

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TSH, T3, T4, ANTI-TPO, VİTAMİN D, VİTAMİN B12, FOLİK
ASİT, FERRİTİN VE ÇİNKO EKSİKLİĞİNİN KADIN
İNFERTİLİTESİ ETİYOLOJİSİNDE YERİ**

Dr. Sveta AĞAYEVA

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Murat SÖNMEZER**

**ANKARA
2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TSH, T3, T4, ANTI-TPO, VİTAMİN D, VİTAMİN B12, FOLİK
ASİT, FERRİTİN VE ÇİNKO EKSİKLİĞİNİN KADIN
İNFERTİLİTESİ ETİYOLOJİSİNDE YERİ**

Dr. Sveta AĞAYEVA

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Murat SÖNMEZER**

**ANKARA
2020**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Dr.Sveta AĞAYEVA	Sınav tarihi: 22 /07/ 2020
Anabilim/Bilim Dalı	: Kadın Hastalıkları ve Doğum	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Murat SÖNMEZER	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: TSH, T3, T4, ANTI-TPO, Vitamin B 12, Folik Asit, Ferritin ve Çinko Eksikliğinin Kadın İnfertilitesi Etiyolojisinde Yeri.

Tezin Niteliği: Ana Dal Uzmanlık Tezi Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: 1 2 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

Kabulüne

Reddine

Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

Oy birliği Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Murat SÖNMEZER

Jüri Başkanı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim/Bilim Dalı

Ruşen Aytac

Prof.Dr.Ruşen AYTAÇ

Jüri Üyesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç.Dr.M.Murat SEVAL

Jüri Üyesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Murat Seval

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, ilgi ve sabrını esirgemeyen danışman hocam Prof.Dr.Murat SÖNMEZER'e, yine bu süreçte eğitimim ve gelişmem için ellerinden geleni yapan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Acar KOÇ olmak üzere Prof. Dr. Feride SÖYLEMEZ'e , Prof. Dr. Fırat ORTAÇ'a, Prof. Dr. Fulya DÖKMECİ'ye, Prof.Dr.Ruşen AYTAÇ'a, Prof.Dr.Cem ATABEKOĞLU'na, Prof. Dr. Bülent BERKER'e, Prof.Dr. Batuhan ÖZMEN'e, Doç.Dr.Esra ÇETİNKAYA'ya, Doç.Dr. Salih TAŞKIN'a, Doç.Dr. Mehmet Murat SEVAL'a, Doç.Dr.Yavuz Emre ŞÜKÜR'e , asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım başta Uzm.Dr. Bulut VARLI olmak üzere Uzm. Dr. Seda ŞAHİN AKER'e, Uzm.Dr. Erkan KALAFAT'a, Uzm.Dr.Seçkin ÖZİŞİK'a,Uzm.Dr. Duygu ALTIN'a, Uzm.Dr. Banu ARSLANCA'a, Uzm.Dr. Erdal ŞEKER'e, tüm asistan arkadaşlara, hemşirelere, personellere, tezimi tamamlamamda yardımcı olan Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı polikliniği çalışanlarına, gösterdikleri sabır, anlayış ve sevgi için eşime, oğluma ve kızıma teşekkür ederim.

Dr.Sveta AĞAYEVA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Fonksiyonları ve İnfertilite Etiyolojisinde Yeri	3
2.1.2. Anti- Tpo Pozitifliğinin Kadın İnfertilitesi ve Gebelikte Önemi	4
2.1.3. Ötiroid Hastalarda TSH Değerinin YÜT Sonuçlarına Etkisi	6
2.2. Vitamin B12 ve Folik Asitin Kadın İnfertilitesinde Önemi	7
2.3. Çinko ve Kadın İnfertilitesinde Önemi	10
2.4. Ferritin ve Kadın İnfertilitesinde Önemi	12
2.5. Vitamin D ve Kadın İnfertilitesinde Önemi	12
2.6. Amaç	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
4. BULGULAR	19
4.1. Temel Populyasyon Özellikleri	19
4.2. Tiroid Fonksiyon Testi Sonuçları Değerlendirilmesi	20
4.3. Vitamin D Sonuçlarının Değerlendirilmesi	22
4.4. Vitamin B12, Folik Asit, Ferritin ve Çinko Sonuçlarının Değerlendirilmesi	22
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇ	27
ÖZET	28
ABSTRACT	30
KAYNAKLAR	32

KISALTMALAR

Anti-TPO	: Anti-tiroid peroksidaz otoantikaru
AMH	: Anti Müllerian Hormon
ark.	: arkadaşları
BMI	: Vücut kitle indeksi
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GİS	: Gastrointestinal sistem
ICSI	: Intrazitoplazmik sperm enjeksiyonu
IVF	: In Vitro Fertilizasyon
IUI	: İntrauterin inseminasyon
LH	: Luteinleştirici Hormon
PRL	: Prolaktin
RCT	: Randomize Kontrollü Çalışma
SAM	: S –adenozilmetiyonin
TOA	: Tiroid otoantikoru
TSH	: Tiroid Stimule edici Hormon
TFT	: Tiroid fonksiyon testleri
VDR	: D vitamini reseptörü
YÜT	: Yardımcı reme Teknikleri

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. Hasta Özellikleri	20
Tablo 4.2. Analiz Edilen Labaratuar Sonuçlarının Gebe ve İnfertil Gruplarıda Ortalama Değerleri	20
Tablo 4.3. Tiroid Fonksiyon Testleri Sonuçlarının İnfertil ve Gebe Hasta Grubu Arasında Karşılaştırılması	21
Tablo 4.4. Vitamin D Değerlerinin Karşılaştırılması	22
Tablo 4.5. Vitamin B12, Folik Asit, Ferritin ve Çinkonun İnfertil ve Gebe Grubunda Karşılaştırılması.....	23

1. GİRİŞ

İnfertilite; tıbbi, psikososyal ve ekonomik yönleri olan önemli bir hastalıktır. Bir yıl korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmaması infertilite olarak tanımlanır. Tedavisiz 1 yıl sonra gebelik oluşan çiftler için subfertil tanımı kullanılmaktadır. İnfertil hasta değerlendirilmesinde yaş en önemli kriterlerden biridir. İnfertilite, bir çiftin herhangi bir gebelikten korunma yöntemi kullanmaksızın, kadın yaşı 35'in altında ise en az 1 yıl, 35'in üstünde ise 6 ay düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edememesi olarak tanımlanır. (1) Daha önce hiç gebelik oluşmaması durumu primer infertilite, en az bir gebelik sonrası gebe kalamama durumu sekonder infertilite olarak değerlendirilir.

İnfertilite psikolojik ve sosyal anlamda çiftlerin etkilendiği bir hastalık durumudur. Hastalığın "etiyojoloji, patoloji ve prognozu biliniyor veya bilinmiyor" olabilir. Karakteristik semptomlar ve belirtilerle kendini gösteren vücudun herhangi bir bölümünün, organının veya sisteminin normal yapısında veya fonksiyonunda olan bozukluktur. (2)

İnfertilite hem gelişmiş hem de gelişmemiş toplumlarda bireylerin hayatlarını, psikolojik iyilik hallerini kötü etkileyen bir sağlık sorunudur. Yapılan çalışmalarda infertil çiftlerde olan psikolojik stress seviyesinin kanser tanısı veya ciddi kalp rahatsızlığı olan hastaların stres ve kaygısından az olmadığı gösterilmiştir. (3)

İnfertilite vakalarının % 20-30'u erkek faktörü % 20-35'i kadın faktörü, % 25-40'ı hem erkek hem kadın faktörü kaynaklı olarak sınıflandırılır. Çiftlerin yaklaşık % 10-20'si ise açıklanamayan infertil hasta grubunda yer alırlar. (4) Yaş grupları el alındığında 20-44 yaş arası kadınlarda dünya çapında infertilite oranı yaklaşık % 9 civarındadır. (5)

İyi tasarlanmış büyük bir çalışmada, ortalama doğurganlık yaşı 19- 26, 27- 34 ve 35 -39 yaş aralığındaki kadınlarda her adet döngüsünde klinik gebelik oranı sırası ile yaklaşık %50, %40 ve %30 olarak bildirilmiştir. (6) Doğurganlık kadınlarda 32 yaşından itibaren kademeli olarak azalmaya başlar ve 37 yaştan sonra daha belirgin hale gelir. (7,8)

Tüm dünyada son yıllarda infertil çiftlerin en son tedavi aşaması in vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemleridir. Sadece Avrupa'da, 2010 yılında yarım milyondan fazla YÜT döngüsü gerçekleştirilmiştir ki, bu da canlı doğumların yaklaşık %1,7-5,9'unu oluşturmaktadır. İnfertilite tedavilerindeki büyük ilerlemelere rağmen, canlı doğum oranları 2002'den bu yana yaklaşık % 30'da sabit kalmıştır. (9) Bu da YÜT ile başarılı infertilite tedavisinin değiştirilebilir başka faktörlerini araştırma ihtiyacını ortaya koymaktadır. (10)

İnfertil hastaların tedavisi için yapılan başarısız YÜT sonuçları ister maliyet açısından isterse de hastanın psikolojik iyilik hali göz önünde bulunduğu daha ileri çalışmaların yapılması gereken ciddi bir sağlık sorunudur. Dünya nüfusunun yaklaşık iki milyarı mikrobeyinlerde sıkıntı çekmekte ve çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır.

İnfertil hasta gruplarında yapılan çalışmalarda bu hasta popülasyonunda vitamin ve mikroelement eksiklerinin daha anlamlı olduğunu, eksik element ya da vitamin destekleri ile gebelik sonuçlarının iyileşebileceği gösterilmiştir. Örneğin, Pratt ve ark. tarafından 2014-2018 yılları arasında yapılan bir çalışmada 3'den daha fazla spontan düşük öyküsü veya 2'den fazla spontan düşük ve başarısız YÜT hikayesi olan infertil hastalarda yeni IVF/ICSI sikluslarında hastalara prednizon ve aspirinin yanı sıra vitamin B12, vitamin B6, vitamin D ve folik asit verildi. Çalışma sonucunda toplam gebelik oranları % 79.62 (n=43/54) olarak elde edildi. Çalışmaya dahil edilen 54 kadından 21'i canlı doğum yaptı. Seçilen hasta popülasyonun sıradan infertil hasta grubu olmadığını da göz önünde bulundurursak sonuçlar umut verici olarak değerlendirildi.(11-12)

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Fonksiyonları ve İnfertilite Etiyolojisinde Yeri

Tiroid bezi insan embriyosunda gelişen ilk endokrin bezidir. İntrauterin hayatın 4. haftasında oluşmaya başlar. Üreme çağındaki kadınlarda subklinik hipotiroidizimin prevalansı yaklaşık % 4-8 arasındadır.(13-14)Teşhis edilmemiş ve tedavi edilmemiş tiroid hastalığı doğrudan ve dolaylı yollardan fertilitiyi etkilemektedir. Tiroid disfonksiyonu anovulatuvar döngüler, luteal faz defekti, yüksek prolaktin (PRL) seviyeleri ve seks steroid hormonu dengesizliklerine neden olabilmektedir. Üreme çağındaki hipotiroidi prevalansı yaklaşık % 2- 4'tür (15)

Primer hipotiroidizm durumunda TSH' ı yükseltmek için hipotalamustan TRH salgılanmakta, yüksek TRH da hiperprolaktinemiye ve anovulyasyona neden olmaktadır.(16-17) TSH ve PRL ölçümü infertil çiftin değerlendirilmesinde rutin olarak bakılması gereken testlerdendir. TSH ve PRL yüksekliği olan ve buna bağlı olarak oligoamenore yakınması olan infertil hastalarda önce hipotiroidi tedavisi önerilmektedir.(18) Hipotiroidinin neden olduğu hiperprolaktinemi, GnRH pulsatilitesini ve dolayısıyla yumurtalık fonksiyonunu bozarak fertilitite potansiyelini olumsuz etkiler. (19-20)

Hipotiroidinin infertil çiftlerde araştırılması sadece fertilitite açısından değil oluşan gebeliğin sağlıklı devamı açısından da önemlidir. Her ne kadar hipotiroidinin erken doğum ve erken hafta düşüklere neden olması tartışmalı olsa da, sağlıklı gebelik ve normal nörogelişim için tiroid fonksiyon testlerinin normal aralıklarda olması önemlidir. Subklinik hipotiroidizimin yetersiz tedavisinin infertilite, düşük ve olumsuz obstetrik ve nörogelişimsel sonuçlara yol açabileceğini gösteren kanıtlar da vardır. (15, 16,17-18)

Yapılan bir çok çalışmada infertil hasta populyasyonunda tiroid fonksiyon bozukluğu prevalansının yüksek olduğu ve bu hastalarda erken hafta düşükler, erken gebelik kayıpları gibi obstetrik komplikasyonlar ile birlikte nörogelişimsel bozuklukların da olabileceği ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. (20)

2.1.2. Anti- Tpo Pozitifliğinin Kadın İnfertilitesi ve Gebelikte Önemi

Tiroid otoantikoları moleküler taklit nedeniyle zona pellucida üzerine etki ederek sadece spontan gebelik değil IVF için de olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir. (21) Tiroid otoantikolarının zona pellucida ve sperm hücresi arasında etkileşimi bozabileceği ile ilgili yayınları bulunmaktadır. Zona pellucida ve sperm hücresi arasında etkileşim olmayacağı için tiroid otoantikoları pozitif kadınlarda özellikle ICSI tercih edilebilir. Bu nedenle tüm infertil hastalarda ve özellikle YÜT tedavisi planlanan hastalarda TSH, T3 ve T4 düzeyleri normal olsa bile Anti-TPO bakılması önerilmektedir. (22)

Foliküler sıvı oositlerin olgunlaşması ve gelişmesi için önemli bir mikroortam sağlar (23). Monteleone ve arkadaşları, TOA pozitif kadınların foliküler sıvısında da tiroid otoantikolarının varlığını doğruladılar, bu bilgi antikoların antikor aracılı sitotoksositeye bağlı olarak folikül-kan bariyerini ve YÜT prosedürlerinde kullanılan olgun oositleri geçebileceğini düşündürmektedir (24)

TOA 'nın oosite, embriyo kalitesi ve gebelik oranlarına etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak sadece serum değil foliküler sıvıda da TSH ve TOA değerlerine bakılmıştır. Serum TOA pozitif olan 26 hasta ve TOA negatif olan 26 hastanın sonuçları incelendi. Serum TOA pozitif olan hastaların tümünde foliküler sıvıda da TOA pozitif olarak saptandı. Yirmi hasta levotiroksin tedavisi alıyordu. İki grupta da serum değerleri kontrollü over stimülasyonu protokolünün başlatıldığı gün

sabah alındı. Oosit sayısı, oosit olgunlaşması ve kalitesi açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmedi. Bu sonuçlar tiroid otoantikörlerinin moleküler taklit nedeniyle zona pellucida üzerinde etkili olduğu teorisini desteklemedi. Gebelik sonuçlarına bakıldığında erken hafta kayıplarının TOA pozitif olan hastalarda daha fazla olması TOA'nın implantasyon sonrası embriyo üzerinde bir etkiye sahip olduğu düşüncesini ortaya koydu.(25)

Amerika'da yapılan prospektif bir çalışmada TSH ve Anti-TPO değerlerine göre infertil hastalarda gebelik sonuçları incelenmiştir. TSH > 2,5 mIU/L yüksek değer, Anti-TPO >35 IU/mL pozitif olarak kabul edildi. Bin dört yüz yirmi dokuz infertil hastada hem TSH hem de Anti-TPO değerlerine bakıldı. Hastalarda klinik gebelik, canlı doğum ve erken hafta düşük oranları karşılaştırıldı. Sonuçlar 8 grupta incelendi. TSH >2,5 mIU/L, TSH <2,5 mIU/L, Anti-TPO (+) ,Anti-TPO (-), TSH < 2.5 mIU/L ve Anti-TPO (-), TSH <2.5 mIU/L ve Anti-TPO (+), TSH ≥2.5 ve anti-TPO (-), TSH ≥2.5 ve anti-TPO (+). Saptanabilir anti-TPO antikörleri olan kadınlarda düşük yapma oranı, anti-TPO antikörü olmayan kadınlardan anlamlı olarak daha yüksekti ve canlı doğum oranı anlamlı olarak daha düşüktü. Gebelik, düşük ve canlı doğum oranları TSH düzeyi 2,5 mIU/L altında ve üstünde olanlar arasında anlamlı fark yoktu. Anti TPO antikör pozitifliği olanların, antikörleri negatif olan kadınlara göre düşük yapma oranları yüksek, canlı doğum oranları düşük olarak saptandı, gebelik ve klinik gebelik oranları antikör varlığı ile fark etmedi. (26)

Antitiroid antikörleri pozitif olan kadınlar, subklinik hipotiroidi ve ötiroid durumunda bile düşük ve obstetrik komplikasyon açısından riski altında olabilir. Her ne kadar Anti-TPO antikörleri pozitif olan hastalarda YÜT ve spontan gebelik sonuçlarını kötü yönde etkilendiği düşünülse de bu konu her zaman tartışmalı olmaktadır. Yapılan çalışmaların birinde ötiroid olup anti-TPO antikör pozitifliği olan hastalarda levotiroksin tedavisi alan ve almayan grubun sonuçları incelendi. Levotiroksin tedavisi alan kadınlarda almayanlarla kıyaslandığında düşük riskinin azaldığı gösterildi.(27)

Türkiye’de Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tiroid antikörlerinin oosit sayısını, embriyoların sayısını ve kalitesini, döllenme ve biyokimyasal gebelik oranını (% 43,5 TOA pozitif olan grup - % 51,6 kontrol) etkilediğini doğrulamamış, ancak TOA pozitif olan grupta daha düşük klinik gebelik oranını doğrulamıştır (% 30,4 -% 41,9) (28)

2.1.3. Ötiroid Hastalarda TSH Değerinin YÜT Sonuçlarına Etkisi

Unuane ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan retrospektif bir kohort çalışmada 2010-2014 yılları arasında yapılan 3143 inseminasyon siklusunun sonuçları araştırıldı. TSH>2,5 mIU/L ve TSH< 2,5 mIU/L olan iki grup arasında klinik gebelik, canlı doğum ve düşük oranları açısından anlamlı fark görülmemiştir. (29) TSH değerinin IVF sonuçlarına etkisini araştıran başka bir çalışmada TSH düzeyi < 2,5 mIU/L ve ≥ 2,5 mIU/L olan grupların IVF sonuçları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. (30)

Yapılan çalışmaların birçoğunda TSH değerinin spontan gebelik ve YÜT sonuçlarını anlamlı olarak etkilemediği sonucuna varılsa da, buna zıt olarak subklinik hipotiroidizimli hastalarda düşük oranının arttığını öne süren çalışmalar da vardır.

Özellikle YÜT sikluslarında TSH değerini erken gebelik kayıp riskini öngörebilmede ne kadar yeri olduğunu araştırmak için J.Rodriguez-Purata ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 1140 IVF siklusunun sonuçları incelenmiştir. Hastaların TSH değerleri 0,5-2,5, 2,5-5, 5-9 ve 9-23 mIU/L olmak üzere 4 grupta incelenmiştir. Birçok çalışmadan farklı olarak, düşük oranları yaş riskleri korele edildikten sonra hesaplanmıştır. Tüm gruplar arasında düşük oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. (31)

Hamilelik sırasında maternal hipotiroidizimin preeklampsi, erken doğum, kardiyak ve nörolojik defektleri de dahil olmak üzere birçok komplikasyona

neden olduğu bilinmektedir. Her ne kadar TSH değerleri ile ilgili çalışmalarda birbirine zıt sonuçlarla karşı karşıya kalsak da bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.(31)

Türkiyede Turgay ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada Ocak 2013- Aralık 2014 tarihleri arasında IUI uygulanan, tiroid otoantikoru negatıf olan ötiroid hastalarda hastalarda TSH düzeyinin gebelik sonuçlarına etkisi araştırılmıştır. Hastaların sonuçları serum TSH düzeyi 0,5-2,49 mIU/L ve 2,5-4,5 mIU/L olmak üzere 2 grupta incelenmiştir. İki grup arasında gebelik sonuçları açısından anlamlı fark saptanamamıştır.(32)

2.2. Vitamin B12 ve Folik Asitin Kadın İnfertilitesinde Önemi

Metilkobalamin, folik asit bağımlı pürin ve pirimidin sentezinde anahtar rol oynayan metiyonin sentazın koenzimidir ve DNA sentezi için gereklidir. Vitamin B12 yokluğunda RNA sentezi devam eder, hücreler ve hücre çekirdekleri büyür ama bölünemez, çünkü DNA replike olamaz. (33) Ayrıca sinir liflerinde miyelin yapılması ve korunması için vitamin B12 gereklidir.

B12 vitamini hayvansal gıdalarda bulunur ve emilimi duedonumda gerçekleşir. Sağlıklı bireylerde günlük emilim yaklaşık 6 mikrogramdır.(34)

B12 vitamini ve folik asit, DNA ve RNA sentezinde kritik bir rol oynar. Bu nedenle her iki vitaminin eksikliği de DNA sentezini bozabilir ve bu da hücre döngüsünün DNA sentezi (S) fazında durmasına, DNA replikasyon hatalarına ve/veya apoptotik ölüme girmesine neden olabilir. (35) B12 vitamini eksikliği, aynı zamanda bir karbon vericisi olarak kullanılan S-adenozilmetiyonini (SAM) yapmak için kullanılan metiyonin eksikliğine neden olabilir (36)

Folik asit, vücudun sağlıklı yeni hücreler yapmasına yardımcı olan bir B vitaminidir. Folik asit, takviyelerde ve takviye edilmiş gıdalarda bulunan

vitamin B9'un sentetik formudur (36) Eritropoez, amino asit, metilat tRNA, pürin ve timidilat nükleik asitlerini sentezi gibi önemli fonksiyonları var.

Bir kofaktör olarak B12 vitamini kullanarak, folik asit, metiyonin sentetaz yoluyla homosisteinin metiyonine yeniden düzenlenmesiyle yüksek homosistein düzeylerini normalleştirebilir.(36)

Metionin türevi S-adenozilmetiyonin (SAM) lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın metilasyonu için vücuttaki en önemli metil donörüdür. SAM eksikliği DNA metilasyonunu azaltır ve sonuç olarak DNA 'ın hipometilasyonuna, bu da gen ekspresiyonunda anormal paternlere yol açar.

Bozulmuş DNA sentezi, onarımı ve metilasyonu bozulmuş gametogeneze, dolayısı ile infertiliteye, erken hafta düşüklere ve genetik bozukluklara neden olabilir. Folik asit ve vitamin B12 eksikliğinde metionin sentazın bozulmuş fonksiyonu homosistein birikmesine neden olabilir. Yüksek homosistein konsantrasyonu sitotoksik ve oksidatif strese neden olur. Böylece hem doğrudan hem dolayı yoldan hücre hasarı, endotel hasarı ile birlikte bozulmuş, oosit olgunlaşmasına ve embriyo gelişimine neden olabilir.

Bilindiği üzere folik asit eksikliğinde kanda homosistein birikir. Steegers-Theunissen ve ark. 1993 yılında yaptığı bir çalışmada foliküler sıvıda folik asit ve homosistein varlığını gösterdiler.(37) Homosisteinin bilindik etkilerinin oosit üzerine de ola bileceği fikrini ortaya koydular. Szymanski ve ark. foliküler sıvı düşük konsantrasyonda homosistein içeren oositin daha yüksek olgunlaşma derecesi ile ilişkili olduğunu gösterdi. (38). Son zamanlarda, IVF veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tedavisi gören kadınlarda foliküler sıvıdaki homosistein konsantrasyonu ile embriyo kalitesi arasında anlamlı bir ters ilişki olduğu gösterilmiştir

Folik asit takviyesinin kanda homosisteine olan etkilerinden yola çıkarak folik asitin folikular sıvıda etkilerini araştırmak için birçok çalışma yapılmıştır. Jolanda ve ark. tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada IVF veya ICSI

tedavisi gören kadınlarda folik asit takviyesinin foliküler sıvıda folik asit ve homosistein konsantrasyonları üzerindeki etkilerini incelendi. Foliküler sıvıda folik asit konsantrasyonları takviye yapılan kadınlarda takviye olmayan kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Beklendiği üzere homosistein konsantrasyonu folik asit takviyesi yapılanlarda yapılmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü.(39)

Bu çalışmadan esinlenerek yapılan diğer çalışmalarda da folik asit takviyesinin oosit mikro çevresini iyileştireceği desteklenmiştir. Avrupa'da infertilite tedavisi gören çiftler ile ilgili yapılan çalışmalar, folik asitin toplam ve olgun oosit sayısını, embriyo kalitesini ve gebelik oranlarını iyileştirebileceğini düşündürmektedir .(40,41-42)

Szymański ve ark. Tarafından yapılan başka bir çalışmada IVF yapılacak 40 hastadan 20 hastaya folik asit takviyesi verilerek hem foliküler sıvı hem de serumda homosistein konsantrasyonu her iki grupta araştırıldı. Çalışmanın sonucu çok anlamlı ve önemli idi. Folik asit takviyesi ile hem foliküler sıvı hem de serumdaki homosistein konsantrasyonunun azaldığı görüldü. Düşük homosistein konsantrasyonuna maruz kalan oositler daha iyi kalite ve daha yüksek olgunluk derecesi gösterdi. Foliküler sıvı homosistein konsantrasyonu ile oosit olgunluğu arasında bir korelasyon vardı. Bu çalışma infertil hastalarda folik asitin önemini bir daha kesinleştirmiş oldu.(40)

Boxmeer ve ark. yaptığı prospektif bir çalışmada toplam 181 IVF ve ICSI siklusunda hem folikül sıvısında hem de serumda folik asit, kobalamin ve homosistein değerlerine bakıldı. Çalışmadaki tüm kadınların% 67'si folik asit takviyesi kullandı. Kanda, yüksek kobalamin ve daha iyi embriyo kalitesi arasında anlamlı bir korelasyon görüldü. Toplam grupta, foliküler sıvıda folik asitin 2 kat arttığı grupta, canlı doğum şansını 3,3 kat arttığı saptandı. Yüksek homosistein konsantrasyonu kötü embriyo kalitesiyle korele görüldü.(41)

Yapılan çalışmaların çoğu infertil hastalarda serumda folik asit testi yapılması ve eksikliğinde takviyesinin gebelik sonuçlarını iyileştirdiğini desteklemektedir.

2.3. Çinko ve Kadın İnfertilitesinde Önemi

Çinko, hücresele sinyal yollarına ve transkripsiyon faktörlerine ait enzimler de dahil olmak üzere çok sayıda proteinin yapısal bir bileşenidir, enzimlerin biyolojik aktiviteleri için önemlidir. Çinko hücresele eser elementlerinden olup, yapısal proteinlerin bileşeni ve yaklaşık 300 enzimin kofaktörüdür.(43) Yetişkin bir insan vücudu yaklaşık 2-3 gr çinko içerir. Gastrointestinal sistemde emilim proksimal ince barsakta, distal duodenum ve proksimal jejunumda gerçekleşmektedir. (44-45) inkonun DNA replikasyonu ve işlevi için önemli rolü vardır. Hamilelikte eksikliği kromozomlarda DNA anormalliklerine, dolayısıyla abortuslara neden olabilir.(45-46) .

Çinko kadınlarda FSH ve LH sentezi ve salgılanmasında rol alan proteinlerin yapısında da yer alır ve eksikliğinde seks steroid hormon sentezi etkilenmektedir.(42) inko eksikliği sadece hormon sentezi ve salgısını değil seks steroid hormon reseptörlerinin fonksiyonunu da etkiler.(47)

Çinko oositin mayotik bölünmesi aşamalarında mayotik iğciklerin oluşması için önemlidir. Mayoz bölünmenin düzenlenmesinde rol alan CSF proteininin aktivitesini sağlar. Çinko konsantrasyonu yetersiz olan oositlerde metafaz 2 'de mayotik bölünmeyi devam ettiren, düzenleyen proteinler de bozulmuş olur.(48-49)

Domuz oositleri ile yapılan bir çalışmada mayotik bölünme sırasında büyük miktarda çinko salınımı gözlenmiştir. Olgunlaşma sırasında

sitoplazmada serbest çinko seviyesi önemli ölçüde artmaktadır. Çalışmada bir Zn ⁺⁺ şelatorü olan N, N, N', N'-tetrakis (2-piridilmetil) etilendiamin (TPEN) kullanılarak çinkonun hücre içi konsantrasyonu azaltılmış, çinkonun azalması ile, fosforilize protein kinaz C (PKC) substratlarının seviyelerini doza bağlı bir şekilde azaldığı, mayotik bölünmenin bloke olduğu ve sonuç olarak oositin olgunlaşmasında çinkonun önemi net bir şekilde gözlemlenmiştir. (50)

Çinko eksikliğinin oosit kalitesi üzerinde olan etkisini araştırmak için yapılan fare modeli bir çalışmada oositler BAL, DMPS, CTX, akrolein ve stiren gibi toksinlere maruz bırakıldı. Hücre içi azalmış çinko azalmış çinko mavi floresans ile gösterildi. Tüm vakalarda maruz kalan oositlerin ROS üretimindeki artışa sahip olduğu kaydedildi. Toplu olarak, bu sonuçlar oosit kalitesinin bozulmasının oosit içi çinko tükenmesi ile ilişkili olduğunu gösterebildi.(51)

Picco ve ark. yaptığı bir çalışmada oositlerin olgunlaşması sırasında çinkonun hücre DNA bütünlüğünü önemli ölçüde etkilediğini, yeterli çinko konsantrasyonunun oksidatif stresi azaldığını, preimplantasyonel embriyo gelişimini iyileştirdiğini gözlemlədiler.(52)

Çinkonun ayrıca oksitosinin reseptörlere bağlanmasında da görev aldığı ve bundan dolayı da eksikliğinde prematür doğumlara neden ola bileceği düşünülmektedir. (52-54)

On yedi randomize kontrollü çalışmayı kapsayan bir meta analizde çinko takviyesinin preterm doğumda küçük fakat anlamlı bir azalmaya neden olduğu görüldü.(göreceli risk (RR) 0.86, CI 0.76-0.98). Ancak düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sayısında benzer bir azalma eşlik etmemiştir .(55)

2.4. Ferritin ve Kadın İnfertilitesinde Önemi

Ferritin eksikliği ile birlikte anemi dünyada aneminin neredeyse %50 'inden sorumludur. Reprodüktif çağıdaki kadınlar demir eksikliği için risk altındadır. (56-57) Demir eksikliği her zaman anemiye neden olmaz. Anemi gelişmeden önceki ferritin eksikliği ferropeni olarak tanımlanmaktadır. Ferropeni durumunda Hb değerleri normal aralıklarda olabilmektedir. (58)

Vücudun demir depoları için en güvenilir test serum ferritin düzeylerine bakılmasıdır.(59) Düşük ferritin değerleri demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısında yararlıdır. (60) Ferritin, moleküler ağırlığı 600000 dalton olan bir mikromoleküldür ve 4000 Fe atomunu bağlar. (61). Ferritin tüm Fe atomlarını salarak serbest formu olan apoferritine dönüşmektedir.(62).

Demir eksikliği birçok hematolojik ve hematolojik olmayan semptom ve belirtinin nedenidir olabilmektedir. Demir eksiklikleri mitokondriyal fonsiyonlarda bozukluk, Krebs döngüsünde enzimatik aktivitelerde azalma, yorgunluk, hipomiyelinizasyon, kurşun ve kadmiyumun artan emilimi, hafıza azalması, çocuklarda nörokognitif gelişim ve davranış değişikliği, taşikardi, karaciğer fonsiyonlarında bozulma, glossit, stomatit, soğuk algınlığına karşı daha az dayanıklılık, termoregülasyon mekanizmasında bozukluk, bağışıklık sistemi, DNA sentezindeki değişiklikler gibi bir dizi olumsuzluklara neden olabiliyor. (63, 64, 65-66)

2.5. Vitamin D ve Kadın İnfertilitesinde Önemi

D vitamini, yağda çözünen bir vitamindir. Çok az gıda doğal olarak D vitamini içerir, bu nedenle dermal sentez, D vitaminin ana doğal kaynağıdır. Diyet ile alınan ve dermiste sentezlenen D vitamini biyolojik olarak inaktiftir ve aktif metabolitlere enzimatik dönüşüm gerekir. D vitamini, enzimatik olarak karaciğerde, D vitamininin ana dolaşan formu olan 25-

hidroksivitamin D'ye ve daha sonra böbrekte, aktif D vitamini formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüştürülür. 1,25-dihidroksivitamin D, hedef dokulardaki hücre içi reseptörlere bağlanır ve gen transkripsiyonunu düzenler (67). Nükleer hücrelerde tek bir D vitamini reseptörü (VDR) yoluyla işlev gördüğü görülmektedir. D vitamini reseptör, sınıf II steroid hormon reseptörünün bir üyesidir ve retinoik asit ve tiroid hormon reseptörleri ile yakından ilişkilidir (67).

Overlerde vitamin D' nin progesteron üretimini %13,östrojen üretimini % 9 oranında artırdığı gösterilmiştir.(69)

Vitamin D plasentada kalsiyum taşınma ve düzenlenmesi, plasental lakotojen sentezi ile insan endometrial stromal hücrelerinde HOXA 10 gen ekspresyonunun önemli aşamalarında görev alır.(70) HOXA 10 ekspresyonu endometrial gelişim için önemlidir ve implantasyon sırasında oluşabilecek immun reaksiyonların düzenlenmesinde rol alır. Hox genleri, embriyonik gelişimde önemli rol oynayan transkripsiyonel düzenleyicilerdir(71-72). Embriyogenez için çok önemli görevleri olan Hox gen ailesinin ekspresyonunu düzenlemesi vitamin D' nin implantasyon başarısızlığında, embriyonun immün reddinde bir rolü olabileceği hipotezini ortaya koymaktadır.

İmplantasyonda blastosist tarafından salgılanan interlökin -1b'ye yanıt olarak, endometrium dendritik hücreler ve makrofajlar, 1-alfa hidroksilaz ve kalsitriol (D vitaminin aktif formu) üretir. (73) Kalsitriol, embriyonun implantasyonu ve yerleşimi için kritik olan kalbindin, osteopontin ve HOXA 10 gibi hedef genleri düzenlemek için endometriyumdaki D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanır. (74-75) İmplantasyondan kısa bir süre önce endometriyumda HOXA10 gen ve vitamin D reseptörü ekspresyonu artmaktadır. (73- 75)

D vitamini ayrıca implantasyona katkıda bulunabilecek immünomodülatör etkilere sahiptir. (76) Kalsitriol desidual T-hücresi

fonksiyonunu zayıflatır, desidual natural killer –NK hücrelerin, CSF2, IL 1, IL 6 ve TNF sitokin sentezinin azalmasına neden olur. (75)

Tüm bu etkileri ile yeterli vitamin D düzeyi implantasyon için endometriumda sağlıklı bir ortam hazırlayarak embriyonun immun reddin korunmasında katkı sağlamaktadır. Tüm endometriyal hücrelerdeki sitokinlerin üretimine müdahale ettiğinden dolayı, bazı araştırmacılar D vitamininin tekrarlayan düşük yapma öyküsü olan kadınlarda gebelik sonuçlarını iyileştireceği ortaya koymuşlardır.(68)

D vitamini eksikliği ile granuloza hücre fonksiyonu arasında bir ilişki olabileceği de öne sürülmektedir. D vitamini tedavisinin granuloza hücrelerinde FSH reseptörü ve antimülleran hormonu (AMH) reseptörü gen ekspresyonunu aşağı regüle ettiği ve 3 b –hidroksisteroid dehidrojenaz ekspresyonu ve progesteron üretimini artırdığı gösterilmiştir.(77)

D vitamininin ister spontan gebelikler isterse de YÜT sonuçlarına etkilerini araştıran çok fazla çalışma yapılmıştır. Boz ve Teskerecinin 2017 yılında yaptığı bir derlemede ulaşılabilen literatürde vitamin D'nin IVF sonuçları üzerine etkilerini inceleyen 2010-2015 yılları arasında yayınlanmış 13 çalışmaya ulaşılmıştır. Çalışmalardan sekizinde kanda, dördünde foliküler sıvıda, birinde ise hem kan hem de foliküler sıvıda ölçülen D vitamini seviyeleri ile IVF sonuçları arasındaki ilişkilere odaklandığı görülmektedir.

Çalışmalardan yedisi (% 53,8) yeterli D vitamini düzeyinin IVF sonuçlarını olumlu etkilediğini, beşi (% 38,5) yeterli D vitamini düzeyi ile IVF sonuçları arasında ilişki olmadığını, biri (%7,7) ise yetersiz D vitamini düzeyinin IVF sonuçlarını olumsuz etkilediğini saptamıştır.

D vitamininin YÜT gebelik sonuçları üzerindeki rolünü araştıran son güncel çalışmalardan birinde 2017-2018 yılında YÜT uygulanan 2577 hastanın gebelik sonuçları incelendi. Çalışmada tüm hastalar yeterlilik grubu (≥ 30 pg / ml), yetersizlik grubu (≥ 20 pg / ml ve < 30 pg / ml) ve eksiklik grubu (

<20pg / ml) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Gruplar arasında gebelik ve düşük oranlarında anlamlı fark görülmedi.(78)

D vitamini takviyesi ilgili yapılan çalışmaların bir çoğu ve yapılan meta analizler serum vitamin D konsantrasyonunun 20 ila 40 ng / mL (50 ila 100 nmol) arasında tutulmasını desteklemektedir (79)

Haziran 2017'de İtalya'nın Pisa kentinde "D Vitamini Tartışmaları" konulu uluslararası bir konferansda yetişkinlerde D vitamini durumunu sınıflandırmak için aşağıdaki değerleri kullanımı kabul gördü.(80)

- ✓ Yeterli D vitamini: 30 ng / mL'den yüksek vitamin D konsantrasyonu
- ✓ Yetersiz D vitamini: 20-30 ng / mL vitamin D konsantrasyonu
- ✓ Eksik D vitamini: 12 - 20 ng / mL vitamin D konsantrasyonu
- ✓ Çok düşük D vitamini: 12 ng / mL'in altında olan değerler düşük vitamin D seviyesi
- ✓ D vitamini toksisite "riski": > 100 ng / mL vitamin D konsantrasyonu.

2005-2006 NHANES'in yaptığı bir araştırmada yetişkin katılımcıların (≥ 20 yaş) %41,6'sı 20 ng / mL'nin (50 nmol / L) altında vitamin D seviyesine sahipti.(81)

2.6. Amaç

Çalışmamızın amacı infertil hastalar ve fertil hastalar arasında tiroid fonksiyon testleri, anti-TPO, vitamin D, vitamin B12, folik asit, ferritin ve çinko sonuçlarını karşılaştırarak infertilite etiolojisinde tiroid fonksiyon bozuklukları, vitamin ve mikrobesein eksikliğinin yerini araştırmaktır.Erken hafta gebelikten

az veya hiç etkilenmeyeceğini düşünerek gebe grubu olarak 6-10 hafta aralığında olan gebe hastaların sonuçlarını veri olarak kullandık.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız tek merkezli retrospektif vaka –kontrol çalışmasıdır. Bu uzmanlık tezi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun İ 4-149-19 sayılı 10 Ekim 2019 tarihli izni ile yapılmıştır.

Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme sağlığı polikliniği ve Jinekoloji polikliniğine Mayıs 2017 ve Nisan 2019 tarihleri arasında başvuran infertil ve gebe hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların dosyalarına ve laboratuvar sonuçlarına Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi başhekimliğinden izin alındıktan sonra arşivden ve Avisenna sistemi üzerinden ulaşıldı.

İnfertilite polikliniğine başvuran hastalarda serbest T3, serbest T4, TSH, Anti- TPO, ferritin, folik asit, vitamin D, vitamin B12 ve çinko sonuçları ile jinekoloji polikliniğine başvuran erken hafta gebelerin sonuçları karşılaştırıldı.

İnfertil hasta grubu infertilite polikliniği arşivinden incelendi. Şiddetli oligospermi ya da azospermi olan çalışma dışı bırakıldı. Araştırmaya dahil edilen tüm hastaların histerosalpingografi sonuçları incelendi. Histerosalpingografide tubal geçiş anomalisi olan infertil hastalar çalışma dışı bırakıldı. Spontan gebelik ve ya YÜT sonuçlarını kötü etkileyebilecek uterus anomalileri (uterin septum, bikornu uterus, unikornu uterus, uterus didelfis veb.) olan hastalar ile submukoz myomu, endometriyal polipi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Gebe hasta grubunda ise YÜT gebeliği olanlar, habitual abortus tanısı alanlar, trombofili öyküsü olanlar, endokrin, metabolik , hematolojik veya genetik sistemik hastalığı olanlar, önceki gebelikte NTD hikayesi olup yüksek doz folik asit profilaksisi alan hastalar çalışma dışı tutuldu.

İstatistik analizi için hasta dosyaları ve elektronik kayıt sisteminden elde edilen veriler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows

(Chicago, IL, USA) programı kullanılarak kaydedildi. Verilerin dağılımlarının değerlendirilmesi amacıyla Shapiro Wilk normallik testi uygulanmıştır. Bu testin sonuçlarına uygun olarak sürekli ölçüm değeri gösteren değişkenler arasındaki kıyaslamalarda Student's t testi veya Mann Whitney U testi, kategorik değişkenlerin dağılımlarının test edilmesi amacıyla ise ki-kare testi kullanılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Temel Populyasyon Özellikleri

Çalışmaya dahiledilme kriterlerini karşılayan İnfertil grupta 380, gebe grubunda ise 346 hastanın istatistikel analizi gerçekleştirildi. İnfertil grubundaki bireylerin yaşları gebe grubundaki bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. İnfertil grubun yaş ortalaması 30,57, gebe grubunun yaş ortalaması 28 idi.($p=0.000$ $p<0.001$) İnfertil gruptan 67 hastada (%17,9) hasta sekonder infertilite, 308 hastada (%82,1) ise primer infertilite tanısı vardı. İnfertil süreleri 1 ile 21 yıl arasında değişmekteydi(ortalama 3 yıl) ve tüm hastalar beyaz ırk kökenli idi. Hastaların yaş aralığı 18-48 yıl olarak kaydedildi.

İnfertil gruptaki 53 hastaya daha önceden infertilite tedavisi uygulanmıştır. Bu tedaviler şu şekilde özetlenmiştir.

- 17 hastada başarısız IVF siklusu
- 36 hastada başarısız IUI denemeleri

Gebe grubu kendi içinde değerlendirildiğinde tüm hastalar beyaz ırk kökenli idi. Hastaların yaş aralığı 17-42 idi. (ortalama 28).Tüm gebelikler kendiliğinden oluşmuş gebeliklerdi.

Sigara içme durumu açısından infertil grubundaki hastalar ile gebe grubundaki hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı. İnfertil gruptaki bireylerin BMI değerleri gebe grubundaki bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.001$) (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Hasta Özellikleri

Değişken	İnfertil (n:= 380)	Gebe (n:= 346)	P
Yaş, yıl	30,57± 6,503	28,07±5,189	<0,001
BMI, kg/m2	26,227±4,38086	25,0476±4,48651	0,001
Sigara içicisi n,%	75 (%20,7)	47(%15,6)	0,088

Tablo 4.2. Analiz Edilen Labaratuar Sonuçlarının Gebe ve İnfertil Gruplarında Ortalama Değerleri

Grup	Ortalama Değer	İnfertil mean (range)	Gebe mean (range)
T3			
gebe	5,2434	359	335
infertil	5,3527		
T4			
gebe	10,6619	360	340
infertil	11,2418		
TSH			
gebe	1,8048	370	339
infertil	2,6968		
Anti-TPO			
gebe	41,6407	326	296
infertil	45,4627		
Vitamin D			
gebe	15,7876	335	316
infertil	14,0227		
Vitamin B12			
gebe	186,2890	372	339
infertil	226,6283		
Folik asit			
gebe	14,2448	366	333
infertil	10,5218		
Ferritin			
gebe	19,49	341	336
infertil	19,27		
Çinko			
gebe	96,45	160	133
infertil	90,02		

4.2. Tiroid Fonksiyon Testi Sonuçları Değerlendirilmesi

Standart referans aralığı olarak T3 için 3,99-6,71 pmol/ml, T4 için 7-15,96 pmol/ml, anti-TPO pozitifliğinin ise >9IU7ml olarak kabul edildi. TSH değerlerine göre hastalar TSH<2,5 i mIU/l, 2,5-4,5 mIU/L ve >4,5 mIU/l olmak üzere 3 alt grupta incelendi.

İnfertil grubundaki hastalarla gebe grubundaki hastaların serum T3 ve T4 değerleri düşük normal ve yüksek kategorilerinde fark bulunmadı. ($p=0,938$ $p>0,05$) TSH değerlerinin $<2,5$ mIU/l, $2,5-4,5$ mIU/l ve $>4,5$ mIU/l alt gruplarında için gebe ve infertil hastalar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.000$ $p<0.001$) Gebe grubunda TSH $<2,5$ i mIU/l oranı, infertil grubunda ise TSH $2,5-4,5$ mIU/L ve $>4,5$ mIU/l oranı daha yüksek olduğu görüldü. Gebe grubundaki hastalarda subklinik hipotiroidizm yaklaşık %3,3, infertil gruptaki hastalarda yaklaşık % 13 oranda görüldü.

Anti-TPO değerlerinin normal ve yüksek olma oranları açısından gebe ve infertil çalışma grupları arasında fark bulunmadı. ($p=0.182$ $p>0.05$)

Serum T3 gebe grubunda hastaların %95,8'inde infertil grubunda hastaların %96,1'inde, serum T4 gebe grubunda hastaların %99,7' sinde infertil grubunda hastaların %98,3'ünde normal saptandı.

Tablo 4.3. Tiroid Fonksiyon Testleri Sonuçlarının İnfertil ve Gebe Hasta Grubu Arasında Karşılaştırılması

Değişken		İnfertil	Gebe	P
T3	düşük	1 (%0,3)	2 (%0,6)	>0,05
	normal	345 (%96,1)	321 (%95,8)	
	yüksek	13 (%3,6)	12(% 3,6)	
T4	düşük	1(%0,3)	0	>0,05
	normal	354(%98,3)	339(%99,7)	
	yüksek	5 (%1,4)	1(%0,3)	
TSH	$<2,5$ mIU/l	221(%59,7)	296(%87,3)	<0,001
	$2,5-4,5$ mIU/l	101(%27,3)	32(%9,3)	
	$>4,5$ mIU/l	48(%13)	11(%3,3)	
Anti-TPO	normal	266(%82,7)	256(%86,5)	>0,05
	yüksek	60(%17,3)	40(%13,5)	

4.3. Vitamin D Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Daha önce yapılan çalışmalar referans alınarak çalışmamızda vitamin D >30 pg/ml olan değerleri yeterli, 20-30 pg/ml arası olan değerleri yetersiz ve < 20 pg/ml olan değerleri düşük değer olarak kabul ettik.

İnfertil hasta grubundaki bireylerle gebe grubundaki bireylerin vitamin D değerlerinin düşük, yetersiz ve yeterli alt grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p = 0.160 p>0.05) (Tablo 4)

İnfertil gruptaki hastaların %5,4'ünde, gebe hasta grubunda hastaların %8,9'unda vitamin D değerleri yeterli bulundu. Çalışmaya dahil olan total hastaların toplamı ele alındığında %7,1 hastada vitamin D değeri yeterli bulundu. İnfertil grupta % 76,1 hastada, gebe grubunda %75,6 hastada vitamin D düşük olarak saptandı.

Tablo 4.4. Vitamin D Değerlerinin Karşılaştırılması

Grup	Vitamin D n,%			Total
	düşük	yetersiz	yeterli	
İnfertil	255	62	18	335
	76,1%	18,5%	5,4%	100,0%
Gebe	239	49	28	316
	75,6%	15,5%	8,9%	100,0%
Total	494	111	46	651
	75,9%	17,1%	7,1%	100,0%

4.4. Vitamin B12, Folik Asit, Ferritin ve Çinko Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Serum vitamin B12 <126,5 pg/ml vitamin B12 eksikliği, folik asit <5,9 ng/ml folik asit eksikliği, çinko < 76 ng/ml çinko eksikliği olarak kabul ettik. Ferritin <11ng/ml olan değerleri ferritin eksikliği olarak kabul edilmiştir.

Serum vitamin B12 infertil grubun %17,7'sinde, gebe grubun %21,5'inde olarak saptandı, ancak iki grup arasında anlamlı fark görülmedi.

Folik asit, ferritin ve çinko değerleri gebe grubu ile karşılaştırıldığında infertil hasta grubunda anlamlı olarak düşük izlendi. Folik asit gebe grubunda 333 hastadan 26 hastada, infertil grupta 366 hastadan 95 hastada düşük olarak izlendi. Ferritin 341 infertil hastanın 155'inde (%45,5) ,336 gebenin 98' inde (%29,2) düşük olarak saptandı.

Dışlama ve dahilolma kriterlerini karşılayan hastalardan gebe grubunda 130, infertil hasta grubunda 163 hastada çinko değeri çalışılmıştır. Gebe grubunda % 13,1, infertil hasta grubunda ise % 23,9 hastada çinko değeri düşük olarak izlendi. (Tablo 5)

Tablo 4.5. Vitamin B12, Folik Asit, Ferritin ve Çinkonun İnfertil ve Gebe Grubunda Karşılaştırılması

Değişken	İnfertil n, %	Total sayı	Gebe n, %	Total sayı	P
Vitamin B12	düşük	66 (%17,7)	73(%21,5)	339	>0,05
	normal	306(%82,3)	266(%78,5)		
Folik asit	düşük	95(%26)	26(%7,8)	333	<0,001
	normal	271(%74)	307(%92,2)		
Ferritin	düşük	155(%45,5)	98(%29,2)	336	<0,001
	normal	186(%54,5)	238(%70,8)		
Çinko	düşük	39(%23,9)	17(%13,1)	130	<0,001
	normal	124(%76,1)	113(%86,9)		

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda infertil ve gebe grupları arasında T3, T4, anti-TPO, vitamin D ve vitamin B12 değerleri açısından anlamlı fark olmadığını, infertil hasta grubunda gebe grubu ile karşılaştırıldığında ferritin, folik asit ve çinkonun anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık. Ayrıca TSH düzeyi <2,5 ng/ml olan hasta oranı infertil hasta grubunda gebe grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı.

Kuzey İtalya'da yapılan prospektif bir çalışmada infertilite nedeni ile başvuran hastaların, %40,1'inde vitamin D'nin eksik olduğunu ve %77,4'ünde ise yetersiz veya eksik olduğu gösterildi. Serum vitamin D konsantrasyonunun ortanca değeri tüm yıl boyunca sadece % 11 hastada yeterli bir seviyeyed saptandı. (82)

New York'ta 2014-2017 tarihleri arasında özel bir infertilite merkezine başvuran hastalarda vitamin D düzeyi ve over rezervi arasında ilişki araştırıldı. Vitamin D ve over rezervi arasında anlamlı bir korelasyon görülmedi. (83) 457 infertil hastanın 74' ünde(%16,2) vitamin D düzeyi <20 ng/ml olarak saptandı. (84) Bizim yaptığımız çalışmada infertil hasta grubunda 335 hastanın 255' inde (% 76,1) vitamin D düzeyi <20 ng/ml olarak saptanmıştır. Bu oran gebe hasta grubunda %75,6 olarak saptandı.

Bir sistematik derleme ve meta analiz çalışmasında YÜT uygulanan kadınlarda D vitamini eksikliği, batı ülkelerinde %21-31 arasında iken, İran çalışmalarında %75-99 arasında olduğu saptanmıştır.(85)

İrak'ta 2018 yılında yapılan başka bir çalışmada 30 fertil hasta ile 76 subfertil hastanın serum ferritin değerleri karşılaştırıldı. Subfertil kadınlarda 3.gün serum ferritin değeri ile fertil grubun ferritin değerleri arasında anlamlı fark görülmedi.(86) Başka bir çalışmada ise infertil hastaların %12'sinde demir defisiti görülmüştür. (61)

İrene La Vecchia ve ark. Tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada benzer olarak infertil hasta populyasyonunda A vitamini, E vitamini, folik asit, vitamin B12 ve ferritin değerleri araştırılmıştır. Çalışmanın bizim çalışmamızdan farklı yönü infertil hasta populyasyonu fertil grup ile karşılaştırılmamıştır.(87) 269 hastanın %66 'sında vitamin B12, % 22'sinde folik asit değerleri düşük olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda vitamin B 12 infertil grubun %17,7'sinde, gebe grubun ise %21,5 'inde düşük olarak saptandı. Folik asit bu çalışmadaki sonuca benzer şekilde infertil grubun %26 'ında düşük olarak izlendi. Bu çalışmada ferritin hastaların %80'inden fazlasında yeterli düzeylerde görüldü. Bizim çalışmamızda ise infertil hasta populyasyonunda % 45,5 hastada ferritin düşük olarak izlendi.

İran'da 2008 yılında reproduktif çağda olan kadınlarda yapılan bir çalışmada hastaların %14,3' ünde serum serum folat düzeyleri yetersiz olarak saptandı, %22,7'sinde ise serum B vitamini seviyeleri normalin altında idi. (88)

Finlandiya'da yapılan retrospektif bir çalışmada, bilinen tiroid disfonksiyonu öyküsü olmayan 335 infertil kadının tümünün % 4'ünde subklinik hipotiroidi bulunmuştur.(89) Arjantin'de retrospektif bir çalışma 244 infertil kadında subklinik hipotiroidi görülme sıklığı % 14, 155 sağlıklı fertil kontrol grubunda ise % 4 olarak bulunmuştur.(90) Bizim çalışmamızda Arjantin çalışmasına benzer şekilde subklinik hipotiroidi oranı infertil grupta %13, gebe grubunda ise %3,3 olarak izlenmiştir.

Lalani ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan başka bir çalışmada ise Haziran 2013 ve Ağustos 2015 tarihleri arasında ICSI yapılan hastaların sonuçları incelendi. Gebe grubu ile gebe olmayan grubun T3, T4 ve TSH değerleri karşılaştırıldı. Çalışma sonucunda gebe ve gebe olmayan grup arasında TSH değerleri arasında anlamlı fark görülmedi. Gebe olmayan grupta ortalama serum T4 17,4 mIU/l iken, gebe grubunda 15,1 mIU/l olarak saptandı. TSH değeri gebe olmayan grupta 2,1 mIU/l, gebe grubunda ortalama 2 mIU/l idi. (91) Bizim çalışmamızda infertil ve gebe grubu arasında

T3 ve T4 değerleri arasında anlamlı fark görülmedi. TSH değeri infertil grupta gebe gruba göre anlamlı olarak yüksek izlendi.



6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda infertil ve gebe grupları arasında T3, T4, Anti-TPO, vitamin D ve vitamin B12 değerleri açısından anlamlı fark olmadığını, infertil grupta gebe grubu ile karşılaştırıldığında ferritin, folik asit ve çinkonun anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık. Ayrıca TSH <2,5 ng/ml olan hasta oranı infertil grupta gebe grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Vitamin D sonuçları iki grup arasında farklı bulunmadı. Ancak her iki grupta vitamin D' nin tüm hastaların yaklaşık %76' ından fazlasında eksik görülmesi dikkat çekici idi.

Çalışmamızda sonucunda ferritin, çinko ve folik asitin infertil kadınlarda fertil kadınlara göre anlamlı olarak düşük olması ileride bu konuda daha fazla çalışma gerektiğini, infertilite tedavisinde mikrobeyin ve vitamin takviyesinin önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca önceki çalışmalarda gösterildiği gibi infertil hasta grubunda TSH değerinin anlamlı olarak yüksek bulunması hipotiroidi ve subklinik hipotiroidin infertilite tedavisinde dikkate alınması ve gerektiğinde tedavi edilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır

ÖZET

Amaç: infertil hastalar ve fertil hastalar arasında tiroid fonksiyon testleri, anti-TPO, vitamin D , vitamin B12 , folik asit, ferritin ve çinko sonuçlarını karşılaştırarak infertilite etiolojisinde tiroid fonksiyon bozuklukları, vitamin ve mikrobesein eksikliğinin yerini araştırmak.

Metod: Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı üreme sağlığı polikliniği ve jinekoloji polikliniğine Mayıs 2017 ve Nisan 2019 tarihleri arasında başvuran infertil ve gebe hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. İnfertilite polikliniğine başvuran hastalarda T3, T4, TSH, Anti-TPO, ferritin, folik asit, vitamin D, vitamin B12 ve çinko sonuçları ile jinekoloji polikliniğine başvuran erken hafta gebelerin sonuçları ile karşılaştırıldı. Erken hafta gebelikte bakılan sonuçların gebelikten az ve ya hiç etkilenmeyeceği ön görülerek 6-8 hafta aralığında olan gebe hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan infertil grubunda 380, gebe grubunda 346 hastanın istatistiksel analizi gerçekleştirildi. Çalışmamızın sonucunda infertil ve gebe grupları arasında T3, T4, Anti-TPO, vitamin D ve vitamin B12 değerleri açısından anlamlı fark olmadığını, infertil grupta gebe grubu ile karşılaştırıldığında ferritin, folik asit ve çinkonun anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık. Ayrıca TSH <2,5 ng/ml olan hasta oranı infertil grupta gebe grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Vitamin D sonuçları iki grup arasında farklı bulunmadı. Ancak her iki grupta vitamin D'nin tüm hastaların yaklaşık %76'ından fazlasında eksik görülmesi dikkat çekici idi.

Sonuç: Çalışmamızda sonucunda ferritin, çinko ve folik asitin infertil kadınlarda fertil kadınlara göre anlamlı olarak düşük olması ileride bu konuda daha fazla çalışma gerektiğini, infertilite tedavisinde mikrobesein ve vitamin takviyesinin önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca önceki çalışmalarda gösterildiği gibi infertil hasta grubunda TSH değerinin anlamlı olarak yüksek

bulunması hipotiroidi ve subklinik hipotiroidin infertilite tedavisinde dikkate alınması ve gerektiğinde tedavi edilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite, Hipotiroidi, Ferritin, inko, Vitamin D



ABSTRACT

Introduction: To investigate thyroid function disorders, vitamin and micronutrient deficiency in infertility etiology by comparing thyroid function tests, anti-TPO, vitamin D, vitamin B12, folic acid, ferritin and zinc results between infertile patients and fertile patients.

Method: Data of infertile and pregnant patients who applied to the reproductive health clinic and gynecology clinic of Ankara University Department of Obstetrics and Gynecology between May 2017 and April 2019 were retrospectively reviewed. T3, T4, TSH, Anti-TPO, ferritin, folic acid, vitamin D, vitamin B12 and zinc results were compared with the results of pregnant women who applied to the gynecology outpatient clinic. Pregnant patients who were in the 6-8 week interval were included in the study, with the predictions that the results examined in the early weeks of pregnancy will be less or less affected by pregnancy.

Results: Statistical analysis of 380 patients in the infertile group and 346 patients in the pregnant group, which met the inclusion criteria, was found to be significant in terms of T3, T4, Anti-TPO, vitamin D and vitamin B12 values in the infertile group compared to the pregnant group in the infertile group. we found that ferritin, folic acid and zinc were significantly lower. In addition, the rate of patients with TSH <2.5 ng / ml was significantly lower in the infertile group than in the pregnant group. Vitamin D results were not different between the two groups. However, it was noteworthy that vitamin D was deficient in more than 76% of all patients in both groups.

Conclusion: As a result of our study, the fact that ferritin, zinc and folic acid were significantly lower in fertile women compared to fertile women reveals the need for further studies on this subject and the importance of micronutrients and vitamin supplements in the treatment of infertility. In addition, as shown in previous studies, the high TSH value in the infertile

patient group reveals the need to consider hypothyroidism and subclinical hypothyroid in the treatment of infertility and to be treated when necessary.

Keywords: infertility, hypothyroidism, ferritin, zinc, vitamin D



KAYNAKLAR

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):63.
2. B2 Dorland's Illustrated Medical Dictionary (29th Edition.), Saunders, Philadelphia (2000)
3. Matthiesen SM, Frederiksen Y, Ingerslev HJ, Zachariae R Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): meta-analysis. *Human Reproduction* (Oxford, England), 01 Aug 2011, 26(10):2763-2776
4. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):63.
5. ESHRE 2010 European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).ART FactShee;2010.www.eshre.eu/ESHRE/English/Guidelines-Legal/art-fact-sheet/page.aspx/1061
6. Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2002; 17:1399.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Obstet Gynecol* 2014; 123:719. Reaffirmed 2018.
8. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7:1342.
9. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion's 2010 Assisted Reproductive Technology Success Rates Reports. 2010.

10. Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla JA, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Goossens V. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE dagger. *Hum Reprod* 2014;29:2099–113
11. Vanni VS, Vigano P, Somigliana E, Papaleo E, Paffoni A, Pagliardini L, et al. Vitamin D and assisted reproduction technologies: Current concepts. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 47.
12. A combination protocol of vitamin D, prednisone, aspirin, and vitamin B-folate complex improves ongoing pregnancy rates in patients with recurrent pregnancy loss or multiple failed euploid single embryo transfer cycle. C. Prati, L. Levin, K. Bergin, L. Nargi, J. B. Davis. *fertnstert.* 2018.07.458
13. Henry, J.F. (2003) Applied Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. In: Randolph, G. Ed. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands, Saunders, Philadelphia. 1
14. Portulano, C. Paroder-Belenitsky, M. and Carrasco, N. (2014) The Na⁺/I⁻ Symporter (NIS): Mechanism and Medical Impact. *Endocrine Reviews*, 35, 106-149.
15. Lincoln R, Ke RW, Kutteh WH. Screening for hypothyroidism in infertile women. *J Reprod Med.* 1999 44 455–7
16. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Hyperprolactinemia in hypothyroidism; clinical significance and impact of TSH normalization. *Clin Endocrinol.* 2003 58 185–91.
17. 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.
18. Poppe K, Velkeniers B. Thyroid disorders in infertile women. *Ann Endocrinol.* 2003 64 45–50 Davis LB, Lathi RB, Dahan MH. The effect of infertility medication on thyroid function in hypothyroid women who conceive. *Thyroid.* 2007 17 773–7.

19. Poppe K, Velkenier B, Glinoeer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol*. 2007 66 309–21
20. Lazarus, J.H., Bestwick, J.P Channon, S., Paradice, R., Maina, A., Rees, R. et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*. 2012; 366: 493–50
21. Kelkar RL, Meherji PK, Kadam SS, Gupta SK, Nandedkar TD. Circulating auto-antibodies against the zona pellucida and thyroid microsomal antigen in women with premature ovarian failure. *J Reprod Immunol*.2005 66 53–67. pmid:1 5949562
22. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol*.2011 66 108–114. pmid:21241400
23. Kilic S, Tasdemir N, Yilmaz N, Yuksel B, Gul A, Batioglu S. The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome. *Gynecol Endocrinol*.2008 24:649–655. pmid:19031223
24. Lincoln R, Ke RW, Kutteh WH. Screening for hypothyroidism in infertile women. *J Reprod Med*. 1999 44455–7
25. Follicular fluid thyroid autoantibodies, thyrotropin, free thyroxine levels and assisted reproductive technology outcome Writing – review & editing,^{1,*} Eliana Garalejic, *PLoS One*. 2018; 13(10): e0206652.
26. Preconceptional antithyroid peroxidase antibodies, but not thyroid-stimulating hormone, are associated with decreased live birth rates in infertile women Presented as an oral paper (O-92) at the Annual Meeting of the American Society of Reproductive Medicine in Baltimore, Maryland, October 17–21, 2015.
27. 16 Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications.Negro R¹, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. 2007
28. Kilic S, Tasdemir N, Yilmaz N, Yuksel B, Gul A, Batioglu S. The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome. *Gynecol Endocrinol*.2008 24649–655. pmid: 1903 1223

29. Impact of thyroid autoimmunity in euthyroid women on live birth rate after IUI. Unuane D¹, Velkeniers B¹, Bravenboer B¹, Drakopoulos P², Tournaye H², Parra J³, De Brucker M^{2,4}
30. Preconception thyroid stimulating hormone level does not affect the pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization. H. Kim^a, S. Park^a, J. Yoon^a, K. Pak^a, J. Ahn^a, J. Cha^a, J. Lee^S, Shin Y., Kim S., Lee H., Cha^a **P-199** Tuesday, October 18, 2016
31. Do elevated TSH levels predict early pregnancy loss in ART patients? J. Rodriguez-Purata^a, J. Gingold^b, M.C. Whitehouse^a, J.A. Lee A.B. Copperman^c **P-700** Wednesday, October 21, 2015
32. B Turgay, YE Şükür, H Ulubaşoğlu, M Sönmezer, B Berker, C Atabekoğlu, ...The association of thyroid stimulating hormone levels and intrauterine insemination outcomes of euthyroid unexplained subfertile couples *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 240, 99-102
33. Andres E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJ. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM* 2013;106:505-15
34. Özcan M, Selim Hematoloji Ulusal Tanı ve Tedavi Grubu. B12 Vitamin Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011;1:3-10.
35. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood* 2017.
36. Tefferi A, Pruthi RK. The biochemical basis of cobalamin deficiency. *Mayo Clin Proc* 1994 69:181.
37. Steegers-Theunissen, R.P. Steegers, E.A., Thomas, C.M., Hollanders, H.M., Peereboom-Stegeman, J.H., Trijbels, F.J. et al. Study on the presence of homocysteine in ovarian follicular fluid. *Fertil Steril*. 1993; 60: 1006–1010
38. Szymanski, W. and Kazdepka-Zieminska, A. [Effect of homocysteine concentration in follicular fluid on a degree of oocyte maturity]. *Ginekol Pol*. 2003; 74: 1392–1396
39. Jolanda C. Boxmeer, M.D.R. Montserrat Brouns, M.Sc. Jan Lindemans, Ph.D. Eric A.P. Steegers, Ph.D. Elena Martini, Ph.D.^a Nick S. Macklon,

- Ph.D.^{a,c}Régine P.M. Steegers-Theunissen Preconception folic acid treatment affects the microenvironment of the maturing oocyte in humans June 2008 Volume 89, Issue 6, Pages 1766–1770
40. Szymański W, Kazdepka-Zieminska A. [Effect of homocysteine concentration in follicular fluid on a degree of oocyte maturity.] *Ginekol Pol* 2003;74 1392–6
 41. Boxmeer JC, Macklon NS, Lindemans J, Beckers NG, Eijkemans MJ, Laven JS, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. IVF outcomes are associated with biomarkers of the homocysteine pathway in monofollicular fluid. *Hum Reprod* 2009;24 1059–66
 42. Boxmeer JC, Brouns RM, Lindemans J, Steegers EA, Martini E, Macklon NS, Steegers-Theunissen RP. Preconception folic acid treatment affects the microenvironment of the maturing oocyte in humans. *Fertil Steril* 2008;
 43. Krebs NF, Westcott JE, Huffer JW, Miller LV: Absorption of exogenous zinc and secretion of endogenous zinc in the human small intestine. *FASEB J* 1998;12:A345.
 44. Lee HH, Prasad AS, Brewer GJ, Owyang C: Zinc absorption in human small intestine. *Am J Physiol* 1989;256(1 Pt 1):G87–G91.
 45. Jameson S: Zinc status in pregnancy: the effect of zinc therapy on perinatal mortality, prematurity, and placental ablation. *Ann N Y Acad Sci* 1993;678:178–192.
 46. Favier AE: The role of zinc in reproduction. Hormonal mechanisms. *Biol Trace Elem Res* 1999 32 363–382.
 47. Om AS, Chung KW: Dietary zinc deficiency alters 5 alpha-reduction and aromatization of testosterone and androgen and estrogen receptors in rat liver. *J Nutr* 1996;126(4): 842–848.
 48. Kim AM, Vogt S, O'Halloran TV, Woodruff TK. Zinc availability regulates exit from meiosis in maturing mammalian oocytes. *Nat Chem Biol.* 2016 6 674–81.

49. Bernhardt ML, Kim AM, O'Halloran TV, Woodruff TK. Zinc requirement during meiosis I-meiosis II transition in mouse oocytes is independent of the MOS-MAPK pathway. *Biology of reproduction*. 2011;84
50. Zinc regulates meiotic resumption in porcine oocytes via a protein kinase C-related pathway. Zhao MH¹, Kwon JW¹, Liang S¹, Kim SH¹, Li YH², Oh JS³, Kim NH¹, Cui XS¹.
51. C. Chatzicharalampous R. Jeelani S. Mikhael S. Aldhaheri S. Najeemudi, R.T. Morris H.M. Abu-Soud Zinc: an essential metal for maintenance of female fertility Department of Obstetrics and Gynecology, Wayne State University, Detroit, MI 48201
52. Picco SJ¹, Anchordoquy JM, de Matos DG, Anchordoquy JP, Seoane A, Mattioli GA, et al. Effect of increasing zinc sulphate concentration during in vitro maturation of bovine oocytes. *Theriogenology*. 2010; 74: 1141-1148.
53. Liu D, Seuthe AB, Ehrler OT, Zhang X, Wyttenbach T, Hsu JF, Bowers MT: Oxytocin receptor binding: why divalent metals are essential. *J Am Chem Soc* 2005;127(7):2024–2025.
54. Avanti C, Hinrichs WL, Casini A, Eissens AC, Dam AV, Kedrov A, Driessen AJ, Frijlink HW, Permentier HP: The formation of oxytocin dimers is suppressed by the zinc– aspartate–oxytocin complex. *J Pharm Sci* 2013;102(6):1734–1741.
55. **Cochrane** Database of Systematic Reviews Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 18 April 2007
56. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Özaltın E, Shankar AH, Subramanian SV (2011) Anaemia in low-income and middle-income countries. *Lancet* 378: 2123–2135
57. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Johns N, Wulf S, Chou D, et al. (2013) A systematic analysis of global anaemia burden between 1990 and 2010. *Lancet* 381: S72
58. Loio M Noemia¹ and Valls L Carmen² Ferritin: Could be a Health Indicator June 30, 2018 *Fam Med Dis Prev* 4:078. Höhn A, Jung T,

- Grune T. Pathophysiological importance of aggregated damaged proteins. *Free Radic Biol Med*. 2014
59. Höhn A, Jung T, Grune T. Pathophysiological importance of aggregated damaged proteins. *Free Radic Biol Med*. 2014
 60. Jacobs A, Miller F, Worwood M, Beamish M, Wardrop C (1972) Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *BMJ* 4: 206.
 61. Baird, D. T.; Balen, A.; Escobar-Morreale, H. F.; Evers, J. et al. (2012): "Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women". *Human Reproduction Update* 18 (5): 586
 62. Loio M Noemia¹ and Valls L Carmen² Ferritin: Could be a Health Indicator June 30, 2018
 63. Lozoff B, Georgieff MK (2006) Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol* 13: 158-165.
 64. Indicadores de Salud (2013) Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
 65. Dale Hierro al cansancio (2012) 3 clics, Atención Primaria basada en la evidencia. Instituto Catalán de la Salut.
 66. Beard JL (2001) Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 131: 568S-579S.
 67. Lowe KE, Maiyar AC, Norman AW. Vitamin D-mediated gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1992
 68. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1689S.
 69. Tavakoli, M., Jeddi-Tehrani, M., Salek-Moghaddam, A., Rajaei, S., Mohammadzadeh, A., Sheikhasani, S. et al. Effect of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ on cytokine production by endometrial cells of women with recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril*. 2011; 96: 751–757
 70. BagotCNTroyPJTaylorHS. Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation. *Gene Therapy* 200071378–1384. doi:10.1038/sj.gt.3301245

71. Krumlauf R . Hox genes in vertebrate development Cell 1994 78: 191–201
72. McGinnis W, Krumlauf R . Homeobox genes and axial patterning Cell 1992 68: 283–302
73. Vigano, P, Lattuada, D., Mangioni, S., Ermellino, L., Vignali, M., Caporizzo, E. et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. J Mol Endocrinol. 2006; 36: 415–424
74. Daftary, G.S. and Taylor, H.S. Endocrine regulation of HOX genes. Endocr Rev. 2006; 27: 331–355
75. Evans, K.N., Nguyen, L., Chan, J., Innes, B.A., Bulmer, J.N., Kilby, M.D. et al. Effects of 24-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells. Biol Reprod. 2006; 75: 816–822
76. Evans, K.N., Bulmer, J.N., Kilby, M.D., and Hewison, M. Vitamin D and placental-decidual function. J Soc Gynecol Investig. 2004; 11: 263–271
77. Barrera, D., Avila, E., Hernandez, G., Halhali, A., Biruete, B., Larrea, F. et al. Estradiol and progesterone synthesis in humaplacenta is stimulated by calcitriol. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007; 103: 529–532
78. Cai Sufen,Zeng Suimin, ^bLi Jian, ^cFei Gong, ^aHoher Berthold, Ge Lin, The role of vitamin d on pregnancy outcomes of IVF/ICSI
79. Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104:234.
80. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.J Clin Endocrinol Metab. 2011 Dec;96(12):3908.
81. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. Nutr Res 2011
82. Luca Pagliardini,¹ Paola Vigano',^{1,*} Michela Molgora,² Paola Persico,² Andrea Salonia,³ Simona Helda Vallati,² Alessio Paffoni,⁴ Edgardo Somigliana,⁴ Enrico Papaleo,² and Massimo Candiani²

High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Infertile Women Referring for Assisted Reproduction *Nutrients*. 2015 Dec; 7(12): 9972–9984.

83. Alice J. Shapiro, Sarah K. Darmon, David H. Barad, Norbert Gleicher, Vitaly A. Kushnir Vitamin D levels are not associated with ovarian reserve in a group of infertile women with a high prevalence of diminished ovarian reserve September 2018 Volume 110, Issue 4, Pages 761–766.e1
84. Alice J. Shapiro, Sarah K. Darmon, David H. Barad, Norbert Gleicher, Vitaly A. Kushnir Vitamin D levels are not associated with ovarian reserve in a group of infertile women with a high prevalence of diminished ovarian reserve September 2018 Volume 110, Issue 4, Pages 761–766.e1
85. Vanni VS, Vigano P, Somigliana E, Papaleo E, Paffoni A, Pagliardini L, et al. Vitamin D and assisted reproduction technologies: Current concepts. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 47.
86. Al-Kufa University Journal for Biology / VOL.10 / NO.1 / Year: 2018 Effect of iron status on fertility of woman in relation with certain hormones and other parameters *Sami Rehem Al-Katib, *Maisem Mohammed Hussein Al-Kaabi, *Aseel Jassim Al-Bderi Wasen Ghasi Al-Safi
87. Irene La Vecchia Alessio Paffoni Marta Castiglioni Stefania Ferrari Renata Bortolus Chiara Ferraris Fusarini Nora Bettinardi Edgardo Somigliana Fabio Parazzini Folate, homocysteine and selected vitamins and minerals status in infertile women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017 Feb 15;22(1):70-75. Epub 2016
88. Abdollahi Z, Elmadfa I, Djazayeri A, Sadeghian S, Freisling H, Mazandarani FS, Mohamed K Folate, vitamin B12 and homocysteine status in women of childbearing age: baseline data of folic acid wheat flour fortification in Iran. *Ann Nutr Metab*. 2008;53(2):143-50. doi: 10.1159/000170890. Epub 2008 Nov 10
89. A combination protocol of vitamin D, prednisone, aspirin, and vitamin B-folate complex improves ongoing pregnancy rates in patients with

recurrent pregnancy loss or multiple failed euploid single embryo transfer cycle
C. Prattl. Levin K. Bergin L. Nargi J. B. Davis: fertnstert 2018.07.458

90. Henry, J.F. (2003) Applied Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. In: Randolph, G Ed., Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands, Saunders, Philadelphia.1
91. S. Lalani,¹ I. Nizami,¹ A.A. Hashmi,¹ A. Saifuddin,¹ and R. Rehman^{1,*}
THYROID DYSFUNCTION AND INFERTILITY TREATMENT Acta
Endocrinol (Buchar). 2017

