis edilir veya diğer projelere aktarılır.

Proje Yöneticisi : Adı-Soyadı Prof.Dr. Koray ELTER Tarih 25 Ekim 2019 İmza

Komisyon Başkanı
 Prof. Dr. Osman N. HATİPOĞLU
 Rektör Yardımcısı

Trakya Üniversitesi Hastane
 Kadın Hastalıkları ve Doğum
 Prof.Dr.Koray ELTER
 Dip Tesc.No: CI-010-89775
 Uzm. Tesc.No: 46510